

2025年6月改訂（第11版）
2024年10月

日本標準商品分類番号
872399

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

リアルダ錠1200mg
リアルダ錠600mg
LIALDA Tablets 1200mg
LIALDA Tablets 600mg

剤	形	フィルムコーティング錠 (放出制御製剤－素錠部：マトリックス型徐放性/被膜部：pH応答性)
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錠中 日局 メサラジン1200mg含有 1錠中 日局 メサラジン600mg含有
一 般 名		和名：メサラジン（JAN） 洋名：Mesalazine（JAN）、mesalazine（INN）
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： リアルダ錠1200mg：2016年 9月28日 リアルダ錠600mg：2025年 6月24日 薬価基準収載年月日： リアルダ錠1200mg：2016年11月18日 リアルダ錠600mg：薬価基準未収載 販売開始年月日： リアルダ錠1200mg：2016年11月28日 リアルダ錠600mg：—
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名		製造販売元：持田製薬株式会社 提 携：Nogra Pharma
医薬情報担当者の連絡先		
問 い 合 わ せ 窓 口		持田製薬株式会社 くすり相談窓口 TEL 0120-189-522 03-5229-3906 FAX 03-5229-3955 医療関係者向けホームページ https://med.mochida.co.jp/

本IFは2025年6月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

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。
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。



(01)14987224144303

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

(2020 年 4 月改訂)

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

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

IF 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。

IF に記載する項目配列は日病薬が策定した IF 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 IF 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 IF 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。

IF 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. IF の利用にあたって

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

IF 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。IF 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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や販売情報提供活動ガイドライン、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 IF 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、IF を利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

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯.....	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	3
4. 適正使用に関して周知すべき特性	3
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	3
6. RMPの概要	3
II. 名称に関する項目	4
1. 販売名	4
2. 一般名	4
3. 構造式又は示性式.....	4
4. 分子式及び分子量.....	4
5. 化学名（命名法）又は本質	5
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	5
III. 有効成分に関する項目	6
1. 物理化学的性質	6
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6
IV. 製剤に関する項目	7
1. 剤形	7
2. 製剤の組成.....	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物.....	8
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	9
9. 溶出性.....	9
10. 容器・包装.....	9
11. 別途提供される資材類.....	10
12. その他.....	10
V. 治療に関する項目	12
1. 効能又は効果	12
2. 効能又は効果に関連する注意.....	12
3. 用法及び用量	12
4. 用法及び用量に関連する注意.....	12
5. 臨床成績	14
VI. 薬効薬理に関する項目	53
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	53
2. 薬理作用	53

VII. 薬物動態に関する項目	55
1. 血中濃度の推移	55
2. 薬物速度論的パラメータ	59
3. 母集団（ポピュレーション）解析	60
4. 吸収	60
5. 分布	61
6. 代謝	62
7. 排泄	63
8. トランスポーターに関する情報	63
9. 透析等による除去率	63
10. 特定の背景を有する患者	63
11. その他	63
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	64
1. 警告内容とその理由	64
2. 禁忌内容とその理由	64
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	64
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	64
5. 重要な基本的注意とその理由	65
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	66
7. 相互作用	68
8. 副作用	68
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	71
10. 過量投与	72
11. 適用上の注意	72
12. その他の注意	72
IX. 非臨床試験に関する項目	73
1. 薬理試験	73
2. 毒性試験	75
X. 管理的事項に関する項目	78
1. 規制区分	78
2. 有効期間	78
3. 包装状態での貯法	78
4. 取扱い上の注意	78
5. 患者向け資材	78
6. 同一成分・同効薬	78
7. 国際誕生年月日	78
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	78
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	79
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	79
11. 再審査期間	79
12. 投薬期間制限に関する情報	79
13. 各種コード	79
14. 保険給付上の注意	79

XI. 文献	80
1. 引用文献	80
2. その他の参考文献	82
XII. 参考資料	83
1. 主な外国での発売状況	83
2. 海外における臨床支援情報	84
XIII. 備考	85
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	85
2. その他の関連資料	85

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

潰瘍性大腸炎は、「主として粘膜を侵し、しばしば、びらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症」と定義される慢性難治性炎症性腸疾患で、厚生労働省の特定疾患に指定されている¹⁾。代表的な臨床症状は、持続性または反復性の血便もしくは粘血便で、しばしば、下痢、腹痛、発熱を伴うが、罹患部位、罹患範囲及び炎症の程度によって、多彩な臨床症状を呈する²⁾。

潰瘍性大腸炎は発症原因が明確にはわかっていないため、現在でも根治的な治療法は確立されておらず、寛解と再燃を繰り返すため長期にわたる内科治療が必要となっている。内科治療の基本は病態に応じた治療を選択し症状をコントロールすることであり、治療の目標は速やかに寛解導入を図り、寛解を長期に維持することである。内科治療のうち、5-アミノサリチル酸（化学名、一般名はメサラジン）製剤（以後は5-ASA製剤と表記）は、直腸炎型の患者や軽症から中等症の左側大腸炎型・全大腸炎型の患者の寛解導入療法及び寛解維持療法の基本的治療薬とされており、潰瘍性大腸炎の活動期及び寛解期を通じて使用されている³⁾。

5-ASA製剤は、有効成分であるメサラジンが病変部位である大腸粘膜で作用して炎症を抑制すると考えられており、その治療効果は大腸粘膜中濃度と相関すると報告されている⁴⁾。メサラジンはそのまま経口投与すると速やかに上部消化管で吸収されるため⁵⁾、上部消化管でのメサラジンの吸収を抑制し大腸に効率的にメサラジンを送達するよう工夫した経口剤が求められている。国内ではサラゾスルファピリジン錠、時間依存型メサラジン放出調節製剤及びpH依存型メサラジン放出調節製剤が承認されている。国内の潰瘍性大腸炎治療指針では、寛解導入時には、国内外の報告より高用量の効果が高いことから、病変範囲及び病型等によらず、時間依存型メサラジン放出調節製剤では4,000mg/日が望ましく、pH依存型メサラジン放出調節製剤では3,600mg/日が望ましいとされている^{3,6,7)}。そのため、現在の活動期の潰瘍性大腸炎に対する経口5-ASA製剤による治療の主体は高用量であると考えられる。

経口5-ASA製剤による潰瘍性大腸炎の治療においては、潰瘍性大腸炎が慢性疾患であることに加え、若年の患者が多いこともあり、服薬アドヒアランスの不良が課題とされている。複雑な処方服薬アドヒアランスに影響するとされ、経口5-ASA製剤の服薬アドヒアランスを良好に維持するには、服薬回数及び服薬錠数が少ない方が有効とされている⁸⁾。そのため、活動期から寛解期を通じて服薬回数は1日1回で、しかも少ない服薬錠数で治療の実施が期待できる経口5-ASA製剤の開発が望まれていた。

リアルダ錠は、Cosmo Pharmaceutical社（アイルランド）が開発したメサラジンの経口DDS（Drug Delivery System）製剤である。本剤はメサラジンを親水性基剤及び親油性基剤からなるマトリックス中に分散させた素錠部にpH応答性の高分子フィルムによるコーティングを施している。そのため、胃内及び小腸付近でのメサラジンの放出が抑制され、本剤が大腸付近へ移行すると、高分子フィルムが溶解して素錠部が腸液にさらされ、親水性基剤及び親油性基剤が腸液の素錠部内部への浸透を抑制し、メサラジンが徐々に消化管中に放出される。すなわち、本剤はメサラジンを標的部位である大腸に送達するとともに、大腸全域に持続的に放出することが可能な放出制御製剤である。

リアルダ錠は、オランダで2006年12月に世界で初めて承認された。その後、Lialda®/Mezavant®等の商品名で海外の各国でも承認され、2025年3月時点で、米国、カナダ及び欧州を含む世界35カ国で軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入及び寛解維持の承認を取得している。

本邦では、持田製薬株式会社がリアルダ錠の開発・販売権をShire社（現 武田薬品工業株式会社）の子会社であるShire Pharmaceuticals Group社（英国）から取得、国内での開発に着手し、2016年9

月に「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」に対する新規 DDS の経口 5-ASA 製剤として承認を取得した。
2024 年 9 月 11 日付 医薬薬審発 0911 第 2 号厚生労働省医薬局医薬品審査管理課長通知にて、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しない。」との再審査結果が公示された。また、再審査にて製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動が適切に実施されたものと判断され、承認条件は解除された。

なお、潰瘍性大腸炎は成人だけでなく小児でも発症するが、小児では進行が早く、直腸炎型が全大腸炎型に進展しやすいほか、成人と比べて病変範囲の拡大及び重症化が見られやすいため⁹⁾、成人よりも積極的な治療が望まれる。小児潰瘍性大腸炎患者に対する寛解導入療法では、薬用量は原則として体重もしくは体表面積をもとに換算し、重症度も加味して調整することとされているが、低用量の 5-ASA 製剤で効果不十分な例では高用量への増量が可能⁹⁾とされており、小児でも高用量の効果が高いことが知られている⁷⁾。

小児患者に対するリアルダ錠の使用について、海外では 2020 年 6 月に米国（体重 24kg 以上の患者が対象）及び欧州（体重 50kg 超かつ 10 歳以上の患者が対象）でそれぞれ承認され、2025 年 3 月時点で世界 15 ヶ国にて承認を取得している。そして国内では、2025 年 6 月に、小児患者（体重 23kg 超）に対する用法及び用量の追加、さらには投与量を柔軟に調整でき、かつ小児患者への適応追加に伴って開発された小型製剤（600mg 錠）の剤形追加の承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

- (1) メサラジンを対照とし、軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎（16 歳以上）を対象とした国内第Ⅲ相試験（非劣性試験）において、リアルダ錠 4,800mg/日（1 日 1 回）投与の pH 依存型メサラジン放出調節製剤 3,600mg/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証され、優越性も確認された。また、全大腸炎型、左側大腸炎型、直腸炎型に対する Ulcerative Colitis Disease Activity Index (UC-DAI) スコアの変化量はそれぞれ -2.8、-2.4、-2.7 であった。（15～25 頁参照）
- (2) メサラジンを対照とし、寛解期の潰瘍性大腸炎（16 歳以上）を対象とした国内第Ⅲ相試験（非劣性試験）において、リアルダ錠 2,400mg/日（1 日 1 回）投与の時間依存型メサラジン放出調節製剤 2,250mg/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証された。（26～30 頁参照）
- (3) 軽症～中等症の活動期の小児潰瘍性大腸炎（17 歳未満）を対象とした国内第Ⅲ相試験において、投与 8 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率は 25.9% [両側 95%信頼区間 (FAS) : 11.1%～46.3%]^{a)}であった。また、投与期終了時の Pediatric Ulcerative Colitis Activity Index (PUCAI) スコアに基づく寛解率は 40.7%であった。（36～42 頁参照）
a) 臨床的寛解率の両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値「10%」を上回っていた。
- (4) 寛解期の小児潰瘍性大腸炎（17 歳未満）を対象とした国内第Ⅲ相試験において、投与 48 週までの UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率は 73.9% [両側 95%信頼区間 (FAS) : 51.6%～89.8%]^{b)}であった。（43～48 頁参照）
b) 血便の非発現率の両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値「50%」を上回っていた。
- (5) リアルダ錠は潰瘍性大腸炎の活動期から寛解期を通して「1 日 1 回」の投与が可能であり、良好な服薬アドヒアランスが期待できる。（1 頁参照）
- (6) 重大な副作用として、下記が報告されている。（68～69 頁参照）
 - 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）
 - 2) 心膜炎（0.1～1%未満）、心筋炎、胸膜炎（頻度不明）

- 3) 間質性肺疾患（間質性肺炎、器質性肺炎、胞隔炎、好酸球性肺炎等）（0.1～1%未満）
- 4) 腭炎（頻度不明）
- 5) 間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全（頻度不明）
- 6) 肝機能障害、肝炎、黄疸（頻度不明）
- 7) 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）
- 8) 薬剤性過敏症症候群（頻度不明）

主な副作用は、潰瘍性大腸炎の悪化、アミラーゼ増加、ビリルビン増加、尿中 *N*-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ（NAG）増加、頭痛等である。（69頁参照）

注) 23kg以下の小児に対しては本邦適用外である。また、本剤300mg錠は本邦未承認である。小児の活動期における本剤の承認された用法及び用量は「通常、体重23kg超の小児にはメサラジンとして1日1回80mg/kgを食後経口投与するが、4,800mgを上限とし、患者の状態により適宜減量する。」である。小児の寛解期における本剤の承認された用法及び用量は「通常、体重23 kg超の小児にはメサラジンとして1日1回40mg/kgを食後経口投与するが、2,400mgを上限とする。」である。

3. 製品の製剤学的特性

リアルダ錠の製剤学的特性は、メサラジンを親水性基剤及び親油性基剤からなるマトリックス中に分散させた素錠部に、pH 応答性の高分子フィルムをコーティングすることで、メサラジンを標的部位である大腸に送達し、大腸全域へ持続的に放出させることである。（9～11 頁参照）

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	タイトル、参照先
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

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

リアルダ[®]錠 1200mg

リアルダ[®]錠 600mg

(2) 洋名

LIALDA[®] Tablets 1200mg

LIALDA[®] Tablets 600mg

(3) 名称の由来

米国では販売名：Lialda、イタリアでは販売名：Mesavacol、欧州・その他各国では販売名：Mezavant / Mezavant XL / Mezavant LP の名称で販売されている。本邦では米国販売名に準じ、リアルダ[®]錠とした。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

メサラジン（JAN）

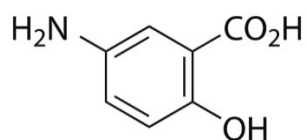
(2) 洋名（命名法）

Mesalazine（JAN）、mesalazine（INN）

(3) ステム

サリチル酸誘導体：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

慣用名：5-aminosalicylic acid

別名：メサラミン/ Mesalamine (USAN)

略号：5-ASA

記号番号：MD-0901

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

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

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、希塩酸に溶ける。

(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：280℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

解離定数（pKa）は5.8であった。

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

該当資料なし

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℃/60%RH	ポリエチレン袋（二重）	36 箇月	規格に適合
加速試験	40℃/75%RH	ポリエチレン袋（二重）	6 箇月	規格に適合
苛酷試験（温度）	60℃	ガラス瓶（遮光・密閉）	3 箇月	規格に適合
苛酷試験（湿度）	25℃/75%RH	ガラスシャーレ （遮光・開放）	3 箇月	規格に適合
苛酷試験（光）	5000lx, 25℃	ガラスシャーレ （曝光及び遮光）	総照度：120 万 lx・hr 以上 総近紫外放射エネルギー： 200W・hr/m ² 以上	規格に適合

試験項目：性状、溶状、乾燥減量、類縁物質、定量

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法：日局「メサラジン」の確認試験による

定 量 法：日局「メサラジン」の定量法による

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

フィルムコーティング錠

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	リアルダ錠 1200mg	リアルダ錠 600mg
性状	赤褐色で楕円形のフィルムコーティング錠（腸溶錠）	
外形 (mm)		
重量 (mg)	1385	711

(3) 識別コード

	リアルダ錠 1200mg	リアルダ錠 600mg
識別コード	S476	S6
記載場所	錠剤、PTP シート	錠剤、PTP シート

(4) 製剤の物性

pH 応答性被膜による耐酸性を有し、pH7 付近で被膜が溶解した後、有効成分（メサラジン）を徐々に溶出する。（「IV. 9. 溶出性」の項参照）

(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	リアルダ錠 1200mg	リアルダ錠 600mg
有効成分	1 錠中 日局 メサラジン 1200mg	1 錠中 日局 メサラジン 600mg
添加剤	カルメロースナトリウム、カルナウバロウ、ステアリン酸、含水二酸化ケイ素、デンプン、グリコール酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸コポリマーL、メタクリル酸コポリマーS、クエン酸トリエチル、酸化チタン、三酸化鉄、マクロゴール 6000	

(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

5. 混入する可能性のある夾雑物

スルファニル酸、3,5-ジアミノサリチル酸、4-アミノフェノール、2-アミノフェノール、3-アミノサリチル酸、5-アミノ-2-ヒドロキシ-3-(4-スルホフェニル)安息香酸、4-アミノサリチル酸、2,5-ジヒドロキシ安息香酸、サリチル酸

6. 製剤の各種条件下における安定性

〈リアルダ®錠 1200mg〉

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験 ¹⁰⁾	15℃	プラスチック PTP/アルミ袋	36 箇月	規格に適合
中間的試験 ¹¹⁾	20℃/ 65%RH	プラスチック PTP/アルミ袋	12 箇月	規格に適合
加速試験 ¹¹⁾	30℃/ 65%RH	プラスチック PTP/アルミ袋	6 箇月	3 箇月まで規格に適合。 6 箇月で溶出性が規格上限付近まで上昇（規格外）
苛酷試験 ¹²⁾	40℃/ 25%RH	褐色ガラス瓶 (遮光、密閉、無包装)	3 箇月	3 箇月で溶出性が規格上限付近まで上昇（規格内）
	25℃/ 75%RH	褐色ガラス瓶 (遮光、開放、無包装)	3 箇月	規格に適合
	5000lx 25℃	シャーレ (曝光、開放、無包装) シャーレ (遮光、開放、無包装)	総照度：120 万 lx・hr 総近紫外放射エネルギー：200W・hr/m ² 以上	規格に適合

試験項目：性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量

その他の保存条件、保存期間における安定性試験結果¹³⁾

保存条件	保存形態	保存期間	結果
5℃	プラスチック PTP/ アルミ袋	36 箇月	規格に適合

〈リアルダ®錠 600mg〉

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験 ¹⁴⁾	15℃	プラスチック PTP/アルミ袋	36 箇月	規格に適合
加速試験 ¹⁵⁾	30℃/ 65%RH	プラスチック PTP/アルミ袋	12 箇月	規格に適合
苛酷試験 ¹⁶⁾	40℃	褐色ガラス瓶 (遮光、気密、無包装)	3 箇月	規格に適合
	25℃/ 75%RH	褐色ガラス瓶 (開放、無包装)	3 箇月	規格に適合
	5000lx 25℃/ 60%RH	シヤーレ (曝光、開放、無包装) シヤーレ (遮光、開放、無包装)	総照度：120 万 lx・hr 以上 総近紫外放射エネルギー： 200W・hr/m ² 以上	規格に適合

試験項目：性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量

その他の保存条件、保存期間における安定性試験結果 ¹⁷⁾

保存条件	保存形態	保存期間	結果
25℃/ 60%RH	プラスチック PTP/ アルミ袋	36 箇月	規格に適合
40℃/ 75%RH	プラスチック PTP/ アルミ袋	6 箇月	規格に適合

試験項目：性状、純度試験（類縁物質）、溶出性、定量

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（物理化学的変化）

該当資料なし

9. 溶出性

日本薬局方パドル法を用いて、段階的に試験液の pH を変化させた溶出試験において、pH1 付近及び pH6 付近の試験液で試験を行うとき、有効成分（メサラジン）はほとんど溶出せず、pH7 付近の試験液で試験を行うとき、有効成分（メサラジン）は徐々に溶出し、6 時間後の溶出率は 80%以上である ¹⁸⁾。

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

〈リアルダ錠 1200mg〉

PTP : 56 錠 (8 錠×7)、224 錠 (8 錠×28)

〈リアルダ錠 600mg〉

PTP : 100錠 (10錠×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装 : ポリプロピレン、環状ポリオレフィン、アルミニウム箔

ピロー包装 : アルミラミネートフィルム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

12. その他

海外第 I 相試験－健康成人における薬物シンチグラフィー・パイロット試験－¹⁹⁾

【対象・方法】

海外の健康成人 8 例に対して、放射性物質の酸化サマリウムを混合したリアルダ (¹⁵³Sm-リアルダ) 1200mg を 1 錠^{注)} または pH 依存型メサラジン放出調節製剤 (¹⁵³Sm-メサラジン) 1200mg (400mg 錠を 3 錠) を非盲検下 2 期クロスオーバーで空腹時に単回経口投与し、生体内における各製剤の崩壊時間や崩壊部位などをガンマシンチグラフィーを用いて比較検討した。

【結果】

¹⁵³Sm-リアルダと ¹⁵³Sm-メサラジンの消化管通過プロファイルは類似していた(表IV-1)。

表IV-1 ¹⁵³Sm-リアルダおよび ¹⁵³Sm-メサラジンの消化管通過プロファイル

	胃排出 (時間)	回腸盲腸移行部到達 (時間)	結腸到達 (時間)
¹⁵³ Sm-リアルダ	1.38±1.22 (N=8)	4.44±1.56 (N=5 ^{a)})	5.03±1.37 (N=8)
¹⁵³ Sm-メサラジン	0.86±0.90 (N=8)	3.66±0.72 (N=4 ^{a)})	5.27±2.12 (N=7)

a) 小腸から結腸までの連続した画像において放射性標識製剤が移動していたため、¹⁵³Sm-リアルダの 3 例および ¹⁵³Sm-メサラジンの 4 例の回腸盲腸移行部出現時間は計測できなかった。

また、¹⁵³Sm-リアルダは投与後 4.75 時間に小腸中央部から上行結腸の間で崩壊を始め、投与後 17.37 時間に上行結腸から下行結腸の間で完全に崩壊した。一方、¹⁵³Sm-メサラジンは、投与後 6.16 時間に主に遠位小腸から上行結腸の間で崩壊を始め、7.27 時間に主に上行結腸で完全に崩壊した (表IV-2、表IV-3)。

以上のことから、本剤は有効成分であるメサラジンを病変部位の大腸に送達するとともに、大腸全域に持続的に放出するものと考えられた。

表Ⅳ-2 ^{153}Sm -リアルダおよび ^{153}Sm -メサラジンの錠剤崩壊の要約

	崩壊開始（時間） (N=8)	崩壊完了（時間） (N=8)
^{153}Sm -リアルダ	4.75±1.31	17.37±8.63
^{153}Sm -メサラジン	6.16±1.80	7.27±2.13

表Ⅳ-3 ^{153}Sm -リアルダおよび ^{153}Sm -メサラジンの錠剤崩壊の部位

		各消化管部位における被験者数 ^{b)}									
		胃	近位小腸	小腸 中央部	遠位小腸	回腸盲腸 移行部	上行結腸	右結腸曲	横行結腸	左結腸曲	下行結腸
^{153}Sm -リアルダ	崩壊開始	0	0	1	2	2	2	0	0	0	0
	崩壊完了	0	0	0	0	0	2	2	2	1	1
^{153}Sm -メサラジン	崩壊開始	0	0	0	2	2	3	0	1	0	0
	崩壊完了	0	0	0	0	1	6	0	1	0	0

b) ^{153}Sm -リアルダまたは ^{153}Sm -メサラジンの崩壊開始または崩壊完了した消化管部位ごとの被験者数

注) 成人に対する1回量1200mgの投与は本邦適用外である。成人における本剤の承認された用法及び用量は「通常、成人にはメサラジンとして1日1回2,400mgを食後経口投与する。活動期は、通常、成人にはメサラジンとして1日1回4,800mgを食後経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。」である。

V. 治療に関する項目

1. 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

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1 回 2,400mg を食後経口投与する。活動期は、通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1 回 4,800mg を食後経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。

通常、体重 23kg 超の小児にはメサラジンとして 1 日 1 回 40mg/kg を食後経口投与するが、2,400mg を上限とする。活動期は、通常、体重 23kg 超の小児にはメサラジンとして 1 日 1 回 80mg/kg を食後経口投与するが、4,800mg を上限とし、患者の状態により適宜減量する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内の薬物動態、有効性および安全性成績に基づき設定した。

4. 用法及び用量に関連する注意

- 7.1 活動期の用量を投与する場合は、投与開始 8 週間を目安に有効性を評価し、漫然と継続しないこと。
- 7.2 本剤をメサラジン注腸剤又は坐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。[9.2.2、9.3.2、9.8 参照]
- 7.3 小児に対する 1 日投与量については、下表を目安とすること。[9.7、17.1.4、17.1.5 参照]

体重	活動期	寛解期
	投与量 (mg/日)	投与量 (mg/日)
23kg 超 35kg 以下	2,400	1,200
35kg 超 50kg 以下	3,600	1,800
50kg 超	4,800	2,400

- 7.4 使用製剤（本剤 1200mg 錠及び 600mg 錠）を切替える場合は、患者の状態を慎重に観察すること。[17.1.3 参照]

[解説]

- 7.1 本剤 4,800mg/日（1 日 1 回）について、軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内の臨床試験 2 試験（MD090111U33 試験及び MD090111U31 試験）の投与期間が 8 週間であるため、投与開始 8 週間を目安に有効性を評価し、漫然と継続しない旨を設定した。小児については、成人と共通した注意として設定した。
- 7.2 本剤をメサラジンの注腸剤又は坐剤と併用した場合の薬物動態については確認されていない。そのため、肝又は腎機能の低下している患者や高齢者等、メサラジンの代謝・排泄の遅延が予想される患者群におけるメサラジンの総投与量への注意喚起として設定した。
- 7.3 小児潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内の臨床試験 2 試験（MD090111P21 試験及び MD090111P22 試験）の用法・用量に基づき設定した。
※本剤を小児に用いる場合、内服可能な体重 23kg 超の患者が対象である（本剤の大きさは「IV. 1. 剤形」の項参照）。
- 7.4 成人切替え試験（MD090111U21 試験）では 1200mg 錠から 600mg 錠への切替えにおいて、有効性及び安全性に特段の問題はなかったが、1200mg 錠と 600mg 錠の生物学的同等性については、生物学的同等性試験が実施されていないことを踏まえ設定した。

5. 臨床成績
 <成人患者>

(1) 臨床データパッケージ

表 V-1 評価資料

Phase	試験番号	対象	投与例数	本剤の 1日用量	対照薬	投与期間
I (国内)	MD090111N11	健康成人 (日本人)	30 例 ^{a)}	2,400mg 4,800mg	プラセボ	単回
			28 例 ^{a)}	2,400mg 4,800mg	プラセボ	7 日間
III (国内)	MD090111U33	軽症から中等症の 活動期の 潰瘍性大腸炎患者 (日本人)	280 例	4,800mg	pH 依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日	8 週間
	MD090111U32	寛解期の 潰瘍性大腸炎患者 (日本人)	203 例	2,400mg	時間依存型メサラジン 放出調節剤 2,250mg/日	48 週間
	MD090111U31	軽症から中等症の 活動期の 潰瘍性大腸炎患者 (日本人)	251 例	2,400mg 4,800mg	時間依存型メサラジン 放出調節剤 2,250mg/日	8 週間

a) 単回投与試験にて本剤が投与された 30 例中 2 例は反復投与試験の開始前に試験を中止したため、7 日間の反復投与試験では 28 例に本剤が投与された。

(2) 臨床薬理試験

忍容性試験

国内第 I 相臨床試験（承認時評価資料、MD090111N11 試験）²⁰⁾

健康成人を対象に本剤 2,400mg/日、本剤 4,800mg/日又はプラセボ錠を 1 日 1 回空腹時単回経口投与し（各群 10 例）、ウォッシュアウト期間の後、同じ用量を 1 日 1 回朝食後 7 日間反復経口投与した結果、本剤の忍容性が確認された。

有害事象は 30 例中 17 例（56.7%）、副作用は 30 例中 12 例（40.0%）に認められた。本剤投与群のバイタルサイン及び心電図に関して、有害事象は認められなかった。本剤の投与中止に至った有害事象は、本剤 4,800mg/日群の 1 例に 1 件発現した肝機能検査異常であり、治験責任医師により本剤との因果関係は「明らかに関連あり」と判断された。当該有害事象の程度は軽度であり、特に治療することなく消失した。その他、発現したすべての有害事象はいずれも軽度であり、無処置で消失又は回復した。また、死亡を含む重篤な有害事象は認められなかった。

(3) 用量反応探索試験

国内では用量探索のための試験は実施していない。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する国内第Ⅲ相臨床試験
(承認時評価資料、MD090111U33 試験)²¹⁾

表 V-2 MD090111U33 試験の概要

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験	
目的	軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎に対する本剤 4,800mg/日の有効性及び安全性について、多施設共同ランダム化二重盲検実薬対照並行群間比較試験により検討した。 有効性は、投与期終了時における UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量について、pH 依存型メサラジン放出調節製剤 3,600mg/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 4,800mg/日（1 日 1 回）投与の非劣性を検証することとした。 安全性は、投与期の有害事象について、本剤 4,800mg/日（1 日 1 回）投与と pH 依存型メサラジン放出調節製剤 3,600mg/日（1 日 3 回）投与を評価することとした。	
対象	軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者	
選択基準	(1) 潰瘍性大腸炎と診断された患者 (2) 2 次登録時の UC-DAI スコアが 3 以上 8 以下で、かつ S 状結腸内視鏡スコアが 1 以上、血便スコアが 1 以上、医師による全般的評価（PGA）スコアが 2 以下をいずれも満たす患者 (3) 同意取得時の年齢が満 16 歳以上の外来患者	
主な除外基準	(1) メサラジン製剤やサリチル酸系の薬剤に対する薬物過敏症の既往を有する患者 (2) 潰瘍性大腸炎の重症度分類で重症と判断された患者 (3) 潰瘍性大腸炎の病型が慢性持続型または急性劇症型の患者 等	
方法	ダブルダミー法を用い、被験者を以下の 2 投与群へランダムに割り付けた。 [投与群、投与量及び投与方法] ・ 本剤 4,800mg/日群：本剤 1200mg 錠を 1 回 4 錠、1 日 1 回朝食後に、pH 依存型メサラジン放出調節製剤のプラセボ錠を 1 回 3 錠、1 日 3 回毎食後に経口投与した。 ・ pH 依存型メサラジン放出調節製剤 3,600mg/日群：本剤のプラセボ錠を 1 回 4 錠、1 日 1 回朝食後に、pH 依存型メサラジン放出調節製剤 400mg 錠を 1 回 3 錠、1 日 3 回毎食後に経口投与した。 [治験期間] 前観察期（4～14 日）、投与期（8 週間）、後観察期（1 週間）	
被験者数 (解析対象集団)	Full Analysis Set (FAS)	278 例
	Per Protocol Set (PPS)	267 例
	PPS かつ UC-DAI スコア算出可能な症例	263 例
	投与期における安全性解析対象集団	280 例

評価項目	<有効性> 主要評価項目： ・ UC-DAI スコア変化量：投与期終了時の UC-DAI スコアー投与期開始時の UC-DAI スコア PPS を対象として、pH 依存型メサラジン放出調節剤 3,600mg/日群に対する本剤 4,800mg/日群の非劣性を検証することとした。なお、非劣性が検証された場合には FAS を対象として、優越性の確認も行うこととした。 副次評価項目： ・ 寛解：投与期終了時に UC-DAI スコアが 2 以下、かつ血便スコアが 0 ・ 臨床的寛解：投与期終了時に血便スコアが 0、かつ排便回数スコアが 0 ・ 内視鏡的寛解：投与期終了時に S 状結腸内視鏡スコアが 0 ・ 改善：投与期終了時に UC-DAI スコアが開始時から 2 以上改善 ・ UC-DAI を構成する各スコアの変化量 サブグループ解析： 部分集団ごと（病型別、病変範囲別、投与期開始時の UC-DAI スコア別）の UC-DAI スコアの変化量 <安全性> 投与期の有害事象 等
解析計画	<有効性の解析> 有効性の解析に用いる主要な解析対象は、PPS とした。 (1) 主要評価項目の解析 有効性の主要評価項目の解析には UC-DAI スコアの変化量を用いることとした。 主要評価項目に関する主要な解析として、以下の解析を行うこととした。 本剤 4,800mg/日群及び pH 依存型メサラジン放出調節剤 3,600mg/日群を対象に、UC-DAI スコアの変化量に関して共分散分析を行い、投与群間の平均値の差の両側 95%信頼区間を求め非劣性を検証することとした。共分散分析モデルは、群を主効果、投与期開始時の UC-DAI スコアを共変量とすることとした。非劣性限界値は、UC-DAI の変化量の差として 1.1 とすることとした。 なお、pH 依存型メサラジン放出調節剤 3,600mg/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 4,800mg/日（1 日 1 回）投与の非劣性が検証された場合、FAS を対象として投与群間の平均値の差の両側 95%信頼区間に基づき、優越性の確認も行うこととした。 (2) 副次評価項目の解析 寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解、改善については、それぞれ寛解率、臨床的寛解率、内視鏡的寛解率、改善率を求め、本剤 4,800mg/日群と pH 依存型メサラジン放出調節剤群の差および差の両側 95%信頼区間を算出することとした。UC-DAI を構成する各スコアの変化量については、主要評価項目と同様に、共分散分析モデルは、群を主効果、投与期開始時の各スコアを共変量とする解析を実施することとした。 その他、主要評価項目および副次評価項目をサポートする目的で、必要に応じた解析を実施することとした。 欠測の取り扱いについて、有効性評価指標の評価データが欠測しデータを代入する場合は、LOCF (Last Observation Carried Forward) 法による補完を別途実施した。「臨床的寛解」について欠測の場合は LOCF 法で補完した。補

	完できない場合は「非臨床的寛解」として取り扱った。「寛解」、「内視鏡的寛解」および「改善」について欠測の場合は「非寛解」、「非内視鏡的寛解」および「非改善」として取り扱った。 ＜安全性の解析＞ 安全性の解析に用いる主要な解析対象は投与期における安全性解析対象集団とした。 有害事象の集計は最新の ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) の基本語 (Preferred Term : PT) を用いて行うこととした。
--	--

【結果】

<有効性>

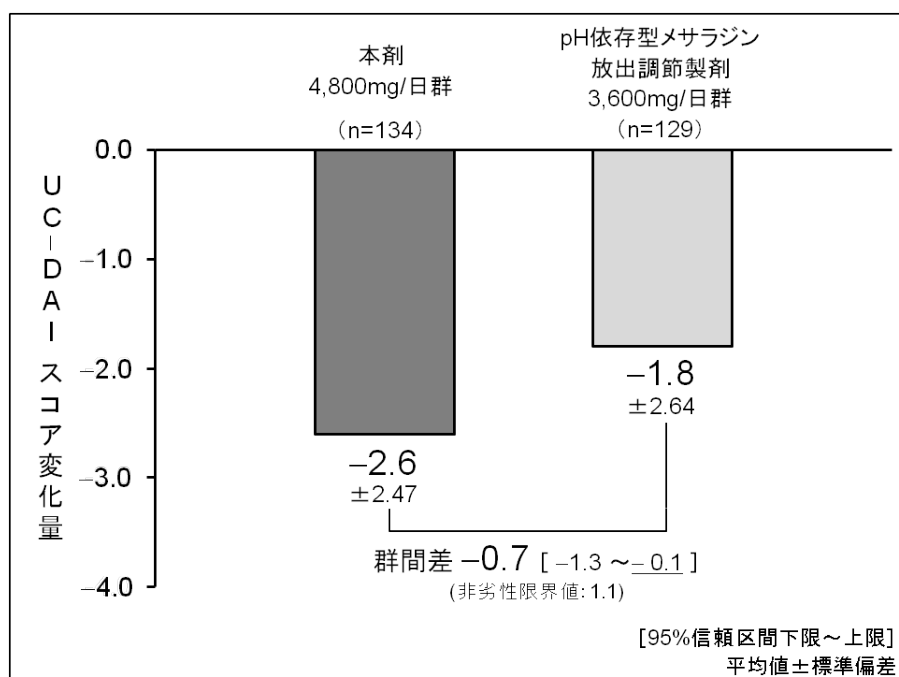
[主要評価項目]

A) 非劣性の検証

PPSのうちUC-DAIスコアが算出された症例において、UC-DAIスコアの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤 4,800mg/日群で -2.6 ± 2.47 、pH 依存型メサラジン放出調節剤 3,600mg/日群で -1.8 ± 2.64 であった。本剤 4,800mg/日群の pH 依存型メサラジン放出調節剤 3,600mg/日群に対する UC-DAI スコア変化量の平均値の差（投与期開始時の UC-DAI スコアで調整）は -0.7 [両側 95%信頼区間 (PPS) : $-1.3 \sim -0.1$]であり、本剤 4,800mg/日（1日1回）投与の pH 依存型メサラジン放出調節剤 3,600mg/日（1日3回）投与に対する非劣性が検証された*（共分散分析）。

*：投与群間の平均値の差の両側 95%信頼区間の上限が非劣性限界値 1.1 を下回った

図V-1 UC-DAI スコア変化量（PPS）



表V-3 UC-DAI スコア変化量（PPS）

投与群	例数	平均値 [両側 95%信頼区間]	標準偏差	pH 依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日群との差 [両側 95%信頼区間] ^{a)}
本剤 4,800mg/日群	134	-2.6 [-3.0 ~ -2.1]	2.47	-0.7 [-1.3 ~ -0.1] ^{a)}
pH依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日群	129	-1.8 [-2.3 ~ -1.4]	2.64	

a) 共分散分析

B) 優越性の確認

本剤 4,800mg/日（1 日 1 回）投与の pH 依存型メサラジン放出調節剤 3,600mg/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証されたため、優越性の確認を行った。

FAS のうち UC-DAI スコアが算出された症例において、UC-DAI スコアの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤 4,800mg/日群で -2.5 ± 2.51 、pH 依存型メサラジン放出調節剤 3,600mg/日群で -1.7 ± 2.73 であった。本剤 4,800mg/日群の pH 依存型メサラジン放出調節剤 3,600mg/日群に対する UC-DAI スコア変化量の平均値の差（投与期開始時の UC-DAI スコアで調整）は -0.8 [両側 95%信頼区間 (FAS) : $-1.4 \sim -0.2$]であり、本剤 4,800mg/日（1 日 1 回）投与の pH 依存型メサラジン放出調節剤 3,600mg/日（1 日 3 回）投与に対する優越性が確認された（共分散分析）。

図 V-2 UC-DAI スコア変化量（FAS）

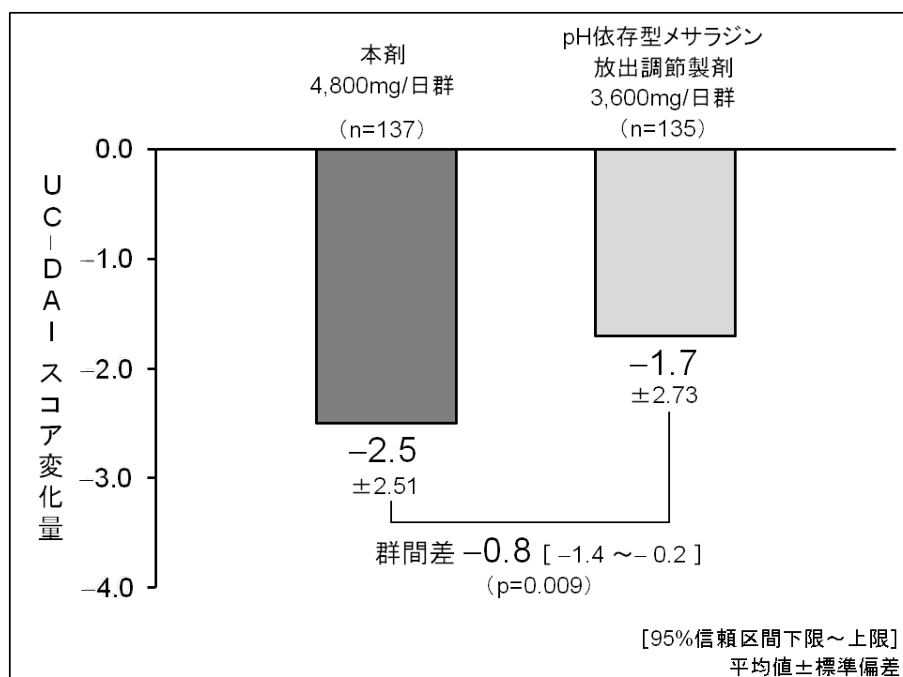


表 V-4 UC-DAI スコア変化量（FAS）

投与群	例数	平均値 [両側 95%信頼区間]	標準偏差	pH 依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日群との差 [両側 95%信頼区間] ^{a)}	p 値
本剤 4,800mg/日群	137	-2.5 [$-2.9 \sim -2.0$]	2.51	-0.8 [$-1.4 \sim -0.2$] ^{a)}	$p=0.009^a)$
pH依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日群	135	-1.7 [$-2.1 \sim -1.2$]	2.73		

a) 共分散分析

〔副次評価項目〕

副次評価項目である寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解、改善及び UC-DAI を構成する各スコアの変化量の成績は、下表の通りであった。寛解については本剤 4,800mg/日群と pH 依存型メサラジン放出調節剤 3,600mg/日群との差が 12.8%〔両側 95%信頼区間 (PPS) : 1.4%~24.3%〕であった。血便スコアについては本剤 4,800mg/日群と pH 依存型メサラジン放出調節剤 3,600mg/日群との差が投与期 2 週時には-0.2〔両側 95%信頼区間 (PPS) : -0.4~0.0〕、4 週時には-0.3〔両側 95%信頼区間 (PPS) : -0.5~-0.1〕、8 週時には-0.3〔両側 95%信頼区間 (PPS) : -0.5~-0.1〕であった。

表 V-5 寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解、改善 (PPS、投与期終了時)

	投与群	例数	寛解又は 改善例数	寛解又は 改善率 (%) 〔両側 95%信頼区間〕	pH 依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日群との差 (%) 〔両側 95%信頼区間〕
寛解	本剤 4,800mg/日群	136	59	43.4 〔34.9~52.1〕	12.8 〔1.4~24.3〕
	pH 依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日群	131	40	30.5 〔22.8~39.2〕	
臨床的 寛解	本剤 4,800mg/日群	136	56	41.2 〔32.8~49.9〕	10.6 〔-0.8~22.1〕
	pH 依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日群	131	40	30.5 〔22.8~39.2〕	
内視鏡的 寛解	本剤 4,800mg/日群	136	26	19.1 〔12.9~26.7〕	5.4 〔-3.5~14.2〕
	pH 依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日群	131	18	13.7 〔8.4~20.8〕	
改善	本剤 4,800mg/日群	136	86	63.2 〔54.5~71.3〕	9.0 〔-2.7~20.8〕
	pH 依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日群	131	71	54.2 〔45.3~62.9〕	

注) 「臨床的寛解」について欠測の場合は LOCF 法で補完した。補完できない場合は「非臨床的寛解」として取り扱った。
「寛解」、「内視鏡的寛解」および「改善」について欠測の場合は「非寛解」、「非内視鏡的寛解」および「非改善」として取り扱った。

表 V-6 UC-DAI を構成する各スコアの変化量（PPS、投与期終了時）

	投与群	例数	平均値 [両側 95%信頼区間]	標準偏差	pH 依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日群との差 [両側 95%信頼区間] ^{a)}
排便回数 スコア	本剤 4,800mg/日群	136	-0.5 [-0.6~-0.3]	0.93	-0.2 [-0.4~0.0] ^{a)}
	pH依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日群	131	-0.3 [-0.5~-0.1]	1.02	
血便 スコア	本剤 4,800mg/日群	136	-1.0 [-1.2~-0.9]	0.85	-0.3 [-0.5~-0.2] ^{a)}
	pH依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日群	131	-0.6 [-0.8~-0.5]	0.82	
S状結腸 内視鏡 スコア	本剤 4,800mg/日群	134	-0.5 [-0.6~-0.4]	0.74	-0.1 [-0.3~0.1] ^{a)}
	pH依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日群	129	-0.4 [-0.5~-0.3]	0.81	
PGA スコア	本剤 4,800mg/日群	134	-0.6 [-0.7~-0.4]	0.68	-0.1 [-0.3~0.0] ^{a)}
	pH依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日群	129	-0.5 [-0.6~-0.3]	0.71	

a) 共分散分析

図 V-3 排便回数スコア推移 (PPS)

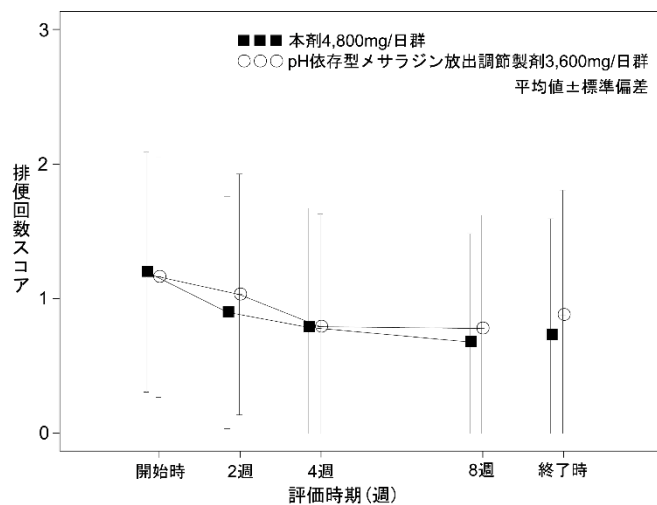


図 V-4 血便スコア推移 (PPS)

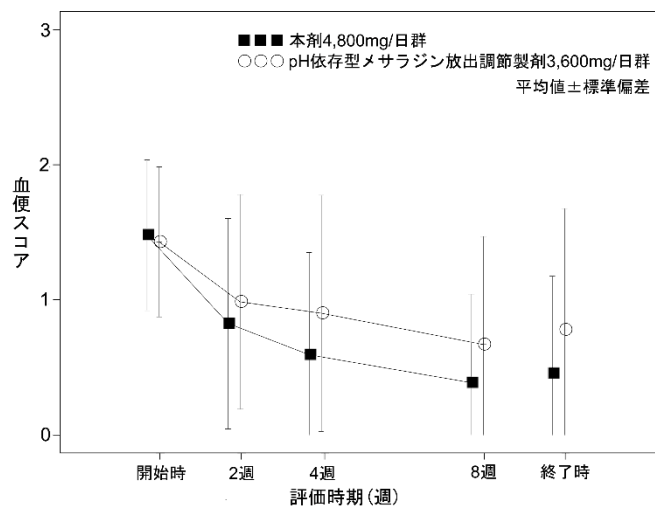


図 V-5 S 状結腸内視鏡スコア推移 (PPS)

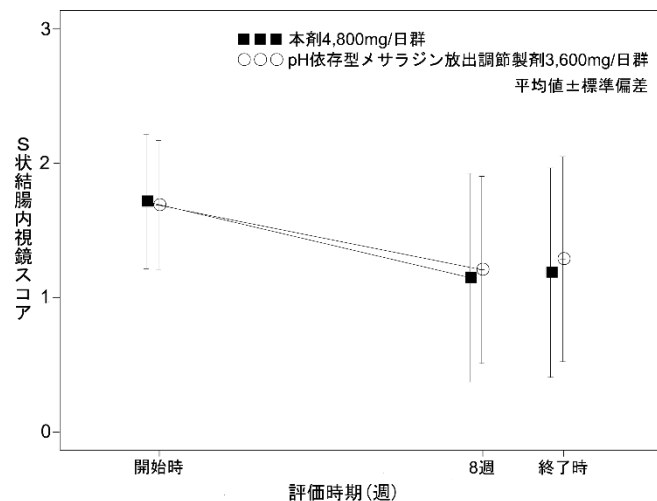
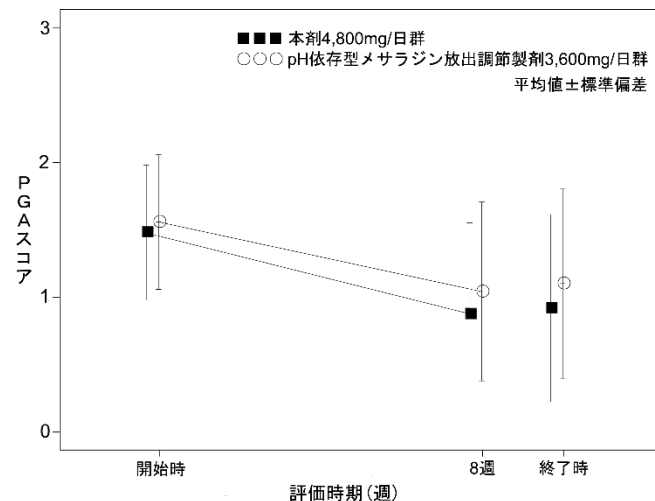


図 V-6 PGA スコア推移 (PPS)



〔部分集団における有効性：サブグループ解析〕

当初の計画に従い、人口統計学的変数の部分集団ごとに、PPS における投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量の共分散分析を行った。

・病型別の有効性

潰瘍性大腸炎の病型別の UC-DAI スコア変化量は、下表の通りであった。

表 V-7 病型別の UC-DAI スコア変化量（PPS、投与期終了時）

病型	投与群	例数	UC-DAI スコア変化量 (平均値±標準偏差)	pH 依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日群との差 [両側 95%信頼区間] ^{a)}
初回 発作型	本剤 4,800mg/日群	24	-3.6±1.77	-0.8 [-1.9～0.3] ^{a)}
	pH依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日群	22	-3.1±2.59	
再燃 寛解型	本剤 4,800mg/日群	110	-2.3±2.55	-0.7 [-1.4～-0.1] ^{a)}
	pH依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日群	107	-1.6±2.59	

a) 共分散分析

・病変範囲別の有効性

潰瘍性大腸炎の病変範囲別の UC-DAI スコア変化量は、下表の通りであった。

表 V-8 病変範囲別の UC-DAI スコア変化量 その 1（PPS、投与期終了時）

病変範囲	投与群	例数	UC-DAI スコア変化量 (平均値±標準偏差)	pH 依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日群との差 [両側 95%信頼区間] ^{a)}
直腸炎型	本剤 4,800mg/日群	50	-2.7±2.64	-1.9 [-2.8～-1.1] ^{a)}
	pH依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日群	53	-0.7±1.86	
直腸炎型 以外	本剤 4,800mg/日群	84	-2.5±2.37	0.1 [-0.7～0.8] ^{a)}
	pH依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日群	76	-2.6±2.81	

a) 共分散分析

表 V-9 病変範囲別の UC-DAI スコア変化量 その 2 (PPS、投与期終了時)

病変範囲	投与群	例数	UC-DAI スコア変化量 (平均値±標準偏差)	pH 依存型メサラジン 放出調節製剤 3,600mg/日群との差 [両側 95%信頼区間] ^{a)}
直腸炎型	本剤 4,800mg/日群	50	-2.7±2.64	-1.9 [-2.8~-1.1] ^{a)}
	pH依存型メサラジン 放出調節製剤 3,600mg/日群	53	-0.7±1.86	
左側 大腸炎型	本剤 4,800mg/日群	64	-2.4±2.32	0.1 [-0.8~1.0] ^{a)}
	pH依存型メサラジン 放出調節製剤 3,600mg/日群	60	-2.5±2.77	
全 大腸炎型	本剤 4,800mg/日群	19	-2.8±2.50	-0.6 [-2.6~1.4] ^{a)}
	pH依存型メサラジン 放出調節製剤 3,600mg/日群	14	-3.0±3.09	
右側 大腸炎型	本剤 4,800mg/日群	0	—	—
	pH依存型メサラジン 放出調節製剤 3,600mg/日群	0	—	
区域性 大腸炎型	本剤 4,800mg/日群	1	1.0	4.5 [-50.5~59.5] ^{a)}
	pH依存型メサラジン 放出調節製剤 3,600mg/日群	2	-3.5±3.54	

a) 共分散分析

・投与期開始時の UC-DAI スコア別の有効性

投与期開始時の UC-DAI スコア別の UC-DAI スコア変化量は、下表の通りであった。

表 V-10 投与期開始時の UC-DAI スコア別の UC-DAI スコア変化量 (PPS、投与期終了時)

投与期 開始時の UC-DAI スコア	投与群	例数	UC-DAI スコア変化量 (平均値±標準偏差)	pH 依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日群との差 [両側 95%信頼区間] ^{a)}
3以上 5以下	本剤 4,800mg/日群	56	-1.6±2.23	-0.1 [-0.9~0.6] ^{a)}
	pH依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日群	52	-1.5±1.83	
6以上 8以下	本剤 4,800mg/日群	78	-3.3±2.40	-1.1 [-2.0~-0.3] ^{a)}
	pH依存型メサラジン 放出調節剤 3,600mg/日群	77	-2.1±3.06	

a) 共分散分析

<安全性>

投与期の有害事象の発現率は、本剤 4,800mg/日群で 50.0% (70/140 例)、pH 依存型メサラジン放出調節剤 3,600mg/日群で 55.7% (78/140 例) であった。

投与期の副作用の発現率は、本剤 4,800mg/日群で 26.4% (37/140 例)、pH 依存型メサラジン放出調節剤 3,600mg/日群で 22.9% (32/140 例) であった。主な副作用の発現率は、本剤 4,800mg/日群では β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 5.0% (7/140 例)、血中ビリルビン増加 5.0% (7/140 例)、アミラーゼ増加 2.1% (3/140 例) であった。pH 依存型メサラジン放出調節剤 3,600mg/日群では潰瘍性大腸炎 5.7% (8/140 例)、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 4.3% (6/140 例) であった。

投与期中止に至った副作用の発現率は、本剤 4,800mg/日群では 3.6% (5/140 例、5 件) であり、潰瘍性大腸炎が 2 件、間質性肺疾患、器質性肺炎および肝機能異常は 1 件ずつ、pH 依存型メサラジン放出調節剤 3,600mg/日群では 7.1% (10/140 例、12 件) であり、潰瘍性大腸炎が 7 件、突発性難聴、心筋炎、血中カリウム増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加および血中アルカリホスファターゼ増加はいずれも 1 件ずつであった。

投与期の重篤な副作用は、本剤 4,800mg/日群では、間質性肺疾患、器質性肺炎の各 1 例 (0.7%)、pH 依存型メサラジン放出調節剤 3,600mg/日群では、潰瘍性大腸炎 2 例 (1.4%)、心筋炎 1 例 (0.7%) に認められた。

いずれの群においても、死亡例は認められなかった。

②寛解期の潰瘍性大腸炎患者に対する国内第Ⅲ相臨床試験
(承認時評価資料、MD090111U32 試験) ²²⁾

表 V-11 MD090111U32 試験の概要

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験
目的	寛解期の潰瘍性大腸炎に対する本剤 2,400mg/日 投与の有効性及び安全性について、多施設共同ランダム化二重盲検実薬対照並行群間比較試験により検討した。 有効性は、血便の非発現率について、時間依存型メサラジン放出調節製剤 2,250mg/日 (1 日 3 回) 投与に対する本剤 2,400mg/日 (1 日 1 回) 投与の非劣性を検証することとした。 安全性は、投与期の有害事象について、本剤 2,400mg/日 (1 日 1 回) 投与と時間依存型メサラジン放出調節製剤 2,250mg/日 (1 日 3 回) 投与を評価することとした。
対象	寛解期の潰瘍性大腸炎患者
選択基準	(1) 潰瘍性大腸炎と診断された患者 (2) 2 次登録時の UC-DAI スコアが 2 以下で、かつ血便スコアが 0 で定義される寛解期の患者 (3) 同意取得時の年齢が満 16 歳以上の外来患者
主な除外基準	メサラジン製剤やサリチル酸系の薬剤に対する薬物過敏症の既往を有する患者等
方法	ダブルダミー法を用い、被験者を以下の 2 投与群へランダムに割り付けた。 [投与群、投与量及び投与方法] ・本剤 2,400mg/日群：本剤 1200mg 錠を 1 回 2 錠、1 日 1 回朝食後及び時間依存型メサラジン放出調節製剤のプラセボ錠を 1 回 3 錠、1 日 3 回毎食後に経口投与した。 ・時間依存型メサラジン放出調節製剤 2,250mg/日群：本剤のプラセボ錠を 1 回 2 錠、1 日 1 回朝食後及び時間依存型メサラジン放出調節製剤 250mg 錠を 1 回 3 錠、1 日 3 回毎食後に経口投与した。 [治験期間] 前観察期 (4～14 日)、投与期 (48 週間)、後観察期 (1 週間)
被験者数 (解析対象集団)	FAS 203 例 PPS 199 例 投与期における安全性解析対象集団 203 例
評価項目	<有効性> 主要評価項目：血便の非発現率 副次評価項目：血便の非発現期間、再燃率 <安全性> 投与期の有害事象 等 等

解析計画	<有効性の解析> 有効性の解析に用いる主要な解析対象は、PPS とした。 有効性に関する以下の項目について解析を実施した。 (1) 主要評価項目の解析 投与群ごとに血便の非発現率（血便が発現しなかった症例数の割合）およびその両側 95%信頼区間を算出した。また、投与群間の差およびその両側 95%信頼区間を算出した。 非劣性限界値は、血便の非発現率の差として-10%とした。なお、血便が発現しなかった症例は、2 次登録日から終了時までのすべての血便スコアが 0 であった症例とした。 (2) 副次評価項目の解析 血便の非発現期間は、時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日群と本剤 2,400mg/日群のハザード比およびその両側 95%信頼区間を算出した。 再燃は、投与群ごとに再燃率（再燃した症例数の割合）およびその両側 95%信頼区間、ならびに、投与群間の差およびその両側 95%信頼区間を算出した。 欠測の取り扱いについて、有効性評価指標の評価データが欠測しデータを代入する場合は、LOCF 法による補完を別途実施した。再燃の評価欠測例において、成績を補完する場合は「再燃あり」として補完した。 <安全性の解析> 安全性の解析に用いる主要な解析対象は投与期における安全性解析対象集団とした。 有害事象の集計は、ICH 国際医薬用語集日本語版の基本語を用いて行った。
------	---

【結果】

<有効性>

【主要評価項目】

血便の非発現率（投与期終了時）は、本剤 2,400mg/日群で 84.8%（84/99 例）、時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日群で 78.0%（78/100 例）であった。本剤 2,400mg/日（1 日 1 回）投与群の時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日（1 日 3 回）投与に対する血便の非発現率の差は 6.8%[両側 95%信頼区間（PPS）：-3.9%～17.6%]であり、本剤 2,400mg/日（1 日 1 回）投与の時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証された*。

*：投与群間の差の両側 95%信頼区間の下限が非劣性限界値-10%を上回った

図 V-7 血便の非発現率（PPS）

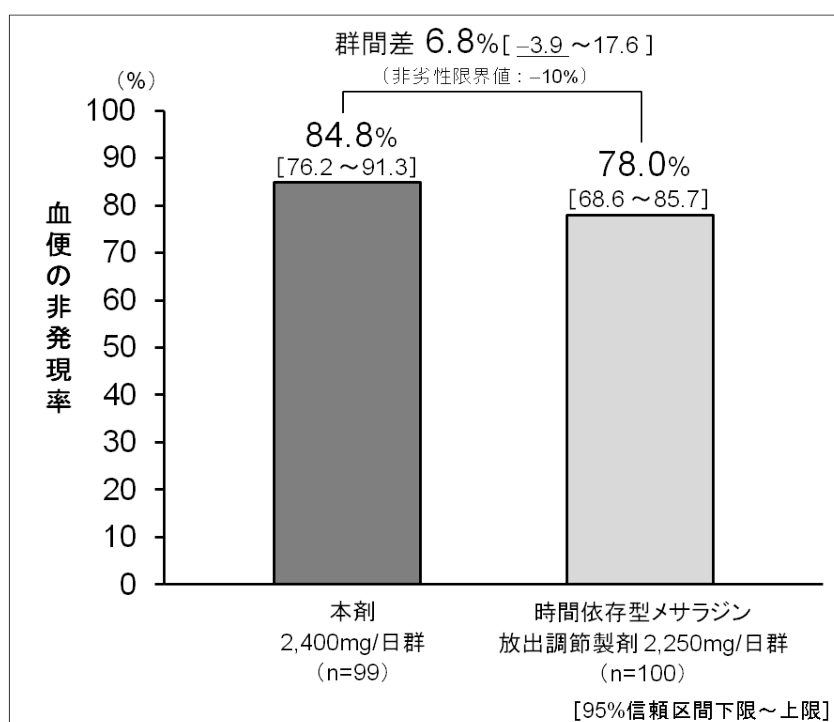


表 V-12 血便の非発現率（PPS）

投与群	例数	血便の 非発現 ^{a)} 例数	血便の非発現率 (%) [両側 95%信頼区間]	時間依存型メサラジン 放出調節剤 2,250mg/日群との差 (%) [両側 95%信頼区間]
本剤 2,400mg/日群	99	84	84.8 [76.2～91.3]	6.8 [-3.9～17.6]
時間依存型メサラジン 放出調節剤 2,250mg/日群	100	78	78.0 [68.6～85.7]	

a) 登録日から終了時までのすべての評価（規定外来院を含む）において血便スコアが 0

〔副次評価項目〕

・血便の非発現期間

血便の非発現期間を比較したところ、時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日群に対する本剤 2,400mg/日群の血便発現のハザード比は 0.677〔両側 95%信頼区間（PPS）：0.351～1.305〕であった（Cox 回帰）。

図 V-8 血便の非発現期間の Kaplan-Meier プロット（PPS）

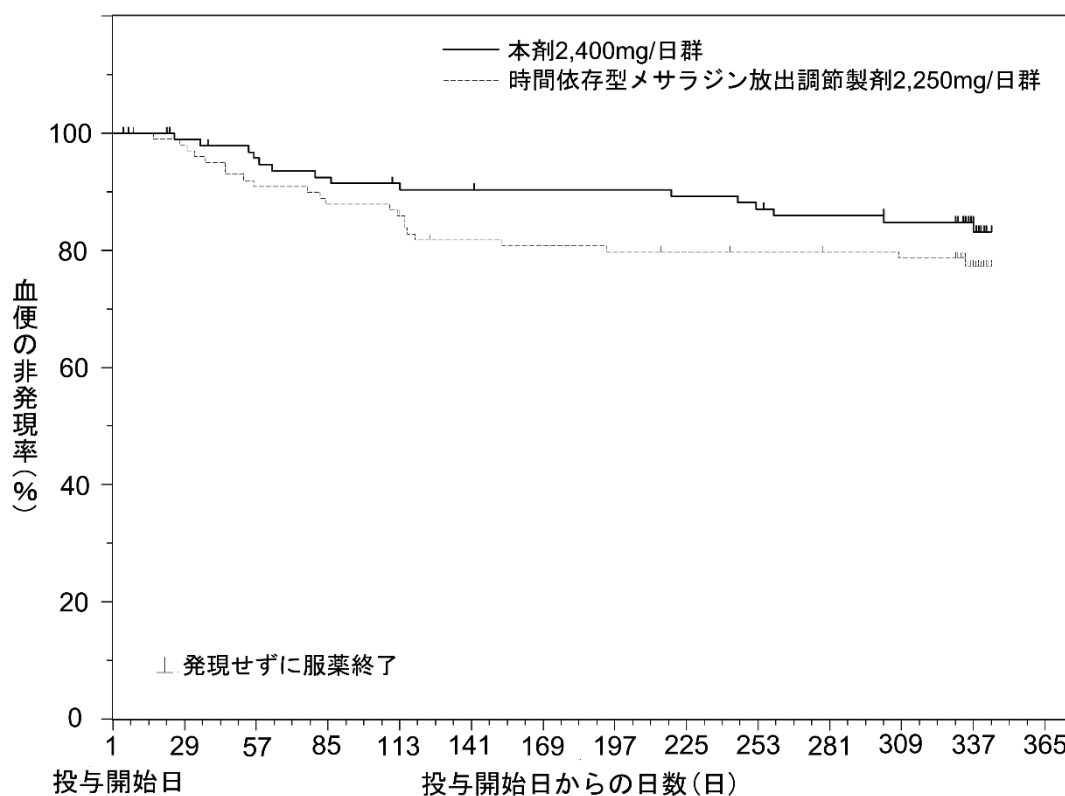


表 V-13 リスク集団 (Number at risk)

投与開始日からの 日数 (日)	1	29	57	85	113	141	169	197	225	253	281	309	337	365
本剤 2,400mg/日群	99	94	89	86	84	83	82	82	81	79	77	75	53	0
時間依存型メサラジン 放出調節剤 2,250mg/日群	100	97	90	87	85	79	78	77	76	75	74	73	44	0

表 V-14 血便の非発現期間の比較 (PPS)

投与群	血便の非発現期間 (日) ^{a)}			
	例数	血便の発現例数	ハザード比 ^{b)} [両側 95%信頼区間]	p 値
本剤 2,400mg/日群	99	15	0.677 [0.351~1.305]	p=0.242 ^{c)}
時間依存型メサラジン 放出調節製剤 2,250mg/日群	100	22		

a) 血便が発現した場合：血便スコアが最初に 1 以上と判定された来院日の前日ー服用開始日の前日+1

血便が発現しなかった場合：終了時来院日ー服用開始日の前日+1

欠測の取り扱い：血便スコアが最後に 0 であることが確認された来院日ー服用開始日の前日+1

b) 本剤 2,400mg/日群の時間依存型メサラジン放出調節製剤 2,250mg/日群に対するハザード比 (Cox 回帰)

c) Log-rank 検定

・再燃率

PPS における投与終了時の再燃率*は、本剤 2,400mg/日群で 13.1% (13/99 例)、時間依存型メサラジン放出調節製剤 2,250mg/日群で 18.0% (18/100 例) であった。また、本剤 2,400mg/日群の時間依存型メサラジン放出調節製剤 2,250mg/日群に対する再燃率の差は-4.9% [両側 95%信頼区間 (PPS) : -14.9%~5.2%] であった。

注) 再燃の評価欠測例においては、「再燃あり」として補完した。

表 V-15 再燃 (終了時) の比較 (PPS)

評価時期	投与群	例数	再燃 ^{a)} 例数	再燃率 (%) [両側 95%信頼区間]	時間依存型メサラジン 放出調節製剤 2,250mg/日群との差 [両側 95%信頼区間]
終了時	本剤 2,400mg/日群	99	13	13.1 [7.2~21.4]	-4.9 [-14.9~5.2]
	時間依存型メサラジン 放出調節製剤 2,250mg/日群	100	18	18.0 [11.0~26.9]	

a) UC-DAI スコアが 3 以上、かつ血便スコアが 1 以上

<安全性>

投与期の有害事象の発現率は、本剤 2,400mg/日群では 82.0% (82/100 例)、時間依存型メサラジン放出調節製剤 2,250mg/日群では 85.4% (88/103 例) であった。

投与期の副作用の発現率は、本剤 2,400mg/日群で 17.0% (17/100 例)、時間依存型メサラジン放出調節製剤 2,250mg/日群で 25.2% (26/103 例) であった。主な副作用は、本剤 2,400mg/日群では潰瘍性大腸炎 4.0% (4/100 例)、 β -Nアセチル D グルコサミニダーゼ増加 2.0% (2/100 例)、腹部膨満 2.0% (2/100 例) であった。時間依存型メサラジン放出調節製剤 2,250mg/日群では潰瘍性大腸炎 5.8% (6/103 例)、 β -Nアセチル D グルコサミニダーゼ増加 5.8% (6/103 例)、アミラーゼ増加 2.9% (3/103 例)、貧血 2.9% (3/103 例) であった。

投与期中止に至った副作用の発現率は、本剤 2,400mg/日群では 8.0% (8/100 例) であり、潰瘍性大腸炎が 4 例、頭痛、腹部膨満、そう痒症、全身性そう痒症および四肢痛は 1 例ずつ、時間依存型メサラジン放出調節製剤 2,250mg/日群では 5.8% (6/103 例) であり、潰瘍性大腸炎が 4 例、肝機能異常およびアミラーゼ増加は 1 例ずつであった。

いずれの群においても死亡例および重篤な副作用は認められなかった。

③活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する国内第Ⅲ相臨床試験
(承認時評価資料、MD090111U31 試験)²³⁾

表 V-16 MD090111U31 試験の概要

試験デザイン	多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験
目的	軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎に対する本剤 2,400mg/日及び 4,800mg/日の有効性及び安全性について、多施設共同ランダム化二重盲検実薬対照並行群間比較試験により検討した。 有効性は、投与期終了時における UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量について、時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 2,400mg/日（1 日 1 回）投与の非劣性及び時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 4,800mg/日（1 日 1 回）投与の優越性を検証することとした。 安全性は、投与期の有害事象について、本剤 2,400mg/日（1 日 1 回）投与及び 4,800mg/日（1 日 1 回）投与と時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日（1 日 3 回）投与を評価することとした。
対象	軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者
選択基準	(1) 潰瘍性大腸炎と診断された患者 (2) 2 次登録時の UC-DAI スコアが 4 以上 10 以下で、かつ S 状結腸内視鏡スコアが 1 以上、血便スコアが 1 以上、医師による全般的評価（PGA）スコアが 2 以下をいずれも満たす患者 (3) 同意取得時の年齢が満 16 歳以上の外来患者
主な除外基準	(1) メサラジン製剤やサリチル酸系の薬剤に対する薬物過敏症の既往を有する患者 (2) 潰瘍性大腸炎の重症度分類で重症と判断された患者 (3) 潰瘍性大腸炎の病型が慢性持続型または急性劇症型の患者 等
方法	ダブルダミー法を用い、被験者を以下の 3 投与群へランダムに割り付けた。 [投与群、投与量及び投与方法] ・本剤 2,400mg/日群：本剤 1200mg 錠を 1 回 2 錠及び本剤のプラセボ錠を 1 回 2 錠、1 日 1 回朝食後に、時間依存型メサラジン放出調節剤のプラセボ錠を 1 回 3 錠、1 日 3 回毎食後に経口投与した。 ・本剤 4,800mg/日群：本剤 1200mg 錠を 1 回 4 錠、1 日 1 回朝食後に、時間依存型メサラジン放出調節剤のプラセボ錠を 1 回 3 錠、1 日 3 回毎食後に経口投与した。 ・時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日群：本剤のプラセボ錠を 1 回 4 錠、1 日 1 回朝食後に、時間依存型メサラジン放出調節剤 250mg 錠を 1 回 3 錠、1 日 3 回毎食後に経口投与した。 [治験期間] 前観察期（4～14 日）、投与期（8 週間）、後観察期（1 週間）
被験者数 (解析対象集団)	FAS 251 例 PPS 243 例 PPS かつ UC-DAI スコア算出可能な症例 236 例 投与期における安全性解析対象集団 251 例

評価項目	<有効性> 主要評価項目： ・ UC-DAI スコア変化量：投与期終了時の UC-DAI スコアー投与期開始時の UC-DAI スコア 時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日群に対する本剤 2,400mg/日群の非劣性を検証すること、また、非劣性が検証された場合には FAS を対象として、時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日群に対する本剤 4,800mg/日群の優越性を検証することとした。 副次評価項目： ・ 寛解：投与期終了時に UC-DAI スコアが 2 以下、かつ血便スコアが 0 ・ 臨床的寛解：投与期終了時に血便スコアが 0、かつ排便回数スコアが 0 ・ 内視鏡的寛解：投与期終了時に S 状結腸内視鏡スコアが 0 ・ 改善：投与期終了時に UC-DAI スコアが開始時から 2 以上改善 ・ UC-DAI を構成する各スコアの変化量 <安全性> 投与期の副作用 等
解析計画	<有効性の解析> 有効性の解析に用いる主要な解析対象は、非劣性については PPS、優越性については FAS とした。 (1) 主要評価項目の解析 有効性の主要評価項目として UC-DAI スコアの変化量を用いた。 1) 時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 2,400mg/日（1 日 1 回）投与の非劣性：本剤 2,400mg/日群および時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日群を対象に、UC-DAI スコアの変化量に関して共分散分析を行い、投与群間の平均値の差の両側 95%信頼区間を求めた。共分散分析モデルは、群を主効果、投与期開始時の UC-DAI スコアを共変量とした。 非劣性の限界値は、UC-DAI の変化量の差として 1.0 とした。 2) 時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 4,800mg/日（1 日 1 回）投与の優越性：本剤 4,800mg/日群および時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日群を対象に、UC-DAI スコアの変化量に関して共分散分析を行い、本剤 4,800mg/日群と時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日群を比較した。共分散分析モデルは、群を主効果、投与期開始時の UC-DAI スコアを共変量とした。 なお、時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日（1 日 3 回）に対する本剤 2,400mg/日（1 日 1 回）の非劣性が検証された場合に限り、時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日（1 日 3 回）に対する本剤 4,800mg/日（1 日 1 回）の優越性を検証することとした。 <安全性の解析> 安全性の解析に用いる主要な解析対象は投与期における安全性解析対象集団とした。 有害事象の集計は、ICH 国際医薬用語集日本語版の基本語を用いて行った。

【結果】

<有効性>

投与終了時の UC-DAI スコアの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤 2,400mg/日群で-1.9、本剤 4,800mg/日群で-3.3、時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日群で-2.4 であった。本剤 2,400mg/日群と時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日群の UC-DAI スコアの変化量の平均値の差は 0.3[両側 95%信頼区間（PPS）：-0.5～1.1]であり、主要評価項目において、時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日群に対する本剤 2,400mg/日群の非劣性が検証されなかった*（共分散分析）。事後的に実施した多重性を考慮しない解析では、FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（平均値±標準偏差）は、本剤 2,400mg/日群で-1.9±2.53、本剤 4,800mg/日群で-3.3±2.46、時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日群で-2.4±2.77 で、本剤 4,800mg/日群の時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日群に対する UC-DAI スコアの変化量の平均値の差（投与期開始時の UC-DAI スコアで調整）は-1.2[両側 95%信頼区間（FAS）：-2.0～-0.5]であった（ $p=0.002$ ）。本試験の結果を踏まえ、追加試験として pH 依存型メサラジン放出調節剤 3,600mg/日投与に対する本剤 4,800mg/日の非劣性を検証する MD090111U33 試験を実施することとした。

*：投与群間の平均値の差の両側 95%信頼区間の上限が非劣性限界値 1.0 を下回らなかった。

<安全性>

投与期の副作用の発現率は、本剤 2,400mg/日群で 24.7%（21/85 例）、本剤 4,800mg/日群で 27.2%（22/81 例）、時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日群で 18.8%（16/85 例）であった。主な副作用は、本剤 2,400mg/日群では β -Nアセチル D グルコサミニダーゼ増加 7.1%（6/85 例）、潰瘍性大腸炎 4.7%（4/85 例）であった。本剤 4,800mg/日群では β -Nアセチル D グルコサミニダーゼ増加 7.4%（6/81 例）、血中ビリルビン増加 4.9%（4/81 例）であった。時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日群では β -Nアセチル D グルコサミニダーゼ増加 7.1%（6/85 例）であった。

投与期中止に至った副作用の発現率は、本剤 2,400mg/日群で 8.2%（7/85 例）、本剤 4,800mg/日群で 6.2%（5/81 例）、時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250 mg/日群で 2.4%（2/85 例）であった。いずれの投与群においても潰瘍性大腸炎が最も多く、投与群ごとの発現率は、本剤 2,400mg/日群で 4.7%（4/85 例）、本剤 4,800mg/日群で 2.5%（2/81 例）、時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日群で 2.4%（2/85 例）であった。

投与期の重篤な副作用は本剤 2,400mg/日群で潰瘍性大腸炎が 1 例、本剤 4,800mg/日群で潰瘍性大腸炎が 1 例、頭痛および心膜炎（同一例）が各 1 例に認められた。時間依存型メサラジン放出調節剤 2,250mg/日群では認められなかった。

いずれの群においても死亡例は認められなかった。

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

特定使用成績調査（終了）^{24, 25)}

調査の目的	使用実態下におけるリアルダ錠 1200 mg（以下、本剤）の長期使用時の安全性および有効性を把握する。																																									
調査方式	中央登録方式																																									
症例数	収集症例数 1,705 例（目標症例数 300 例）																																									
調査期間等	実施期間：平成 29 年 1 月～令和 2 年 4 月 観察期間：本剤の投与開始日から 52 週時までの投与期間を観察期間とする。																																									
主な評価項目	安全性検討事項： 間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全、肝機能障害、肝炎、黄疸、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、心膜炎、心筋炎、胸膜炎、間質性肺疾患（間質性肺炎、器質性肺炎、胞隔炎、好酸球性肺炎等）、膵炎、メサラジンによる過敏症状（発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等） 有効性に関する検討事項： 使用実態下における長期使用時の有効性																																									
主な調査結果	安全性： 安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査における発現状況は、下表のとおりであった。 表 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況 <table><tr><td>安全性解析対象症例数</td><td colspan="2">1,682</td></tr><tr><td>副作用発現症例数</td><td colspan="2">111</td></tr><tr><td>副作用発現割合</td><td colspan="2">6.6%</td></tr><tr><td rowspan="2">安全性検討事項</td><td>重篤</td><td>非重篤</td></tr><tr><td>発現症例数 (発現割合%)</td><td>発現症例数 (発現割合%)</td></tr><tr><td colspan="3">重要な特定されたリスク</td></tr><tr><td>間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全^{※1}</td><td>0</td><td>1 (0.1)</td></tr><tr><td>肝機能障害、肝炎、黄疸^{※2}</td><td>1 (0.1)</td><td>12 (0.7)</td></tr><tr><td>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^{※3}</td><td>1 (0.1)</td><td>3 (0.2)</td></tr><tr><td>心膜炎、心筋炎、胸膜炎^{※4}</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td>間質性肺疾患（間質性肺炎、器質性肺炎、胞隔炎、好酸球性肺炎等）^{※5}</td><td>2 (0.1)</td><td>0</td></tr><tr><td>膵炎^{※6}</td><td>0</td><td>0</td></tr><tr><td colspan="3">重要な潜在的リスク</td></tr><tr><td>メサラジンによる過敏症状（発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等）^{※7}</td><td>3 (0.2)</td><td>29 (1.7)</td></tr></table> MedDRA/J version 25.1 各リスクの MedDRA 用語の定義において、基本語を PT、標準検索式を SMQ と略す。 ^{※1} 急性腎不全（SMQ）の狭域に該当する事象および PT：尿細管間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎障害、腎炎 ^{※2} 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸（SMQ）の狭域、非感染性肝炎（SMQ）の狭域、肝臓関連臨床検査、徴候および症状（SMQ）の狭域に該当する事象および PT：薬物性肝障害、肝障害、血中アルカリホスファターゼ増加 ^{※3} 無顆粒球症（SMQ）の狭域、造血障害による白血球減少症（SMQ）の狭域、造血障害による血小板減少症（SMQ）の狭域に該当する事象および PT：貧血 ^{※4} 非感染性心筋炎／心膜炎（SMQ）の狭域に該当する事象および PT：胸膜炎 ^{※5} 間質性肺疾患（SMQ）の狭域および好酸球性肺炎（SMQ）の狭域に該当する事象および PT：器質性肺炎 ^{※6} 急性膵炎（SMQ）の狭域に該当する事象および PT：高アミラーゼ血症、アミラーゼ増加 ^{※7} PT：過敏症、薬物過敏症、薬物不耐性、発熱、高体温症、下痢、腹痛、上腹部痛、下腹部痛、腹部症状、好酸球数増加、好酸球百分率増加、発疹、薬疹、蕁麻疹、湿疹、痒疹、丘疹、そう痒性皮膚疹	安全性解析対象症例数	1,682		副作用発現症例数	111		副作用発現割合	6.6%		安全性検討事項	重篤	非重篤	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)	重要な特定されたリスク			間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全 ^{※1}	0	1 (0.1)	肝機能障害、肝炎、黄疸 ^{※2}	1 (0.1)	12 (0.7)	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 ^{※3}	1 (0.1)	3 (0.2)	心膜炎、心筋炎、胸膜炎 ^{※4}	0	0	間質性肺疾患（間質性肺炎、器質性肺炎、胞隔炎、好酸球性肺炎等） ^{※5}	2 (0.1)	0	膵炎 ^{※6}	0	0	重要な潜在的リスク			メサラジンによる過敏症状（発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等） ^{※7}	3 (0.2)	29 (1.7)
安全性解析対象症例数	1,682																																									
副作用発現症例数	111																																									
副作用発現割合	6.6%																																									
安全性検討事項	重篤	非重篤																																								
	発現症例数 (発現割合%)	発現症例数 (発現割合%)																																								
重要な特定されたリスク																																										
間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全 ^{※1}	0	1 (0.1)																																								
肝機能障害、肝炎、黄疸 ^{※2}	1 (0.1)	12 (0.7)																																								
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 ^{※3}	1 (0.1)	3 (0.2)																																								
心膜炎、心筋炎、胸膜炎 ^{※4}	0	0																																								
間質性肺疾患（間質性肺炎、器質性肺炎、胞隔炎、好酸球性肺炎等） ^{※5}	2 (0.1)	0																																								
膵炎 ^{※6}	0	0																																								
重要な潜在的リスク																																										
メサラジンによる過敏症状（発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等） ^{※7}	3 (0.2)	29 (1.7)																																								

特定使用成績調査の副作用発現割合 6.6%（111/1,682 例）は、承認時までの国内第Ⅲ相臨床試験（MD090111U31 試験、MD090111U32 試験及び MD090111U33 試験）を統合した副作用発現割合 23.9%（97/406 例）を上回らず、発現した副作用の種類は同様であり、発現頻度及び重篤性につい

	て臨床上の懸念となる事項はなかった。また、投与期間が長くなることに伴い、初発の副作用発現割合が高くなる副作用はなかった。 有効性： 担当医師による全般的な有効性の評価結果は、いずれの評価時期においても有効症例割合は 80%以上であった。また、本調査での UC-DAI スコアの変化量は、承認時の国内第Ⅲ相臨床試験の UC-DAI スコアの変化量（平均値±標準偏差）と比較して大きな違いはなかった。これらの結果から本剤の有効性には問題ないと判断した。
--	---

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

該当資料なし

(7) その他

該当資料なし

<小児患者>

(1) 臨床データパッケージ

表 V-17 評価資料

Phase	試験番号	対象	投与例数	本剤の 1日用量	対照薬	投与期間
Ⅲ (国内)	MD090111P21	軽症から中等症の 活動期の小児 潰瘍性大腸炎患者 (17歳未満)	27 例	80mg/kg ^{a)}	—	8 週間
	MD090111P22	寛解期の小児 潰瘍性大腸炎患者 (17歳未満)	23 例	40mg/kg ^{b)}	—	48 週間
	MD090111U21	寛解期の 潰瘍性大腸炎患者 (16 歳以上)	23 例	2,400mg	—	16 週間

a) 本剤 1200mg の活動期用量（1 日 1 回 4,800mg）に基づき、成人の体重を 60kg と仮定して体重換算した。

b) 本剤 1200mg の通常用量（1 日 1 回 2,400mg）に基づき、成人の体重を 60kg と仮定して体重換算した。

(2) 臨床薬理試験

国内では試験を実施していない。

(3) 用量反応探索試験

該当資料なし

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

該当資料なし

＜参考：承認の根拠となった有効性の成績＞

- ①活動期の小児潰瘍性大腸炎患者に対する国内第Ⅲ相臨床試験
(承認時評価資料、MD090111P21 試験)²⁶⁾

表 V-18 MD090111P21 試験の概要

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験																	
目的	軽症～中等症の活動期の小児潰瘍性大腸炎に対する本剤の有効性、安全性および薬物動態を検討した。																	
対象	軽症～中等症の活動期の小児潰瘍性大腸炎患者																	
主な選択基準	(1) 潰瘍性大腸炎と診断された患者 (2) 2 次登録時の UC・DAI スコアが 3 以上 8 以下で、かつ S 状結腸内視鏡スコア (UC・DAI) が 1 以上、血便スコア (UC・DAI) が 1 以上、医師による全般的評価 (PGA) スコア (UC・DAI) が 2 以下をいずれも満たす患者 (3) 同意取得時の年齢が 17 歳未満の外来患者 (4) 2 次登録時の体重が 18kg 以上 90kg 以下の患者等																	
主な除外基準	(1) メサラジン製剤やサリチル酸系の薬剤に対する薬物過敏症の既往を有する患者 (2) 潰瘍性大腸炎の病型が慢性持続型あるいは急性劇症型の患者等																	
方法	対象被験者に本剤 80mg/kg/日を 1 日 1 回、朝食後経口投与した。体重により体重区分を決定し、体重区分ごとに下表に示す投与量、製剤および錠数を投与した。なお、投与期間を通して、投与量、製剤および錠数は変更しないこととした。試験期間は、前観察期 (4～14 日間)、投与期 (8 週間)、後観察期 (1 週間) から構成された。 <table><tr><th>体重区分</th><th>投与量</th><th>製剤および錠数</th></tr><tr><td>18kg 以上 23kg 以下^{注)}</td><td>1,800mg/日^{注)}</td><td>300mg 錠^{注)} を 6 錠</td></tr><tr><td>23kg 超 35kg 以下</td><td>2,400mg/日</td><td>600mg 錠を 4 錠</td></tr><tr><td>35kg 超 50kg 以下</td><td>3,600mg/日</td><td>600mg 錠を 6 錠</td></tr><tr><td>50kg 超 90kg 以下</td><td>4,800mg/日</td><td>1200mg 錠を 4 錠</td></tr></table> 注) 23kg 以下の小児に対しては本邦適用外である。また、本剤 300mg 錠は本邦未承認である。小児の活動期における本剤の承認された用法及び用量は「通常、体重 23kg 超の小児にはメサラジンとして 1 日 1 回 80mg/kg を食後経口投与するが、4,800mg を上限とし、患者の状況により適宜減量する。」である。			体重区分	投与量	製剤および錠数	18kg 以上 23kg 以下 ^{注)}	1,800mg/日 ^{注)}	300mg 錠 ^{注)} を 6 錠	23kg 超 35kg 以下	2,400mg/日	600mg 錠を 4 錠	35kg 超 50kg 以下	3,600mg/日	600mg 錠を 6 錠	50kg 超 90kg 以下	4,800mg/日	1200mg 錠を 4 錠
体重区分	投与量	製剤および錠数																
18kg 以上 23kg 以下 ^{注)}	1,800mg/日 ^{注)}	300mg 錠 ^{注)} を 6 錠																
23kg 超 35kg 以下	2,400mg/日	600mg 錠を 4 錠																
35kg 超 50kg 以下	3,600mg/日	600mg 錠を 6 錠																
50kg 超 90kg 以下	4,800mg/日	1200mg 錠を 4 錠																
被験者数 (解析対象集団)	FAS 27 例 PPS 20 例 投与期における安全性解析対象集団 27 例 ※体重 18kg 以上 23kg 以下の患者は 2 例組み入れられたが、いずれの患者も早期に試験を中止した。																	

評価項目	<主要評価項目> 有効性：UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解 (投与期終了時の血便スコアが 0、かつ排便回数スコアが 0) 安全性：有害事象（投与期） <副次評価項目> 有効性： (1) UC-DAI スコアの変化量 (投与期終了時の UC-DAI スコア－投与期開始時の UC-DAI スコア) (2) UC-DAI スコアに基づく寛解 (投与期終了時の UC-DAI スコアが 2 以下、かつ血便スコアが 0) (3) UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解 (投与期終了時の S 状結腸内視鏡スコアが 0) (4) UC-DAI スコアに基づく改善 (投与期終了時の UC-DAI スコアが投与期開始時から 2 以上改善) (5) UC-DAI を構成する各スコアの変化量 (投与期終了時の各スコア－投与期開始時の各スコア) (6) PUCAI スコアに基づく寛解 (投与期終了時の PUCAI スコアが 10 未満) (7) PUCAI スコアに基づく部分寛解 (投与期終了時の PUCAI スコアが 10 以上で、投与期終了時の PUCAI スコアが投与期開始時から 20 以上改善) ※UC-DAI スコア： 排便回数、血便、直腸から S 状結腸までの内視鏡検査による粘膜所見（S 状結腸内視鏡）、医師による全般的評価（PGA）の 4 つの評価項目をそれぞれ 0～3 の 4 段階でスコア化し、合計したスコア（スコアの範囲：0～12）。 ※PUCAI スコア： 腹痛、血便、便性、排便回数、夜間排便、活動レベルの 6 つの評価項目をスコア化し、合計したスコア（スコアの範囲：0～85）。 安全性：副作用（投与期）
------	--

解析計画	<有効性の解析> 有効性の主要な解析対象集団は FAS とした。 (1) 主要評価項目の解析 ・ UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解： 臨床的寛解（投与期終了時の血便スコアが 0、かつ排便回数スコアが 0）に至った被験者の割合（臨床的寛解率）およびその両側 95%信頼区間を算出した。成人患者対象試験等によりプラセボにおける臨床的寛解率が 10%程度と推定されたことを踏まえて、本試験の有効性評価に用いる閾値を「10%」と事前に設定し、臨床的寛解率の両側 95%信頼区間の下限値が 10%を上回った場合、本剤は活動期の小児潰瘍性大腸炎に対して有効であると判断した。 (2) 副次評価項目の解析 ・ UC-DAI スコアに基づく評価項目： 計量値では平均値とその両側 95%信頼区間を算出、計数値では被験者の割合とその両側 95%信頼区間を算出した。 ・ PUCAI スコアに基づく評価項目： 被験者の割合およびその両側 95%信頼区間を算出した。 欠測の取り扱いについて、2 週、4 週および 8 週の各評価時期では欠測の補完は行わず、8 週で欠測した場合のみ LOCF 法による補完を別途実施し、これを投与期終了時の評価とした。UC-DAI スコアに基づく「臨床的寛解」、「寛解」、「内視鏡的寛解」、「改善」、PUCAI スコアに基づく「寛解」、「部分寛解」について欠測の場合、または、LOCF 補完に用いるデータが存在しない場合、それぞれ「非臨床的寛解」、「非寛解」、「非内視鏡的寛解」、「非改善」、「非寛解」、「非部分寛解」として取り扱った。 <安全性の解析> 安全性の主要な解析対象集団は安全性解析対象集団とした。
------	---

【結果】

<有効性>

[主要評価項目]

・UC-DAIスコアに基づく臨床的寛解

投与期終了時のUC-DAIスコアに基づく臨床的寛解率は25.9%[両側95%信頼区間（FAS）：11.1%～46.3%]（7/27例）であり、両側95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値「10%」を上回った（検証的ではない解析。ただし、承認の根拠となった有効性の成績である）。

表 V-19 UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解（FAS）

評価時期	例数	臨床的寛解 ^{a)} 例数	臨床的寛解率（%） [両側 95%信頼区間]
2 週	27	3	11.1 [2.4～29.2]
4 週	27	5	18.5 [6.3～38.1]
8 週	27	7	25.9 [11.1～46.3]
投与期終了時	27	7	25.9 [11.1～46.3]

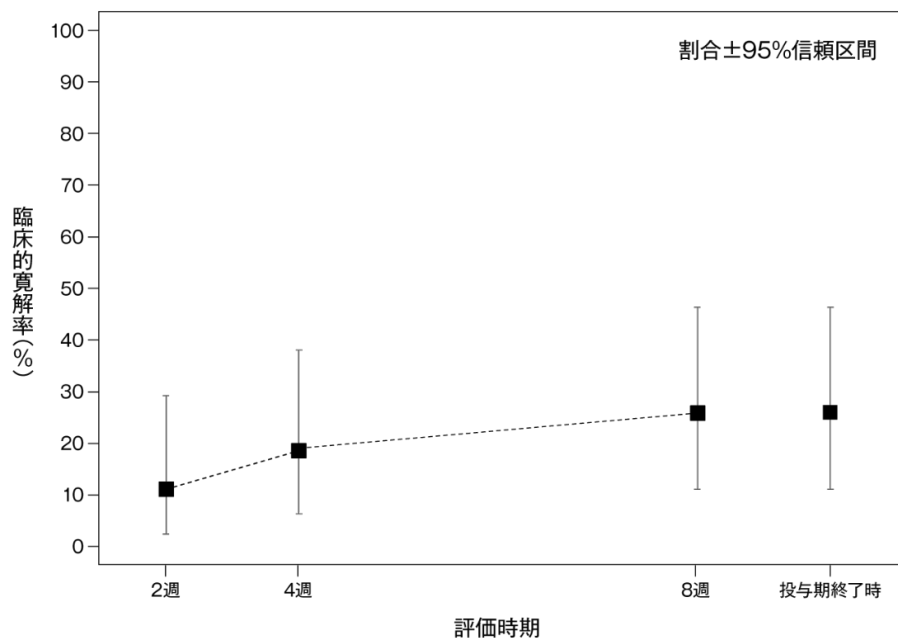
a) 血便スコア（UC-DAI）が 0、かつ排便回数スコア（UC-DAI）が 0

注）8 週で欠測した場合のみ LOCF 法により補完し、これを投与期終了時の評価とした。

欠測の場合、または、LOCF 補完に用いるデータが存在しない場合、「非臨床的寛解」として取り扱った。

投与期終了時の「臨床的寛解」の評価の欠測例：FAS 27 例中 0 例

図 V-9 UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率の推移（FAS）



注）8 週で欠測した場合のみ LOCF 法により補完し、これを投与期終了時の評価とした。

欠測の場合、または、LOCF 補完に用いるデータが存在しない場合、「非臨床的寛解」として取り扱った。

投与期終了時の「臨床的寛解」の評価の欠測例：FAS 27 例中 0 例

[副次評価項目]

・ UC-DAIスコアの変化量

投与期開始時のUC-DAIスコア（平均値）が5.1であったのに対し、投与期終了時は2.4であり、UC-DAIスコアの変化量（平均値）は-2.2であった。

表 V-20 UC-DAI スコアおよび変化量（FAS）

評価時期	例数	UC-DAI スコア (平均値±標準偏差)	UC-DAI スコアの変化量（平均値） [両側 95%信頼区間]
投与期開始時	27	5.1±1.7	—
8 週	17	2.4±2.2	-2.2 [-3.2～-1.2]
投与期終了時	17	2.4±2.2	-2.2 [-3.2～-1.2]

・ UC-DAIスコアに基づく寛解、内視鏡的寛解、改善

投与期終了時のUC-DAIスコアに基づく寛解率は37.0%[両側95%信頼区間（FAS）：19.4%～57.6%]（10/27例）、内視鏡的寛解率は25.9%[両側95%信頼区間（FAS）：11.1%～46.3%]（7/27例）、改善率は40.7%[両側95%信頼区間（FAS）：22.4%～61.2%]（11/27例）であった。

表 V-21 UC-DAI スコアに基づく寛解、内視鏡的寛解、改善（FAS）

	例数	寛解又は改善例数	寛解又は改善率（%） [両側 95%信頼区間]
寛解	27	10	37.0 [19.4～57.6]
内視鏡的 寛解	27	7	25.9 [11.1～46.3]
改善	27	11	40.7 [22.4～61.2]

注) 8週で欠測した場合のみLOCF法により補完し、これを投与期終了時の評価とした。LOCF補完に用いるデータが存在しない場合、「非寛解」、「非内視鏡的寛解」または「非改善」として取り扱った。

投与期終了時の「寛解」・「内視鏡的寛解」・「改善」の評価の欠測例：FAS 27例中10例（大腸内視鏡検査未実施によりUC-DAIスコアを算出できなかった）

・ UC-DAIを構成する各スコアの変化量

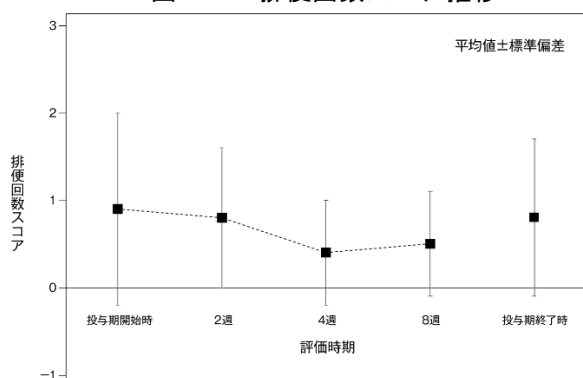
投与期終了時の排便回数スコアの変化量(平均値)は0.0、血便スコアの変化量(平均値)は-0.7、S状結腸内視鏡スコアの変化量(平均値)は-0.7、PGAスコアの変化量(平均値)は-0.6であった。

表V-22 UC-DAI を構成する各スコアの変化量 (FAS)

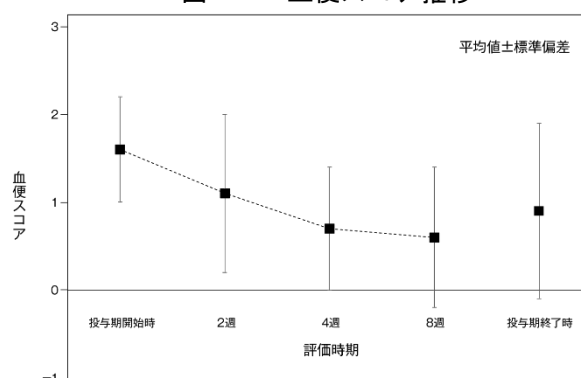
	例数	変化量 (平均値) [両側 95%信頼区間]
排便回数 スコア	27	0.0 [-0.4~0.3]
血便スコア	27	-0.7 [-1.0~-0.4]
S 状結腸 内視鏡スコア	17	-0.7 [-1.1~-0.4]
PGA スコア	17	-0.6 [-1.0~-0.3]

注) 排便回数スコアおよび血便スコアについて、8週で欠測した場合のみLOCF法により補完し、これを投与期終了時の評価とした。S状結腸内視鏡スコアおよびPGAスコアは補完しなかった。

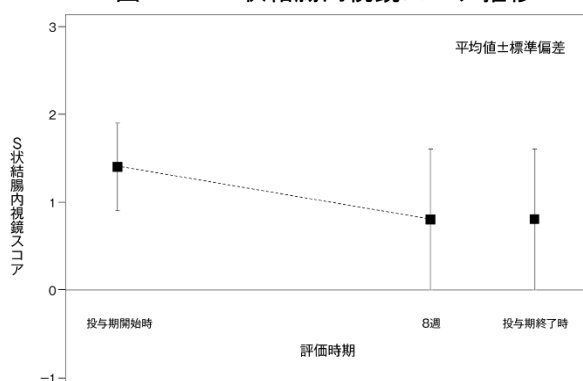
図V-10 排便回数スコア推移



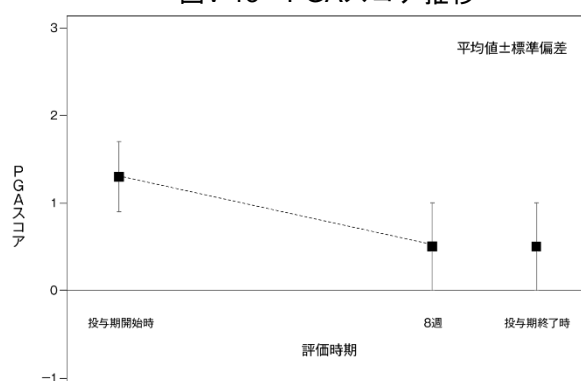
図V-11 血便スコア推移



図V-12 S状結腸内視鏡スコア推移



図V-13 PGAスコア推移



・PUCAIスコアに基づく寛解、部分寛解

投与期終了時のPUCAIスコアに基づく寛解率は40.7%[両側95%信頼区間 (FAS) : 22.4%～61.2%] (11/27例)、部分寛解率は11.1%[両側95%信頼区間 (FAS) : 2.4%～29.2%] (3/27例)であった。

表 V-23 PUCAI スコアに基づく寛解、部分寛解 (FAS)

	例数	寛解又は 部分寛解例数	寛解又は部分寛解率 (%) [両側 95%信頼区間]
寛解	27	11	40.7 [22.4～61.2]
部分寛解	27	3	11.1 [2.4～29.2]

注) 8週で欠測した場合のみLOCF法により補完し、これを投与期終了時の評価とした。LOCF補完に用いるデータが存在しない場合、「非寛解」または「非部分寛解」として取り扱った。

投与期終了時の「寛解」・「部分寛解」の評価の欠測例：FAS 27例中0例

<安全性>

有害事象の発現率は66.7% (18/27例) であり、認められた主なもの (発現率10%以上) は上咽頭炎、潰瘍性大腸炎、便秘が各11.1% (3/27例) であった。副作用の発現率は18.5% (5/27例) であり、認められたものは薬物不耐性、残留製品存在^{*}が各7.4% (2/27例)、便秘、 β -NアセチルDグルコサミニダーゼ増加が各3.7% (1/27例) であった。

重篤な有害事象の発現率は11.1% (3/27例) であり、内訳は薬物不耐性が1例、ヘルパンギーナおよび貧血が1例 (同一被験者)、潰瘍性大腸炎が1例であった。投与中止に至った有害事象の発現率は18.5% (5/27例) であり、内訳は薬物不耐性、潰瘍性大腸炎が各2例、ヘルパンギーナが1例であった。重篤な副作用の発現率は3.7% (1/27例) であり、内訳は薬物不耐性が1例であった。投与中止に至った副作用の発現率は7.4% (2/27例) であり、内訳は薬物不耐性が2例であった。本試験において、死亡に至った有害事象は認められなかった。

※：医師記載名では「便中の薬剤残留 (MD-0901 300mg錠)」および「便中の薬剤残留 (MD-0901 600mg錠)」であり、治験薬が便中に排泄された事象を示す。

②寛解期の小児潰瘍性大腸炎患者に対する国内第Ⅲ相臨床試験
(承認時評価資料、MD090111P22 試験)²⁷⁾

表 V-24 MD090111P22 試験の概要

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験																	
目的	寛解期の小児潰瘍性大腸炎に対する本剤の有効性、安全性および薬物動態を検討した。																	
対象	寛解期の小児潰瘍性大腸炎患者																	
主な選択基準	(1) 潰瘍性大腸炎と診断された患者 (2) 2 次登録時の UC-DAI スコアが 2 以下、かつ血便スコア (UC-DAI) が 0 で定義される寛解期の患者 (3) 同意取得時の年齢が 17 歳未満の外来患者 (4) 2 次登録時の体重が 18kg 以上 90kg 以下の患者等																	
主な除外基準	メサラジン製剤やサリチル酸系の薬剤に対する薬物過敏症の既往を有する患者等																	
方法	対象被験者に本剤 40mg/kg/日を 1 日 1 回、朝食後経口投与した。体重により体重区分を決定し、体重区分ごとに下表に示す投与量、製剤および錠数を投与した。なお、投与期間を通して、投与量、製剤および錠数は変更しないこととした。試験期間は、前観察期 (4～14 日間)、投与期 (48 週間)、後観察期 (1 週間) から構成された。 <table><tr><th>体重区分</th><th>投与量</th><th>製剤および錠数</th></tr><tr><td>18kg 以上 23kg 以下^{注)}</td><td>900mg/日^{注)}</td><td>300mg 錠^{注)} を 3 錠</td></tr><tr><td>23kg 超 35kg 以下</td><td>1,200mg/日</td><td>600mg 錠を 2 錠</td></tr><tr><td>35kg 超 50kg 以下</td><td>1,800mg/日</td><td>600mg 錠を 3 錠</td></tr><tr><td>50kg 超 90kg 以下</td><td>2,400mg/日</td><td>1200mg 錠を 2 錠</td></tr></table> 注) 23kg 以下の小児に対しては本邦適用外である。また、本剤 300mg 錠は本邦未承認である。小児の寛解期における本剤の承認された用法及び用量は「通常、体重 23kg 超の小児にはメサラジンとして 1 日 1 回 40mg/kg を食後経口投与するが、2,400mg を上限とする。」である。			体重区分	投与量	製剤および錠数	18kg 以上 23kg 以下 ^{注)}	900mg/日 ^{注)}	300mg 錠 ^{注)} を 3 錠	23kg 超 35kg 以下	1,200mg/日	600mg 錠を 2 錠	35kg 超 50kg 以下	1,800mg/日	600mg 錠を 3 錠	50kg 超 90kg 以下	2,400mg/日	1200mg 錠を 2 錠
体重区分	投与量	製剤および錠数																
18kg 以上 23kg 以下 ^{注)}	900mg/日 ^{注)}	300mg 錠 ^{注)} を 3 錠																
23kg 超 35kg 以下	1,200mg/日	600mg 錠を 2 錠																
35kg 超 50kg 以下	1,800mg/日	600mg 錠を 3 錠																
50kg 超 90kg 以下	2,400mg/日	1200mg 錠を 2 錠																
被験者数 (解析対象集団)	FAS 23 例 PPS 20 例 投与期における安全性解析対象集団 23 例 ※体重 18kg 以上 23kg 以下の患者の組み入れはなかった。																	

評価項目	<主要評価項目> 有効性：血便の非発現 (投与期のいずれの来院時にも血便スコア (UC-DAI) が 0 であった場合) 安全性：有害事象 (投与期) <副次評価項目> 有効性： (1) 血便の非発現期間 (投与期に血便スコア (UC-DAI) が 1 以上になるまでの期間) (2) 再燃 (投与期終了時に UC-DAI スコアが 3 以上、かつ血便スコア (UC-DAI) が 1 以上) (3) UC-DAI スコアの変化量 (投与期終了時の UC-DAI スコア－投与期開始時の UC-DAI スコア) (4) UC-DAI を構成する各スコアの変化量 (投与期終了時の各スコア－投与期開始時の各スコア) (5) PUCAI スコアに基づく寛解 (投与期終了時の PUCAI スコアが 10 未満) ※UC-DAI スコア： 排便回数、血便、直腸から S 状結腸までの内視鏡検査による粘膜所見 (S 状結腸内視鏡)、医師による全般的評価 (PGA) の 4 つの評価項目をそれぞれ 0～3 の 4 段階でスコア化し、合計したスコア (スコアの範囲：0～12)。 ※PUCAI スコア： 腹痛、血便、便性、排便回数、夜間排便、活動レベルの 6 つの評価項目をスコア化し、合計したスコア (スコアの範囲：0～85)。 安全性：副作用 (投与期)
-------------	---

解析計画	<有効性の解析> 有効性の主要な解析対象集団は FAS とした。 (1) 主要評価項目の解析 - 血便の非発現： 投与期のいずれの来院時にも血便スコア（UC-DAI）が 0（血便の非発現）であった被験者の割合（血便の非発現率）およびその両側 95% 信頼区間を算出した。成人患者対象試験等によりプラセボにおける血便の非発現率が 50%程度と推定されたことを踏まえて、本試験の有効性評価に用いる閾値を「50%」と事前に設定し、血便の非発現率の両側 95%信頼区間の下限値が 50%を上回った場合、本剤は寛解期の小児潰瘍性大腸炎に対して有効であると判断した。 (2) 副次評価項目の解析 - UC-DAI スコアに基づく評価項目： 計量値では平均値とその両側 95%信頼区間を算出、計数値では被験者の割合とその両側 95%信頼区間を算出した。 - PUCAI スコアに基づく評価項目： 被験者の割合およびその両側 95%信頼区間を算出した。 欠測の取り扱いについて、各評価時期では欠測の補完は行わず、48 週で欠測した場合のみ LOCF 法による補完を別途実施し、これを投与期終了時の評価とした。さらに、UC-DAI スコアに基づく再燃および PUCAI スコアに基づく寛解については、48 週の LOCF 補完に用いるデータが存在しない場合、それぞれ再燃ありおよび非寛解として取り扱った。 <安全性の解析> 安全性の主要な解析対象集団は安全性解析対象集団とした。
-------------	--

【結果】

<有効性>

[主要評価項目]

・血便の非発現

UC-DAIスコアに基づく血便の非発現率は73.9%[両側95%信頼区間（FAS）：51.6%～89.8%]（17/23例）であり、両側95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値「50%」を上回った（検証的ではない解析。ただし、承認の根拠となった有効性の成績である）。

表 V-25 血便の非発現率（FAS）

例数	血便の 非発現 ^{a)} 例数	血便の非発現率（%） [両側 95%信頼区間]
23	17	73.9 [51.6～89.8]

a) 投与期におけるすべての評価において血便スコア（UC-DAI）が 0

[副次評価項目]

・血便の非発現期間

血便非発現期間の25%点（血便非発現率が75%に到達した時点）は267.0日であった。

図 V-14 血便の非発現期間の Kaplan-Meier プロット（FAS）

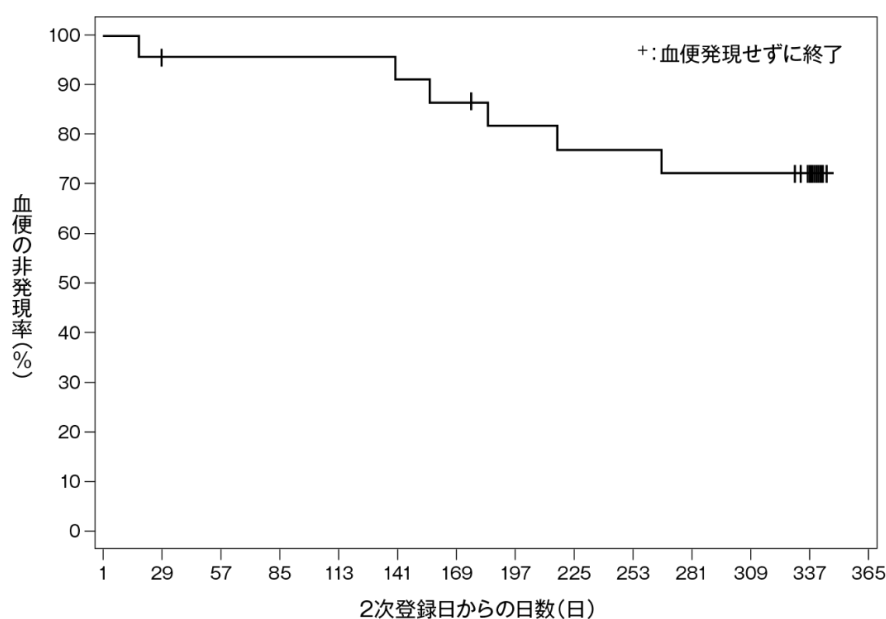


表 V-26 リスク集団（Number at risk）

2 次登録日からの 日数（日）	1	29	57	85	113	141	169	197	225	253	281	309	337	365
Number at risk	23	22	21	21	21	20	19	17	16	16	15	15	11	—

・再燃

投与期終了時のUC-DAIスコアに基づく再燃率は65.2%[両側95%信頼区間 (FAS) : 42.7%～83.6%] (15/23例) であった。

注) 48週で欠測した場合のみLOCF法により補完し、これを投与期終了時の評価とした。LOCF補完に用いるデータが存在しない場合、「再燃あり」として取り扱った。

投与期終了時の「再燃」の評価の欠測例：FAS 23例中 13例 (大腸内視鏡検査未実施によりUC-DAIスコアが算出できなかった)

・UC-DAIスコアの変化量

投与期開始時のUC-DAIスコア (平均値) が1.0であったのに対し、投与期終了時は1.8であり、UC-DAIスコアの変化量 (平均値) は1.0であった。

表 V-27 UC-DAI スコアおよび変化量 (FAS)

評価時期	例数	UC-DAI スコア (平均値±標準偏差)	UC-DAI スコアの変化量 (平均値) [両側 95%信頼区間]
投与期開始時	23	1.0±0.9	—
48 週	7	0.9±1.1	0.0 [-1.2～1.2]
投与期終了時	10	1.8±2.6	1.0 [-0.8～2.8]

・UC-DAIを構成する各スコアの変化量

投与期終了時の排便回数スコアの変化量 (平均値) は0.0、血便スコアの変化量 (平均値) は0.3、S状結腸内視鏡スコアの変化量 (平均値) は0.2、PGAスコアの変化量 (平均値) は0.3であった。

表 V-28 UC-DAI を構成する各スコアの変化量 (FAS)

	例数	変化量 (平均値) [両側 95%信頼区間]
排便回数 スコア	23	0.0 [-0.2～0.3]
血便スコア	23	0.3 [0.0～0.7]
S 状結腸 内視鏡スコア	10	0.2 [-0.3～0.7]
PGA スコア	10	0.3 [-0.3～0.9]

注) 排便回数スコアおよび血便スコアについて、48週で欠測した場合のみLOCF法により補完し、これを投与期終了時の評価とした。S状結腸内視鏡スコアおよびPGAスコアは補完しなかった。

・ PUCAIスコアに基づく寛解

投与期終了時のPUCAIスコアに基づく寛解率は78.3%[両側95%信頼区間（FAS）：56.3%～92.5%]（18/23例）であった。

表 V-29 PUCAI スコアに基づく寛解（FAS）

	例数	寛解例数	寛解率（%） [両側 95%信頼区間]
寛解	23	18	78.3 [56.3～92.5]

注）48週で欠測した場合のみ LOCF 法により補完し、これを投与期終了時の評価とした。LOCF 補完に用いるデータが存在しない場合、「非寛解」として取り扱った。

投与期終了時の「寛解」の評価の欠測例：FAS 23 例中 1 例（PUCAI 未実施によりスコアが算出できなかった）

<安全性>

有害事象の発現率は87.0%（20/23例）であり、認められた主なもの（発現率10%以上）は上咽頭炎が39.1%（9/23例）、インフルエンザ、上気道の炎症、潰瘍性大腸炎、嘔吐が各21.7%（5/23例）、頭痛、下痢が各13.0%（3/23例）であった。副作用の発現率は13.0%（3/23例）であり、認められたものは外耳炎、頭痛、耳不快感、咳嗽、口腔咽頭不快感、腹痛、便秘、下痢が各4.3%（1/23例）であった。

重篤な有害事象の発現率は8.7%（2/23例）であり、内訳は脳出血および脳ヘルニアが1例（同一被験者）、潰瘍性大腸炎が1例であった。投与中止に至った有害事象の発現率は26.1%（6/23例）であり、内訳は潰瘍性大腸炎が5例、脳出血および脳ヘルニアが1例（同一被験者）であった。本試験において、重篤な副作用、投与中止に至った副作用、死亡に至った有害事象は認められなかった。

③寛解期の潰瘍性大腸炎患者に対する国内第Ⅲ相臨床試験
(承認時評価資料、MD090111U21 試験)²⁸⁾

表 V-30 MD090111U21 試験の概要

試験デザイン	多施設共同、非盲検、非対照試験
目的	本剤 1200mg 錠と 600mg 錠の治療学的同等性を評価するため、寛解期の潰瘍性大腸炎に対する本剤 1200mg 錠から 600mg 錠への切替えにおける有効性および安全性を検討した。 注) 1200mg 錠と 600mg 錠との生物学的同等性を評価する試験は実施されていない。
対象	寛解期の潰瘍性大腸炎患者
選択基準	(1) 潰瘍性大腸炎と診断された患者 (2) 2 次登録時の部分 UC-DAI スコア^{a)}が 1 以下、かつ血便スコアが 0 で定義される寛解期の患者 a) UC-DAI スコアを構成する 4 つの評価項目〔排便回数、血便、S 状結腸の粘膜所見、PGA (医師による全般的評価)〕のうち、S 状結腸の粘膜所見を除く 3 つの項目 (3) 1 次登録時に 2,400mg/日以下の投与量 (メサラジン換算) のメサラジンの経口製剤あるいはサラゾスルファピリジンの経口製剤を 12 週以上使用している患者 (4) 1 次登録時に 12 週以上寛解を維持^{b)}している患者 b) 寛解の定義は、治験責任 (分担) 医師により、潰瘍性大腸炎に由来すると判断される血便が認められていない状態とする。 (5) 同意取得時の年齢が満 16 歳以上の外来患者
主な除外基準	メサラジン製剤やサリチル酸系の薬剤に対する薬物過敏症の既往を有する患者等
方法	試験期間は、前観察期 (2 週間)、投与期 [16 週間 (評価期 1 : 8 週間、評価期 2 : 8 週間)]、後観察期 (1 週間) から構成された。16 週間にわたる投与期のうち、評価期 1 (8 週間) では本剤 1200mg 錠を 1 日 1 回 2 錠、朝食後に 8 週間経口投与し、評価期 2 (8 週間) では本剤 600mg 錠を 1 日 1 回 4 錠、朝食後に 8 週間経口投与した。
被験者数 (解析対象集団)	FAS 評価期 1 および評価期 2 : 23 例 PPS 評価期 1 および評価期 2 : 23 例 投与期における安全性解析対象集団 評価期 1 および評価期 2 : 23 例

評価項目	<主要評価項目> 有効性：血便の非発現 （評価期 1 および評価期 2：該当期のいずれの来院時にも血便スコアが 0） 安全性：有害事象（評価期 1 および評価期 2） <副次評価項目> 有効性： （1）血便の非発現 （投与期：投与期のいずれの来院時にも血便スコアが 0） （2）血便の非発現期間 （評価期 1、評価期 2 および投与期：該当期において血便スコアが 1 以上になるまでの期間） （3）部分 UC-DAI スコアの変化量 （評価期 1、評価期 2 および投与期：該当期終了時の部分 UC-DAI スコア－該当期開始時の部分 UC-DAI スコア） （4）部分 UC-DAI を構成する各スコアの変化量 （評価期 1、評価期 2 および投与期：該当期終了時の各スコア－該当期開始時の各スコア） 安全性： （1）有害事象（投与期） （2）副作用（評価期 1、評価期 2 および投与期）
解析計画	<有効性の解析> 有効性の主要な解析対象集団は評価期 1 および評価期 2 における FAS とした。主要評価項目である血便の非発現（評価期 1、評価期 2）は該当期のいずれの来院時にも血便スコアが 0（血便の非発現）であった被験者の割合（血便の非発現率）およびその両側 95%信頼区間を算出した。評価期 1 の解析対象は評価期 1 における FAS、評価期 2 の解析対象は評価期 2 における FAS のうち、評価期 1 のいずれの来院時にも血便スコア 0 を満たす被験者を含む集団とした。評価期 1 と評価期 2 の血便の非発現率の差が±12%以内の場合、本剤 1200mg 錠と 600mg 錠の有効性は同等と判断した。 <安全性の解析> 安全性の主要な解析対象集団は評価期 1 および評価期 2 における安全性解析対象集団とした。

【結果】

<有効性>

【主要評価項目】

・血便の非発現（評価期1および評価期2）

部分UC-DAIスコアに基づく血便の非発現率は、評価期1および評価期2でいずれも100%（23/23例）であった。評価期1と評価期2の血便の非発現率の差は0%であり、治験実施計画書で規定した有効性の同等性の判断基準（血便の非発現率の差が±12%以内）を満たした（検証的ではない解析。ただし、承認の根拠となった有効性の成績である）。

表 V-31 血便の非発現の比較（評価期 1 および評価期 2）（FAS）

評価時期	例数	血便の 非発現 ^{a)} 例数	血便の非発現率（%） [両側 95%信頼区間]	血便の非発現率の 群間差 ^{b)} （%）
評価期 1	23	23	100.0 [85.2～100.0]	0.0
評価期 2	23	23	100.0 [85.2～100.0]	

評価期 1 の解析対象は評価期 1 における FAS、評価期 2 の解析対象は評価期 2 における FAS のうち評価期 1 における血便非発現例

a) 該当期のいずれの来院時にも血便スコアが 0

b) 評価期 2-評価期 1

【副次評価項目】

・血便の非発現（投与期）

投与期の血便の非発現率は100%（23/23例）であった。

・血便の非発現期間（評価期1、評価期2および投与期）

血便の非発現率のKaplan-Meier推定量は、評価期1、評価期2および投与期のいずれの時点においても100%（23/23例）であった。

・部分UC-DAIスコアの変化量（評価期1、評価期2および投与期）

部分UC-DAIスコアの変化量（平均値±標準偏差）は、評価期1終了時0.1±0.5、評価期2終了時-0.2±0.4および投与期終了時0.0±0.2であった。

表 V-32 部分 UC-DAI スコアの変化量（FAS、評価期 1 および評価期 2）

	例数	変化量 ^{a)} (平均値±標準偏差)		
		4 週	8 週	終了時
評価期 1	23	0.0±0.2	0.1±0.5	0.1±0.5
評価期 2	23	-0.1±0.5	-0.2±0.4	-0.2±0.4

a) 各評価期開始時からの変化量

表 V-33 部分 UC-DAI スコアの変化量（FAS、投与期）

	例数	変化量 ^{a)} (平均値±標準偏差)				
		評価期 1		評価期 2		投与期 終了時
		4 週	8 週	4 週	8 週	
投与期	23	0.0±0.2	0.1±0.5	0.0±0.3	0.0±0.2	0.0±0.2

a) 投与期開始時からの変化量

・部分UC-DAIを構成する各スコアの変化量（評価期1、評価期2および投与期）

排便回数スコアの変化量（平均値±標準偏差）は、評価期1終了時0.1±0.5、評価期2終了時-0.2±0.4および投与期終了時0.0±0.2であった。血便スコアおよびPGAスコアの測定値は、全被験者のいずれの評価時点（該当期開始時、4週時、8週時および終了時）においても0であった。

<安全性>

有害事象の発現率は、評価期1では30.4%（7/23例）、評価期2では43.5%（10/23例）であり、主なもの（いずれかの評価期で発現例数2例以上）はCOVID-19[評価期1：4.3%（1/23例）、評価期2：13.0%（3/23例）]および大腸ポリープ[評価期1：0%（0/23例）、評価期2：8.7%（2/23例）]であった。なお、副作用の発現率は、評価期1では0%（0/23例）、評価期2では4.3%（1/23例：血尿1例）であった。

本試験において、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、死亡に至った有害事象は両評価期で認められなかった。

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

該当資料なし

(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

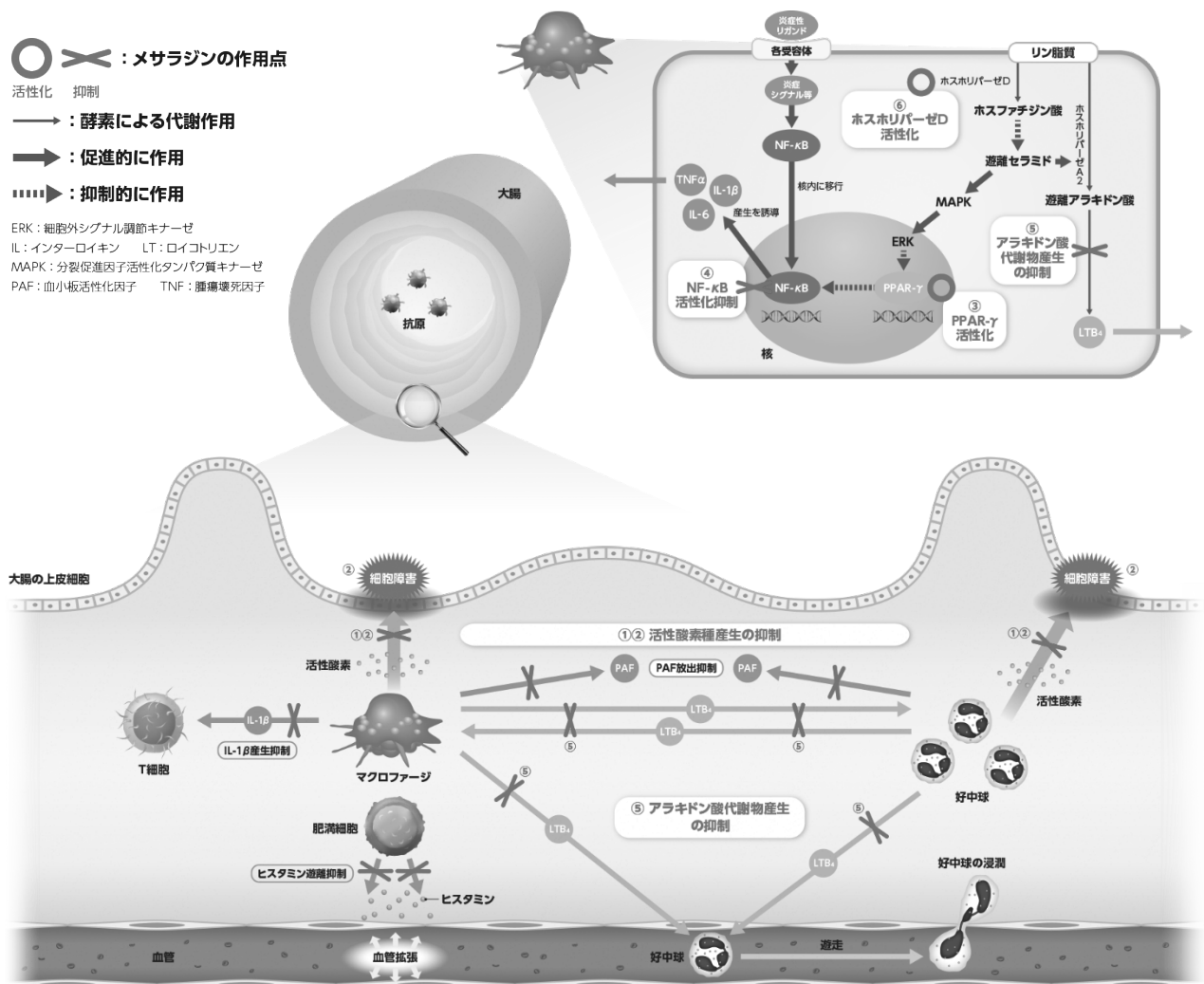
サラゾスルファピリジン等

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：大腸

作用機序：*in vitro* 及び *in vivo* 試験の結果、メサラジンは、①活性酸素種産生の抑制^{29~33)}、②活性酸素種による組織／細胞傷害の抑制^{34~36)}、③ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ (PPAR- γ) 活性化³⁷⁾、④核内因子 κ B (NF- κ B) 活性化の抑制^{38~40)}、⑤アラキドン酸代謝物産生の抑制^{41, 42)} 及び⑥ホスホリパーゼ D 活性化⁴³⁾ を示すことが確認された。



【図監修】慶應義塾大学医学部 名誉教授 日比 紀文 先生

(2) 薬効を裏付ける試験成績

メサラジンは、モルモットカラゲニン誘発潰瘍性大腸炎モデルの盲腸及び結腸の潰瘍数、並びにラット酢酸誘発潰瘍性大腸炎モデルの大腸の潰瘍発生率を低下させた^{44,45)}。また、ラット2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸 (TNBS) 誘発潰瘍性大腸炎モデルの結腸ミエロペルオキシダーゼ (MPO) 活性及び損傷スコア⁴⁶⁾、並びにラット2,2'-アゾビス (2-アミジノプロパン) ジヒドロクロリド (AAPH) 誘発潰瘍性大腸炎モデルの結腸 MPO 活性⁴⁷⁾を低下させた。

(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

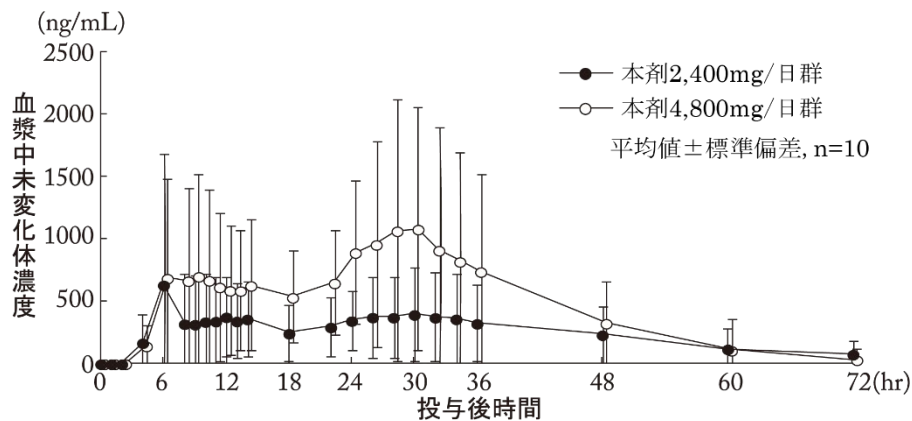
該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

1) 単回投与試験²⁰⁾

国内の健康成人男女を対象に、本剤 2,400mg 及び 4,800mg を空腹時単回経口投与（各 10 例）したときの血漿中未変化体濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

図Ⅶ-1 空腹時単回経口投与における血漿中未変化体濃度の推移



表Ⅶ-1 空腹時単回経口投与における薬物動態パラメータ

パラメータ	未変化体（メサラジン）		アセチル体（代謝物）	
	本剤 2,400mg/日 (n=10)	本剤 4,800mg/日 (n=10)	本剤 2,400mg/日 (n=10)	本剤 4,800mg/日 (n=10)
AUC _{0-t} (ng·hr/mL)	18121±14908	32031±26021	42056±28850	66314±47748
C _{max} (ng/mL)	900±922	1591±932	1398±765	2548±1192
t _{max} ^{a)} (hr)	25.0 (6.00—34.0)	26.0 (6.00—34.0)	25.0 (6.00—36.0)	26.0 (6.00—34.0)
t _{lag} ^{a)} (hr)	2.00 (2.00—4.00)	2.00 (1.00—4.00)	2.00 (1.00—4.00)	2.00 (1.00—4.00)
t _{1/2} (hr)	10.5±6.95 ^{b)}	6.55±1.76 ^{c)}	7.62±3.92 ^{d)}	5.74±4.09 ^{d)}
CL _{tot} /F (L/hr)	2388±6602	520±813	—	—
V _z /F (L)	1735±896 ^{b)}	1072±529 ^{c)}	—	—
Ae ₀₋₇₂ ^{e)} (%)	0.753±1.55	1.14±1.58	22.0±15.2	15.9±10.3

t_{lag} : 投与後最初に血中に薬物が定量されるまでの時間（定量値が得られた時点のひとつ前の時点） 平均値±標準偏差

a) 中央値（最小値—最大値）

b) n=4 c) n=3 d) n=6 e) 尿中排泄率

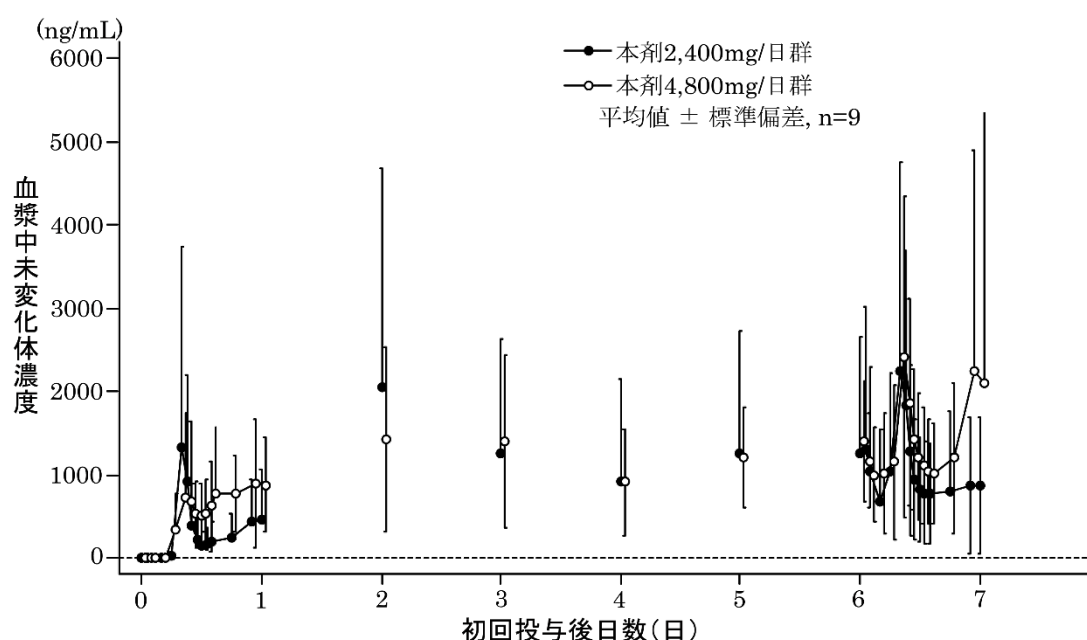
2) 反復投与試験²⁰⁾

国内の健康成人男女を対象に、本剤 2,400mg 及び 4,800mg を 1 日 1 回朝食後 7 日間反復経口投与（各 9 例）したときの血漿中未変化体濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

いずれの用量ともに反復経口投与後 48 時間で定常状態に達し、反復経口投与の最終回投与時の血漿中未変化体濃度の推移は、見かけ上 t_{lag}^* が消失したが単回経口投与時と類似していた。

* t_{lag} : 投与後最初に血漿中に薬物が定量されるまでの時間（定量値が得られた時点のひとつ前の時点）

図Ⅶ-2 反復経口投与における血漿中未変化体濃度の推移



注) 横軸点線は定量下限(5.00ng/mL)を表す

表Ⅶ-2 反復経口投与における薬物動態パラメータ

パラメータ	未変化体（メサラジン）		アセチル体（代謝物）	
	本剤 2,400mg/日 (n=9)	本剤 4,800mg/日 (n=9)	本剤 2,400mg/日 (n=9)	本剤 4,800mg/日 (n=9)
AUC _{ss} (ng・hr/mL)	24178±17625	33569±18542	36697±19334	48450±18166
C _{ss} max (ng/mL)	3280±2426	4044±2838	3631±2628	4252±2271
C _{ss} min (ng/mL)	1263±1388	1396±723	1657±1261	2079±985
t _{max} ^{a)} (hr)	8.00 (1.00—23.8)	9.00 (0.00—23.8)	9.00 (1.00—23.8)	9.00 (0.00—23.8)
t _{lag} ^{a)} (hr)	0.00 (0.00—0.00)	0.00 (0.00—0.00)	0.00 (0.00—0.00)	0.00 (0.00—0.00)
CL _{ss} (L/hr)	279±340	195±114	—	—
Ae _{ss} ^{b)} (%)	6.35±6.05	4.38±4.00	16.2±8.61	10.7±4.62

ss : 定常状態

平均値±標準偏差

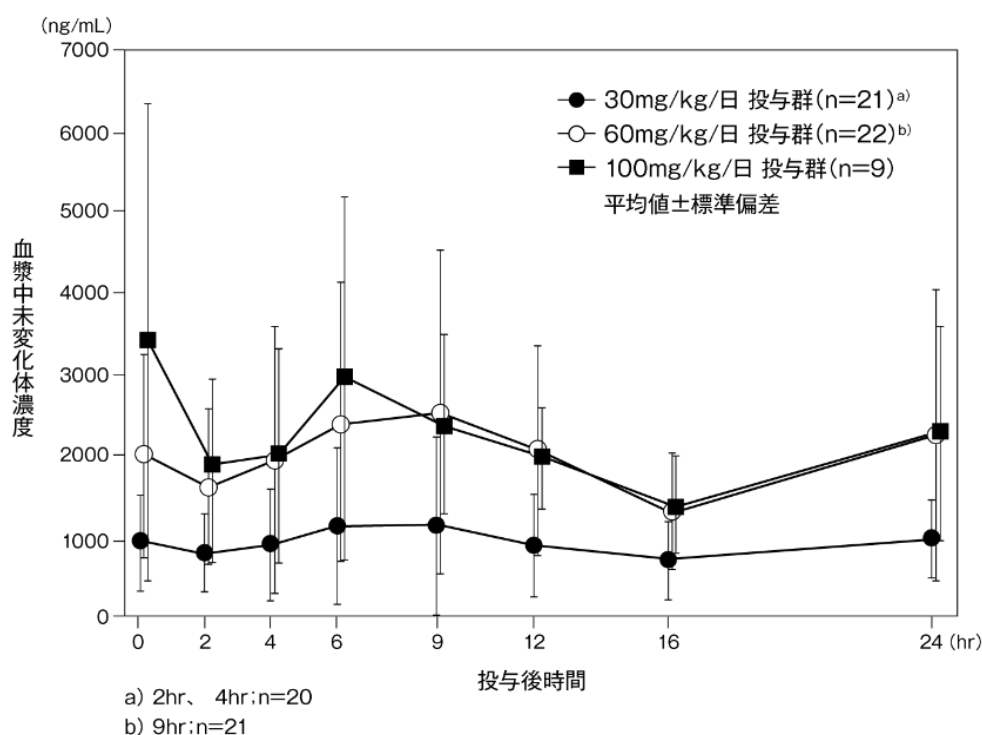
a) 中央値（最小値—最大値）

b) 尿中排泄率

3) 小児潰瘍性大腸炎患者（外国人データ）⁴⁸⁾
 海外の5～17歳の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤^{注)}を1日1回7日間反復経口投与（メサラジンとして30mg/kg/日、60mg/kg/日、100mg/kg/日）したときの血漿中未変化体濃度の推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

注) 未承認製剤（300mg錠、添加剤の配合量が異なる600mg錠）を含む。小児の活動期における本剤の承認された用法及び用量は「通常、体重23kg超の小児にはメサラジンとして1日1回80mg/kgを食後経口投与するが、4,800mgを上限とし、患者の状態により適宜減量する。」である。小児の寛解期における本剤の承認された用法及び用量は「通常、体重23kg超の小児にはメサラジンとして1日1回40mg/kgを食後経口投与するが、2,400mgを上限とする。」である。

図Ⅶ-3 反復経口投与における血漿中未変化体濃度の推移



表Ⅶ-3 反復経口投与における薬物動態パラメータ

パラメータ	未変化体（メサラジン）			アセチル体（代謝物）		
	本剤 30mg/kg/日 (n=21)	本剤 60mg/kg/日 (n=22)	本剤 100mg/kg/日 (n=9)	本剤 30mg/kg/日 (n=21)	本剤 60mg/kg/日 (n=22)	本剤 100mg/kg/日 (n=9)
AUC _{ss} ^{a)} (ng・hr/mL)	21411±11081	46173±22864	49213±17664	30942±13743	58119±22729	63067±21752
C _{ss} max ^{a)} (ng/mL)	1884±1018	3825±1979	4314±2602	2396±1217	4113±1641	4968±2911
tmax ^{b)} (hr)	6.00 (0.00-24.0)	8.98 (0.00-24.0)	1.98 (0.00-24.0)	9.00 (0.00-24.0)	7.48 (0.00-24.0)	1.98 (0.00-24.0)

ss：定常状態

a) 平均値±標準偏差

b) 中央値（最小値－最大値）

4) 大腸粘膜中薬物濃度²⁰⁾

国内の健康成人男性を対象に、本剤2,400mg（5例）及び4,800mg（4例）を1日1回朝食後7日間反復経口投与したとき、最終回投与24時間後のS状結腸及び直腸での未変化体濃度及びアセチル体（代謝物）濃度は以下のとおりであった。未変化体濃度は、S状結腸では9例中5例、直腸では9例中4例の被験者で定量下限未満であったが、アセチル体濃度はすべての被験者のS状結腸及び直腸で定量値が得られた。なお、大腸粘膜中未変化体濃度及びアセチル体濃度は被験者間の変動が大きく、用量に応じた増加は認められなかった。すべての被験者で大腸粘膜中にアセチル体が検出されたことから、大腸で放出されたメサラジンが大腸粘膜内の代謝酵素により代謝されていることが示唆された。

表Ⅶ-4 反復経口投与の最終回投与後における大腸粘膜中未変化体及びアセチル体濃度

		大腸粘膜中薬物濃度(ng/mg)			
		S 状結腸		直腸	
		本剤 2,400mg/ 日(n=5)	本剤 4,800mg/ 日(n=4)	本剤 2,400mg/ 日(n=5)	本剤 4,800mg/ 日(n=4)
未変化体 (メサラジン)	平均値±標準偏差	2.93±6.15	1.64±2.89	11.5±25.5	6.61±13.2
	中央値 (最小値－最大値)	0.00 (0.00－13.9)	0.305 (0.00－5.96)	0.0383 (0.00－57.1)	0.0192 (0.00－26.4)
	定量下限未満の例数	3	2	2	2
アセチル体 (代謝物)	平均値±標準偏差	2.28±2.42	2.56±2.78	2.51±4.22	2.57±3.99
	中央値 (最小値－最大値)	0.796 (0.421－5.74)	1.74 (0.238－6.52)	0.590 (0.395－10.1)	0.728 (0.286－8.54)
	定量下限未満の例数	0	0	0	0

<参考：外国人データ⁴⁹⁾>

海外の健康成人男女を対象に、本剤4,800mgを空腹時単回経口投与（男性36例、女性35例）したときの薬物動態パラメータは以下のとおりであった。

表Ⅶ-5 海外の非高齢者及び高齢者を対象に本剤の単回経口投与における薬物動態パラメータ

パラメータ	未変化体（メサラジン）			アセチル体（代謝物）		
	非高齢者群 (18～35 歳) (n=28)	高齢者群 (65～75 歳) (n=28)	高齢者群 (76 歳以上) (n=15)	非高齢者群 (18～35 歳) (n=28)	高齢者群 (65～75 歳) (n=28)	高齢者群 (76 歳以上) (n=15)
AUC _{0-t} (ng・hr/mL)	51570±23870	73001±42608	65820±25283	104312±40128	161010±85131	17494±63361
C _{max} (ng/mL)	2243±1410	4999±4381	4832±4383	3427±1442	6642±3315	7865±5244
t _{max} ^{a)} (hr)	22.0 (5.98－48.0)	12.5 (4.00－36.0)	16.0 (4.00－26.0)	22.0 (5.98－48.0)	11.5 (4.00－36.0)	16.0 (4.00－26.0)
t _{lag} ^{a)} (hr)	2.00 (1.00－6.00)	2.00 (1.00－4.00)	2.00 (2.00－4.00)	2.00 (1.00－4.00)	2.00 (1.00－4.00)	2.00 (1.00－4.00)
t _{1/2} (hr)	5.68±2.83 ^{b)}	9.68±7.47 ^{c)}	8.67±5.84 ^{d)}	10.8±4.53 ^{e)}	11.9±9.74 ^{f)}	15.0±7.41
CL _R (L/hr)	2.05±1.33	2.04±1.16	2.13±1.20	14.2±4.30	11.0±2.71	10.1±3.38

a) 中央値（最小値－最大値）

平均値±標準偏差

b) n=15 c) n=16 d) n=13 e) n=17 f) n=20

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響²⁰⁾

国内の健康成人男女 30 例を対象に、空腹時単回経口投与後及び食後単回経口投与後の薬物動態により、本剤 2,400mg 及び 4,800mg 投与時の薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。食事により未変化体の吸収遅延及び C_{max} の増大傾向が認められたものの、血漿中未変化体及びアセチル体濃度の平均値の推移、尿中排泄率及び吸収率に、食事による著しい影響は認められなかった。

表Ⅶ-6 空腹時単回経口投与及び食後単回経口投与における
未変化体及びアセチル体の薬物動態パラメータ

測定対象	パラメータ	本剤 2,400mg/日		本剤 4,800mg/日	
		空腹時 (n=10)	食後 (n=9)	空腹時 (n=10)	食後 (n=9)
未変化体 (メサラジン)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	6912±6696	6763±5307	12374±9400	13057±7891
	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	803±962	1951±2238	1221±726	1542±1033
	t _{max} ^{a), b)} (hr)	12.5 (6.00-24.0)	18.0 (8.00-24.0)	19.0 (6.00-24.0)	18.0 (6.00-24.0)
	t _{lag} ^{b)} (hr)	2.00 (2.00-4.00)	6.00 (4.00-14.0)	2.00 (1.00-4.00)	4.00 (4.00-14.0)
	Ae ₀₋₂₄ ^{c)} (%)	0.366±0.817	0.486±0.944	0.274±0.425	0.393±0.441
アセチル体 (代謝物)	AUC ₀₋₂₄ (ng・hr/mL)	14530±10202	13009±10193	25219±14166	23266±11235
	C _{max} ^{a)} (ng/mL)	1236±806	2238±1802	2140±938	2097±1130
	t _{max} ^{a), b)} (hr)	18.0 (6.00-24.0)	18.0 (9.00-24.0)	19.0 (6.00-24.0)	22.0 (9.00-24.0)
	t _{lag} ^{b)} (hr)	2.00 (1.00-4.00)	6.00 (4.00-13.0)	2.00 (1.00-4.00)	4.00 (4.00-9.00)
	Ae ₀₋₂₄ ^{c)} (%)	8.35±6.57	6.59±5.43	6.38±3.69	6.01±2.93
吸収率 (%) ¹⁾		8.72±7.09	7.07±6.27	6.65±4.04	6.40±3.25

a) 空腹時（単回経口投与）は投与後 24 時間までの値

平均値±標準偏差

b) 中央値（最小値-最大値）

c) 尿中排泄率

2) 併用薬の影響⁵⁰⁾

一般的な 4 種の抗菌剤（アモキシシリン、シプロフロキサシン、メトロニダゾール、スルファメトキサゾール）の薬物動態に対する本剤の影響を検討した結果、薬物相互作用は認められなかった。

併用注意については「Ⅷ. 7. (2) 併用注意とその理由」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

国内の健康成人男女を対象とし、本剤を単回及び反復経口投与したときの薬物動態パラメータはノンコンパートメント解析により算出した。

(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

健康成人に本剤を絶食単回経口投与（メサラジンとして 2,400mg、4,800mg）したときの経口クリアランス（CL_{tot}/F）は、2388L/hr、520L/hr であった。

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(5) 分布容積²⁰⁾

健康成人に本剤を絶食単回経口投与（メサラジンとして 2,400mg、4,800mg）したときのみかけの分布容積（V_z/F）は、1,735L、1,072L であった。

「VII. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団（ポピュレーション）解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

単回投与

国内の健康成人男女を対象に、本剤 2,400mg 及び 4,800mg を空腹時単回経口投与（各 10 例）したとき、いずれの投与群でも 2 時間（中央値）の t_{lag} が認められ、そのままメサラジンを服用した時⁵⁾と比べて吸収の遅延が認められた。また、未変化体及びアセチル体の尿中排泄率の合計から算出したメサラジンの吸収率の平均値は、2,400mg/日で 22.7%、4,800mg/日で 17.1%であった²⁰⁾。

反復投与

国内の健康成人男女を対象に、本剤 2,400mg 及び 4,800mg を 1 日 1 回朝食後 7 日間反復経口投与したとき、未変化体とアセチル体の尿中排泄量の合計から計算したメサラジンの吸収率は 2,400mg/日で 22.6%、4,800mg/日で 15.1%であり、空腹時単回経口投与と同程度であった²⁰⁾。

5. 分布

(1) 血液－脳関門通過性

「VII. 5. (5) その他の組織への移行性」の項参照

(2) 血液－胎盤関門通過性

海外において、妊娠女性に種々のメサラジン製剤を投与したときの胎児の血漿中にはメサラジン及びアセチル体が検出された⁵¹⁾。

＜参考：ラット＞

周産期（妊娠 18 日目）の妊娠ラットに ¹⁴C-メサラジンを 50mg/kg 単回経口投与したときの組織中放射能濃度は、いずれの組織においても投与後 30 分に最高値に達し、このときの羊水及び胎児には放射能の移行が認められたが、その濃度は共に母獣の血漿中濃度の 1% 以下、胎児の各組織はいずれも母獣の血漿中濃度の 2% 以下と低値であった。また、器官形成期（妊娠 13 日目）及び妊娠 18 日目のラットに ¹⁴C-メサラジンを 50mg/kg 単回経口投与したとき、胎児への放射能の分布はいずれもわずかであった⁵²⁾。

(3) 乳汁への移行性

海外において、授乳中の母親にメサラジン製剤を投与したときの乳汁中にメサラジン及びアセチル体が検出された^{53, 54)}。

＜参考：ラット＞

哺育中のラットに ¹⁴C-メサラジンを 50mg/kg 単回経口投与したときの乳汁中放射能濃度は、投与後 2 時間に最高値 (17.98µg eq./mL) を示し、その値は同時点の血漿中濃度 (5.16µg eq./mL) の約 3.5 倍であったが、その後は血漿中より速やかに低下した⁵²⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

＜参考：ラット＞

雄性ラットに ¹⁴C-メサラジン 50mg/kg を単回経口投与したときの投与後 30 分の組織中放射能濃度は、十二指腸で 21.14µg eq./g、空腸で 27.97µg eq./g であり血漿 (21.78µg eq./mL) と同程度の濃度を示し、胃では 98.60µg eq./g、腎臓では 89.18µg eq./g 及び膀胱では 57.45µg eq./g と血漿より高い濃度を示したが、他の組織中放射能濃度はいずれも血漿より低かった。特に中枢神経（大脳、小脳、脊髄）の組織中放射能濃度は低濃度 (0.35～0.48µg eq./g) であった。各組織の放射能濃度は速やかに低下した⁵²⁾。

雄性ラットに ¹⁴C-メサラジン 50mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの投与後 24 時間における組織中放射能濃度は、ほとんどの組織で投与回数の増加に伴い緩やかに上昇し、特定の組織に蓄積することはなかった。投与後 30 分の血液中放射能の血球移行率も 2.1% と低かった⁵²⁾。

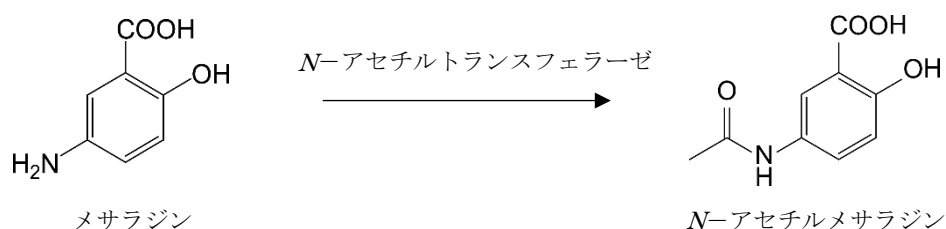
(6) 血漿蛋白結合率^{55, 56)}

メサラジンのヒト血漿蛋白結合率は 42.9%、アセチル体のヒト血漿蛋白結合率は 78.2%あるいは 83%であった (*in vitro*、外国人データ)。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路^{57, 58)}

メサラジンは、主に消化管粘膜の *N*-アセチルトランスフェラーゼ (NAT) によりアセチル体 (*N*-アセチルメサラジン) に速やかに代謝される。



(2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率^{59, 60)}

メサラジンのアセチル化には、ヒトでは NAT1 (*N*-アセチルトランスフェラーゼ 1) が関与している。

なお、ヒトにおいて、メサラジンは大部分が NAT1 によりアセチル化されることから、CYP を介した他の薬物との相互作用が生じる可能性は低いと考えられた。

(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^{29, 61)}

メサラジンの主代謝物であるアセチル体 (*N*-アセチルメサラジン) は、活性酸素種産生抑制作用を示すものの、メサラジンと比較してその抑制作用は顕著に弱かった。

7. 排泄

排泄部位及び経路

該当資料なし（本剤の排泄部位及び経路の試験を実施していない）

＜参考：ラット＞

雄性ラットに¹⁴C-メサラジン 50mg/kg を単回経口投与したとき、尿および糞中への放射能の排泄は速やかで、投与後 24 時間までに投与放射能の 95.4%が排泄された（尿 59.6%、糞 35.8%）。このときの投与後 120 時間の体内残存放射能は投与量の 0.1%であった。また、1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの最終回投与後 120 時間の体内残存放射能も累積投与量の 0.1%とわずかであったことから、メサラジンの体内への残留性は低いと考えられた⁵²⁾。

雄性ラットにメサラジン 50mg/kg を単回経口投与したとき、未変化体及びアセチル体ともに尿中及び糞中に排泄された⁶²⁾。

胆管にカニューレを施した雄性ラットに¹⁴C-メサラジンを単回経口投与したときの投与後 48 時間までの投与放射能に対する胆汁中排泄率は 2.8%とわずかであった⁵²⁾。

排泄率

該当資料なし（本剤の排泄率を求めるマスバランス試験を実施していない）

＜参考＞

吸収率を確認する上で、尿中排泄率を算出したデータがある。

単回投与

健康成人に本剤を絶食単回経口投与（メサラジンとして 2,400mg、4,800mg）したとき、投与後 72 時間までの未変化体の尿中排泄率はそれぞれ投与量の 0.753%、1.14%、アセチル体の尿中排泄率はそれぞれ 22.0%、15.9%であった。未変化体とアセチル体の尿中排泄量の合計から計算したメサラジンの吸収率の平均値は、それぞれ 22.7%、17.1%であった²⁰⁾。

反復投与

健康成人に本剤を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与（メサラジンとして 2,400mg、4,800mg）したとき、未変化体とアセチル体の尿中排泄量の合計から計算したメサラジンの吸収率は 22.6%、15.1%で、絶食単回経口投与と同程度であった²⁰⁾。また、絶食時と食後で合計排泄量は同程度であった²⁰⁾。

「Ⅶ. 1. (2) 臨床試験で確認された血中濃度、(4) 食事・併用薬の影響」の項参照

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

「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照

11. その他

該当資料なし

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 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 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。]

2.3 重篤な腎障害のある患者 [9.2.1 参照]

2.4 重篤な肝障害のある患者 [9.3.1 参照]

[解説]

2.1 医薬品全般における一般的な注意事項として設定した。

また、本剤の成分により過敏症をおこした患者は再度、本剤を服薬することにより同様の副作用を引き起こすおそれがあるため設定した。

2.2 外国の本剤の添付文書において「禁忌」とされていること、及びサリチル酸塩類により過敏症をおこした患者は、本剤を服薬することにより同様の副作用を引き起こすおそれがあるため設定した。

2.3 本剤の排泄が遅延し、腎障害がさらに悪化するおそれがあるため設定した（「VIII. 6. (2) 腎機能障害患者」の項参照）。

2.4 本剤の代謝が遅延し、肝障害がさらに悪化するおそれがあるため設定した（「VIII. 6. (3) 肝機能障害患者」の項参照）。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 治療に関する項目」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 間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全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。[11.1.5 参照]
- 8.2 肝機能障害、肝炎、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など、患者の状態を十分に観察すること。[11.1.6 参照]
- 8.3 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すること。[11.1.1 参照]
- 8.4 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すること。[11.1.4 参照]
- 8.5 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。

[解説]

- 8.1 海外において本剤服用により間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全の報告があるため設定した。
なお、これらの副作用は国内の臨床試験では認められていない。
- 8.2 海外において肝機能障害、肝炎、黄疸の発現が報告されているため設定した。潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内の臨床試験では、本剤投与中に軽度で非重篤な肝機能異常が2例認められた。なお、いずれも本剤の投与継続中又は投与中止後に回復した。
- 8.3 海外において本剤服用により再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症及び血小板減少症の発現が報告されているため設定した。
なお、これらの副作用は潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内の臨床試験では認められていない。
- 8.4 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内の臨床試験では認められていないが、海外において本剤の服用により膵炎の発現が報告されているため設定した。
- 8.5 メサラジンにより過敏症状が発現することがあり、潰瘍性大腸炎が悪化することがあることから、本剤の適正な使用法への注意喚起のために設定した。
外国の本剤の添付文書には、メサラジンにより、発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等の過敏症状が発現し、潰瘍性大腸炎が悪化することがあるが、これらの症状は潰瘍性大腸炎の再燃との鑑別が困難であるとの記載がある。
国内の臨床試験においても、重篤な「潰瘍性大腸炎の悪化」が2例認められたが、いずれも本剤の投与中止後に回復した。

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し過敏症の既往歴のある患者

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。

[解説]

本剤はサラゾスルファピリジンと同じアミノサリチル酸製剤であることから、本剤の適正な使用法への注意喚起のために設定した。

また、外国の本剤の添付文書に同様の記載があることより設定した。

(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。[2.3 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。中等度から重度の腎障害患者は臨床試験では除外されている。[7.2 参照]

[解説]

9.2.1 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項 2.3 参照

9.2.2 本剤の排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがあるため設定した。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内の臨床試験では、中等度から重度の腎障害を合併している患者を除外したため、腎機能障害を有している患者における安全性を検討していないが、外国の本剤の添付文書において、本剤の投与により腎不全、ネフローゼ症候群、間質性腎炎の発現の報告があり、腎機能障害を有する患者へ投与する際は注意することとの記載があるため設定した。

(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。[2.4 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。中等度から重度の肝障害患者は臨床試験では除外されている。[7.2 参照]

[解説]

9.3.1 「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項 2.4 参照

9.3.2 本剤の代謝が遅延し、副作用があらわれるおそれがあるため設定した。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内の臨床試験では、中等度から重度の肝障害を合併している患者を除外したため、肝機能障害を有する患者における安全性を検討していないが、外国の本剤の添付文書において、肝機能障害を有する患者へ投与する際は注意することとの記載があるため設定した。

- (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。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。

【解説】

妊婦に対する臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。
潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内の臨床試験において、本剤投与中に妊娠が成立した後、他の経口メサラジン製剤へ切り替え、出産した症例が 1 例報告されている。なお、本症例については母子ともに異常は認められなかった。

(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。メサラジンでヒト乳汁中へ移行することが報告されている^{51, 53, 54)}。また、乳児に下痢が起きることが報告されている^{63, 64)}。

【解説】

授乳婦に対する臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。
「Ⅶ. 5. (3) 乳汁への移行性」及び「Ⅸ. 2. (5) 生殖発生毒性試験」の項参照

(7) 小児等

9.7 小児等

体重 18kg 未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[7.3、17.1.4、17.1.5 参照]

【解説】

国内の臨床試験 2 試験 (MD090111P21 試験及び MD090111P22 試験) の選択基準に基づき設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

十分観察しながら慎重に投与すること。一般に生理機能（腎機能、肝機能等）が低下している。
[7.2 参照]

【解説】

一般に高齢者では生理機能が低下しており、副作用が発現しやすいと考えられるために設定した。

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

10.2 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 メルカプトプリン水和物	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、これらの薬剤の代謝を阻害するとの報告がある。

[解説]

メサラジンによりアザチオプリン、メルカプトプリン水和物の代謝が阻害されるとの報告^{65, 66)}があるため、本剤の海外添付文書及び国内の他の経口メサラジン製剤の添付文書を参考に、本剤の適正な使用方法への注意喚起のために設定した。

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 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（いずれも頻度不明）

[8.3 参照]

11.1.2 心膜炎（0.1～1%未満）、心筋炎（頻度不明）、胸膜炎（頻度不明）

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。

11.1.3 間質性肺疾患（間質性肺炎、器質性肺炎、胞隔炎、好酸球性肺炎等）（0.1～1%未満）

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。

11.1.4 膵炎（頻度不明）

[8.4 参照]

11.1.5 間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全（いずれも頻度不明）

[8.1 参照]

11.1.6 肝機能障害、肝炎、黄疸（いずれも頻度不明）

AST、ALT、 γ -GTPの上昇等を伴う肝機能障害、肝炎、黄疸があらわれることがある。[8.2 参照]

11.1.7 中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis : TEN）（頻度不明）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）（頻度不明）

11.1.8 薬剤性過敏症候群（頻度不明）

初期症状として発疹、発熱がみられ、更に肝機能障害、リンパ節腫脹、白血球増加、好酸球増多、異型リンパ球出現等を伴う遅発性の重篤な過敏症状があらわれることがある。なお、ヒトヘルペス

ウイルス 6 (HHV-6) 等のウイルスの再活性化を伴うことが多く、投与中止後も発疹、発熱、肝機能障害等の症状が再燃あるいは遷延化することがあるので注意すること。

【解説】

11.1.1 「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.3 参照

11.1.2 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内の臨床試験において、本剤の投与終了後に心膜炎が 1 例に発現したため設定した。また、潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内の臨床試験での報告はないが、海外において本剤服用による心筋炎及び胸膜炎の発現が報告されているため設定した。

11.1.3 潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内の臨床試験において、本剤投与中に間質性肺炎及び器質性肺炎が各 1 例に発現したことから設定した。また、潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内臨床試験での報告はないが、海外において本剤服用により胞隔炎及び好酸球性肺炎の発現が報告されているため設定した。

11.1.4 「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.4 参照

11.1.5 「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項 8.1 参照

11.1.6 海外において本剤の服用により肝機能障害、肝炎、黄疸の発現が報告されているため設定した。潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内の臨床試験では重篤な症例の報告はないが、本剤投与中に軽度で非重篤な肝機能異常が 2 例認められた。なお、いずれも本剤の投与継続中又は投与中止後に回復した。

11.1.7、11.1.8 令和 5 年 5 月 9 日付厚生労働省医薬・生活衛生局医薬安全対策課長通知に基づき、記載した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用			
	1%以上	0.1～1%未満	頻度不明
過敏症		そう痒症、発疹、アレルギー反応	蕁麻疹、顔面浮腫、血管浮腫
血液		貧血、好酸球数増加	
消化器	潰瘍性大腸炎の悪化、アミラーゼ増加	腹部膨満、腹痛、下痢、血便排泄	大腸炎、消化不良、鼓腸、悪心、嘔吐
肝臓	ビリルビン増加	Al-P 増加、ALT 増加、AST 増加、 γ -GTP 増加	
腎臓・泌尿器	尿中 <i>N</i> -アセチル- β -D-グルコサミニダーゼ (NAG) 増加	尿中蛋白陽性、尿中血陽性	クレアチニン増加
その他	頭痛	発熱、脱毛症、浮動性めまい、傾眠、筋肉痛、CRP 増加	無力症、疲労、関節痛、背部痛、頻脈、ざ瘡、ループス様症候群

【解説】

潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内の臨床試験で発現した副作用に基づき設定した。

また、潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内臨床試験では認められておらず、外国の本剤の添付文書に記載のある副作用を頻度不明欄に記載した。

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

表Ⅷ-1 成人の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内臨床試験（3 試験）併合による
副作用発現頻度（投与期の安全性解析対象集団）

安全性評価対象例数				406例					
副作用発現頻度（％）				97例（23.9％）					
副作用の種類※	本剤2,400mg/日 (185例)			本剤4,800mg/日 (221例)			合計 (406例)		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
全体	38	20.5	52	59	26.7	82	97	23.9	134
感染症及び寄生虫症	2	1.1	2	1	0.5	1	3	0.7	3
膿疱性皮疹	0	0	0	1	0.5	1	1	0.2	1
胃腸炎	1	0.5	1	0	0	0	1	0.2	1
肺炎	1	0.5	1	0	0	0	1	0.2	1
血液及びリンパ系障害	1	0.5	1	3	1.4	3	4	1.0	4
貧血	1	0.5	1	3	1.4	3	4	1.0	4
免疫系障害	0	0	0	1	0.5	1	1	0.2	1
過敏症	0	0	0	1	0.5	1	1	0.2	1
代謝及び栄養障害	0	0	0	2	0.9	2	2	0.5	2
高尿酸血症	0	0	0	2	0.9	2	2	0.5	2
精神障害	0	0	0	2	0.9	2	2	0.5	2
不快気分	0	0	0	1	0.5	1	1	0.2	1
易刺激性	0	0	0	1	0.5	1	1	0.2	1
神経系障害	1	0.5	1	4	1.8	5	5	1.2	6
頭痛	1	0.5	1	3	1.4	3	4	1.0	4
浮動性めまい	0	0	0	1	0.5	1	1	0.2	1
傾眠	0	0	0	1	0.5	1	1	0.2	1
呼吸器、胸郭及び縦隔障害	0	0	0	3	1.4	3	3	0.7	3
間質性肺疾患	0	0	0	1	0.5	1	1	0.2	1
器質性肺炎	0	0	0	1	0.5	1	1	0.2	1
口腔咽頭不快感	0	0	0	1	0.5	1	1	0.2	1
胃腸障害	17	9.2	18	8	3.6	8	25	6.2	26
潰瘍性大腸炎 [潰瘍性大腸炎の悪化]	8	4.3	8	4	1.8	4	12	3.0	12
腹部膨満	3	1.6	3	1	0.5	1	4	1.0	4
排便回数増加	0	0	0	1	0.5	1	1	0.2	1
胃炎	0	0	0	1	0.5	1	1	0.2	1
肛門周囲痛	0	0	0	1	0.5	1	1	0.2	1
腹痛	2	1.1	2	0	0	0	2	0.5	2
便秘	1	0.5	1	0	0	0	1	0.2	1
下痢	1	0.5	2	0	0	0	1	0.2	2
嚥下障害	1	0.5	1	0	0	0	1	0.2	1
血便排泄	1	0.5	1	0	0	0	1	0.2	1
肝胆道系障害	1	0.5	1	2	0.9	2	3	0.7	3
肝機能異常	1	0.5	1	1	0.5	1	2	0.5	2
アルコール性肝疾患	0	0	0	1	0.5	1	1	0.2	1
皮膚及び皮下組織障害	5	2.7	5	1	0.5	1	6	1.5	6
発疹	1	0.5	1	1	0.5	1	2	0.5	2
脱毛症	2	1.1	2	0	0	0	2	0.5	2
そう痒症[痒痒症]	1	0.5	1	0	0	0	1	0.2	1
全身性そう痒症	1	0.5	1	0	0	0	1	0.2	1

※：MedDRA/J ver18.0を用いて分類した。[] 内の表記は、添付文書で使用している副作用名

副作用の種類※	本剤2,400mg/日 (185例)			本剤4,800mg/日 (221例)			合計 (406例)		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
筋骨格系及び結合組織障害	1	0.5	1	1	0.5	1	2	0.5	2
筋肉痛	0	0	0	1	0.5	1	1	0.2	1
四肢痛	1	0.5	1	0	0	0	1	0.2	1
腎及び尿路障害	1	0.5	1	0	0	0	1	0.2	1
頻尿	1	0.5	1	0	0	0	1	0.2	1
生殖系及び乳房障害	0	0	0	1	0.5	1	1	0.2	1
不正子宮出血	0	0	0	1	0.5	1	1	0.2	1
一般・全身障害及び投与部位の 状態	1	0.5	1	3	1.4	3	4	1.0	4
発熱	1	0.5	1	1	0.5	1	2	0.5	2
胸痛	0	0	0	1	0.5	1	1	0.2	1
口渇	0	0	0	1	0.5	1	1	0.2	1
臨床検査	14	7.6	21	41	18.6	49	55	13.5	70
β-NアセチルDグルコサミニ ダーゼ増加[尿中NAG増加]	8	4.3	8	13	5.9	13	21	5.2	21
血中ビリルビン増加 [ビリルビン増加]	2	1.1	2	11	5.0	11	13	3.2	13
アミラーゼ増加	3	1.6	3	3	1.4	3	6	1.5	6
C-反応性蛋白増加[CRP増加]	1	0.5	1	3	1.4	3	4	1.0	4
血中アルカリホスファターゼ 増加[ALP増加]	0	0	0	3	1.4	3	3	0.7	3
尿中蛋白陽性	2	1.1	2	2	0.9	2	4	1.0	4
抱合ビリルビン増加	1	0.5	1	2	0.9	2	3	0.7	3
尿中血陽性	1	0.5	1	2	0.9	2	3	0.7	3
白血球数増加	0	0	0	2	0.9	2	2	0.5	2
γ-グルタミルトランスフェラー ゼ増加[γ-GTP増加]	0	0	0	2	0.9	2	2	0.5	2
残留薬剤存在	0	0	0	2	0.9	2	2	0.5	2
アスパラギン酸アミノトランス フェラーゼ増加[AST増加]	1	0.5	1	1	0.5	1	2	0.5	2
アラニンアミノトランスフェラー ゼ増加[ALT増加]	0	0	0	1	0.5	1	1	0.2	1
体重減少	0	0	0	1	0.5	1	1	0.2	1
肝酵素上昇	0	0	0	1	0.5	1	1	0.2	1
好酸球数増加	1	0.5	1	0	0	0	1	0.2	1
体重増加	1	0.5	1	0	0	0	1	0.2	1

※：MedDRA/J ver18.0を用いて分類した。[] 内の表記は、添付文書で使用している副作用名

基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内臨床試験において、投与期開始時の UC-DAI スコア別の有害事象及び副作用の発現率に明らかな違いは認められなかった

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

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 吸湿により溶出性に影響を及ぼすことがあるため、本剤を PTP シートから取り出し一包化調剤することは避けること。

14.1.2 乳鉢による粉砕は行わないこと。

14.2 薬剤交付時の注意

14.2.1 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ある。

14.2.2 服用直前に PTP シートから錠剤を取り出させること。

14.3 薬剤投与時の注意

本剤は放出制御製剤であることより、かまずに服用すること。

14.4 薬剤投与後の注意

14.4.1 便中に錠剤が認められることがある。

14.4.2 尿中のメサラジン又はその代謝物は、排尿後、次亜塩素酸塩を含有する漂白剤と接触することにより変色することがある。

[解説]

14.1.2、14.3 本剤の製剤的有用性を保つための注意喚起として設定した。

本剤は、有効成分であるメサラジン（5-ASA）を大腸全域に持続的に放出することを目的とした放出制御製剤であり、メサラジンを大腸特異的に送達させるために、素錠部分を徐放化し、また、胃及び小腸部分で溶けずに小腸下部付近の pH 約 7 にて溶解するフィルムコーティングが施されている。したがって、本剤をかんだり、粉砕してコーティングや素錠部分が破損した状態で服用すると、本剤の製剤的有効性が損なわれることになる。

14.2.1 PTP 包装の薬剤に共通の注意事項である。平成 8 年 3 月 27 日付日薬連発第 240 号「PTP の誤飲対策について」に基づき記載した。

14.4.1 本剤が便中に排泄されることがあるため設定した。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内の臨床試験において、2 例でそれぞれ 1 回ずつ本剤が便中に認められた。しかし、これらの患者において、本剤が便中へ排泄されたことに起因する原疾患の悪化等は認められなかった。

14.4.2 本剤の CCDS（Company Core Data Sheet：企業中核データシート）改訂に伴い、本剤投与後の注意として追記した。

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

非臨床試験については、新たな試験は実施せず、メサラジンに関する公知の情報に基づき評価した。

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⁶⁷⁾

試験項目	動物 ^{a)}	動物数	投与経路	用量又は濃度	試験結果
一般症状及び行動に及ぼす影響 ^{b)}					
行動観察	マウス	6	経口	100, 300, 1000mg/kg	100,300mg/kg : 影響なし 1000mg/kg : 反応性増大、触覚反応、痛覚反応及び耳介反射の亢進
中枢神経系に及ぼす影響 ^{b)}					
自発運動量	マウス	10	経口	100, 300, 1000mg/kg	100,300mg/kg : 影響なし 1000mg/kg : 自発運動量の減少傾向
呼吸・循環器系に及ぼす影響					
呼吸、血圧、血流量、心拍数及び心電図	麻酔イヌ	3	十二指腸内	100, 300, 1000mg/kg	100, 300, 1000mg/kg : 影響なし
自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響					
1) 摘出回腸 i) 自動運動	ウサギ	3	<i>in vitro</i>	0.001, 0.01, 0.1mmol/L	0.001, 0.01, 0.1mmol/L : 影響なし
ii) agonist 収縮 (acetylcholine、histamine及びBaCl ₂ 収縮)	モルモット	3	<i>in vitro</i>	0.001, 0.01, 0.1mmol/L	0.001, 0.01, 0.1mmol/L : 影響なし
消化器系に及ぼす影響					
炭末輸送能	マウス	10	経口	100, 300, 1000mg/kg	100, 300, 1000mg/kg : 影響なし
胃内容物排泄能	ラット	6	経口	100, 300, 1000mg/kg	100, 300, 1000mg/kg : 影響なし
胃液分泌	ラット	6	十二指腸内	100, 300, 1000mg/kg	100, 300, 1000mg/kg : 影響なし
水及び電解質代謝に及ぼす影響 ^{c)}					
尿量及び尿中電解質	ラット	6	経口	100, 300, 1000mg/kg	100mg/kg : 影響なし 300mg/kg : 尿中Na及びCl排泄量の増加、尿量及び尿中K排泄量の増加傾向 1000mg/kg : 尿量及び尿中Na、K及びCl排泄量の増加
血液系に及ぼす影響					
血液凝固 (PT 及び APTT)	ラット	6	経口	100, 300, 1000mg/kg	100, 300, 1000mg/kg : 影響なし

試験項目	動物 ^{a)}	動物数	投与経路	用量又は濃度	試験結果
血小板凝集 (アラキドン酸、コラーゲン及びADP凝集)	ウサギ	3-5	<i>in vitro</i>	0.001, 0.01, 0.1mmol/L	0.001, 0.01, 0.1mmol/L : 影響なし
溶血試験	ウサギ	3	<i>in vitro</i>	0.001, 0.01, 0.1mmol/L	0.001, 0.01, 0.1mmol/L : 影響なし

a) マウス: ICR 系、ラット: Sprague-Dawley 系、モルモット: Hartley 系、ウサギ: 日本白色種及びビヌ: ビーグル犬の雄を用いた。

b) 影響が認められなかった最大用量 (300mg/kg) におけるC_{max}はヒトのC_{max}の20倍以上と推定された。

c) 影響が認められなかった最大用量 (100mg/kg) におけるC_{max}は30.18µg/mLであり、ヒトにおける曝露量 (C_{max} : 4.044µg/mL) と比較して7.5倍であった。

(3) その他の薬理試験

副次的薬理試験 (参考情報) 29, 61, 68)

試験項目	試験材料	投与経路及び投与回数	濃度	試験結果
代謝物の薬理作用				
キサンチンオキシゲナーゼによる活性酸素種産生に及ぼす影響	キサンチンオキシダーゼ	<i>iv vitro</i>	メサラジン : 0.001~0.1 mmol/L Ac-5-ASA : 0.1~2mmol/L	Ac-5-ASA 0.1~2mmol/Lの添加により、キサンチンオキシゲナーゼによるスーパーオキシド産生の抑制が認められたが、そのIC ₅₀ 値 (1000µmol/L) はメサラジンのIC ₅₀ 値 (2µmol/L) に比較して500倍濃度であった。
fMLP 刺激による活性酸素種産生に及ぼす影響	健康被験者の多形核白血球	<i>iv vitro</i>	メサラジン : 0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 mmol/L Ac-5-ASA : 0.001, 0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 mmol/L	Ac-5-ASAは高濃度 (10mmol/L) においても、ヒト多形核白血球におけるfMLP刺激によるスーパーオキシド産生の影響を及ぼさなかった (メサラジンのIC ₅₀ 値は70µmol/L)。
t-ブチルヒドロペルオキシド刺激による過酸化脂質産生に及ぼす影響	健康被験者の赤血球	<i>iv vitro</i>	メサラジン : 0.1, 1, 10, 100, 1000µmol/L Ac-5-ASA : 0.1, 1, 10, 100, 1000µmol/L	Ac-5-ASAは高濃度 (1000µmol/L) においても、ヒト赤血球における t-ブチルヒドロペルオキシド刺激によるマロンジアルデヒド産生に影響を及ぼさなかった (メサラジンは10µmol/L以上で抑制)。

薬力学的薬物相互作用試験^{65, 66)}

試験項目	試験材料	投与経路及び 投与回数	用量又は濃度	試験結果
アザチオプリンおよび6-メルカプトプリンとの相互作用				
TPMT 活性に及ぼす影響	遺伝子組換えヒト TPMT	<i>in vitro</i>	メサラジン: 0.15～5mmol/L	メサラジンはアザチオプリンおよび6-メルカプトプリンの代謝酵素の 1 つである TPMT 活性を高濃度で阻害し、その IC ₅₀ 値は 1.24mmol/L であった。
クローン病患者の血中アザチオプリンおよび6-メルカプトプリン活性代謝物、および白血球数に及ぼす影響	クローン病患者	経口 8 週間	メサラジン: 4 g/day (1 g×4回) および アザチオプリン: 平均2.0mg/kg/day または 6-メルカプトプリン: 平均1.2mg/kg/day	メサラジンの投与開始前と比較して、アザチオプリンおよび6-メルカプトプリンの活性代謝物である 6-チオグアニンヌクレオチドの血中濃度の上昇が、投与後 2、4 および 8 週で認められた。また、メサラジンの併用投与により、白血球数が $3.5 \times 10^9/L$ 以下の白血球減少症例が 10 例中 5 例で認められ、白血球数が $3.0 \times 10^9/L$ 未満の白血球減少症例が 10 例中 1 例で認められた。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験^{69～71)}

動物種	投与経路	投与量	LD ₅₀ 値	主な所見
マウス	経口 (強制)	不明	5000mg/kg	—
ラット	経口 (強制)	0, 500, 2000mg/kg	>2000mg/kg	—
	腹腔内	0, 500, 1000, 2000mg/kg	≥2000mg/kg (雄)、 1000～2000mg/kg (雌)	死亡、自発運動の低下、赤色尿、よろめき歩行、うずくまり、立毛及び体重減少
サル	経口 (強制)	500, 3000mg/kg	概略の致死量: 3000mg/kg	死亡、軟便、鎮静、眼瞼下垂、尿の色調変化 (淡黄褐色～黒褐色)、尿潜血並びに腎乳頭壊死及び腎乳頭水腫等の腎病変

(2) 反復投与毒性試験^{72, 73)}

動物種	例数	投与経路	期間	投与量	試験結果	主な所見
ラット	各 58 ^{a)} (雄 29、 雌 29)	経口 (強制)	13 週間	0, 100, 200, 400mg/kg/day	無毒性量： 100mg/kg/day	$\geq 200\text{mg/kg}$ ：死亡又は瀕死期屠殺例、尿蛋白陽性例の増加、尿潜血及び腎乳頭壊死 400mg/kg ：尿量の増加、尿比重の低下、尿の黄褐色化、尿中電解質 (Na、K、Cl) 及び尿中 Cr 濃度の減少、腎臓の実及び比重量の増加並びに腎乳頭部の白色化
	各 40 (雄 20、 雌 20)	経口 (強制)	26 週間	0, 80, 170, 360mg/kg/day	無毒性量 ^{b)} ： 80mg/kg/day	$\geq 170\text{mg/kg}$ ：腎乳頭の浮腫、尿細管の変性、尿細管の鉍質沈着及び尿路上皮の過形成の発現数増加 360mg/kg ：死亡例、BUN 及び血中 Cr の増加、尿中電解質 (Na、K、Cl、Ca) 濃度の減少、腎臓の実及び比重量の増加、腎乳頭壊死、胃の粘膜/粘膜下の線維化及び膀胱の粘膜炎症の発現数増加
イヌ	各 8 (雄 4、 雌 4)	経口 (強制)	52 週間	0, 40, 80, 160mg/kg/day	無毒性量 ^{c)} ： 40mg/kg/day	$\geq 80\text{mg/kg}$ ：BUN 及び血中 Cr の増加、尿比重の低下、腎乳頭壊死及び慢性腎炎

a) 回復群雌雄各 12 例、TK サテライト群雌雄各 5 例を含む

b) 無毒性量における雌雄の平均血漿中薬物濃度は $26.7\mu\text{g/mL}$ であり、本剤 4800mg/日 を 1 日 1 回 7 日間反復投与したときのヒトにおける曝露量 (C_{max} : $4.044\mu\text{g/mL}$) と比較すると、6.6 倍であった。

c) 無毒性量における曝露量の雌雄の平均値は、 C_{max} : $59.0\mu\text{g/mL}$ 及び AUC_{0-24} : $160.75\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、ヒトにおける曝露量 (C_{max} : $4.044\mu\text{g/mL}$ 及び AUC_{SS} : $33.569\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$) と比較すると、 C_{max} で 14.6 倍、 AUC_{SS} で 4.8 倍であった。

(3) 遺伝毒性試験^{74, 75)}

メサラジンの細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスター卵巣 (CHO) 細胞を用いる姉妹染色分体交換試験、CHO 細胞を用いる染色体異常試験及びマウスの骨髄細胞を用いる小核試験では、メサラジンに遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験^{72, 76)}

メサラジンのマウスがん原性試験 (投与量 : 0、200、1000、2000mg/kg/day) 及びラットがん原性試験 (投与量 : 0、60、120、360、480mg/kg/day) では、メサラジンに催腫瘍性は認められなかった。また、メサラジンのラットを用いた肝二段階発がん試験 (投与量 : 0、150、300mg/kg/day) では、メサラジンはジエチルニトロサミン (DEN) をイニシエーターとした場合に、肝臓及び腎臓に対して影響を示さなかった。

(5) 生殖発生毒性試験^{77~79)}

メサラジンの雄ラット生殖能への影響に関する試験（投与量：0、296mg/kg/day）並びにラット受胎能及び生殖能への影響に関する試験（投与量：0～480mg/kg/day）では、雌雄親世代動物の受胎能及び生殖能に影響は認められなかった。また、メサラジンのラット及びウサギ胚・胎児発生に関する試験（投与量：0～480mg/kg/day）では、催奇形性及び胎児毒性は認められなかった。さらに、メサラジンのラット出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験（投与量：0、100、200、400mg/kg/day）では、400mg/kg 投与により、親世代動物（F₀）の死亡、妊娠期間中の体重増加量及び摂餌量の減少傾向がみられたが、親世代動物（F₀）の生殖能、次世代動物（F₁）及び次々世代動物（F₂）の発生に影響は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験⁸⁰⁾

メサラジンのウサギ 4 週間直腸内投与粘膜刺激性試験（投与量：0、50、100mg/kg/day）では、表面上皮の変性等の直腸粘膜刺激性を示したものの、変化の程度は極く軽度であり、また、明らかな用量反応関係も認められなかった。なお、これらの変化は4週間の休薬により回復することが確認された。

(7) その他の特殊毒性⁸¹⁾

抗原性試験

メサラジンのモルモットにおける能動的全身性アナフィラキシー（ASA）反応試験、モルモットにおける受動的皮膚アナフィラキシー（PCA）反応試験及び感作マウス血清を用いたラットにおける異種 PCA 反応試験が実施されたが、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。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：リアルダ錠 1200mg 及びリアルダ錠 600mg

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：日局 メサラジン 該当しない

2. 有効期間

有効期間：36 箇月

3. 包装状態での貯法

冷所保存

4. 取扱い上の注意

設定されていない

5. 患者向け資材

- ・患者向医薬品ガイド：なし
- ・くすりのしおり：あり
- ・その他の患者向け資材：あり〔指導箋「リアルダ錠を服用されている方へ」、指導冊子「リアルダ錠を服用されている方へ」（「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：ペンタサ錠、ペンタサ顆粒、ペンタサ注腸、ペンタサ坐剤、アサコール錠

同 効 薬：サラゾピリン錠、サラゾピリン坐剤

7. 国際誕生年月日

2006 年 12 月 13 日

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
リアルダ [®] 錠 1200mg	2016 年 9 月 28 日	22800AMX00689000	2016 年 11 月 18 日	2016 年 11 月 28 日
リアルダ [®] 錠 600mg	2025 年 6 月 24 日	30700AMX00094000	薬価基準未収載	—

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

変 更 年 月 日 : 2025 年 6 月 24 日

用法及び用量の追加 : 通常、体重 23kg 超の小児にはメサラジンとして 1 日 1 回 40mg/kg を食後経口投与するが、2,400mg を上限とする。活動期は、通常、体重 23kg 超の小児にはメサラジンとして 1 日 1 回 80mg/kg を食後経口投与するが、4,800mg を上限とし、患者の状態により適宜減量する。

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日 : 2024 年 9 月 11 日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

[成人] 6年 : 2016 年9 月 28 日～2022 年9 月 27 日

[小児] 4年 : 2025 年6 月 24 日～2029 年6 月 23 日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は厚生労働大臣の定める「投薬期間に上限が設けられている医薬品」に該当しない。

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
リアルダ [®] 錠 1200mg	2399009F4024	2399009F4024	125170801	622517001
リアルダ [®] 錠 600mg	—	—	—	—

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 藤井俊光 他：日本臨牀. 2012 ; 70 (suppl 1) : 5-9
- 2) 井上拓也 他：日本臨牀. 2012 ; 70 (suppl 1) : 185-188
- 3) 潰瘍性大腸炎治療指針. 平成 26 年度分担研究報告書別冊. 1-7
- 4) Frieri, G. et al. : Gut. 2000 ; 47 (3) : 410-414
- 5) Myers, B. et al. : Gut. 1987 ; 28 (2) : 196-200
- 6) 潰瘍性大腸炎診断基準 (2010 年 2 月改訂). 平成 25 年度分担研究報告書別冊. 1-3
- 7) 潰瘍性大腸炎治療指針 (2025 年 3 月改訂). 令和 6 年度分担研究報告書. 2025. 11-21
- 8) Kane, SV. : Aliment. Pharmacol. Ther. 2006 ; 23 (5) : 577-585
- 9) 小児潰瘍性大腸炎治療指針 (2025 年 3 月改訂). 令和 6 年度分担研究報告書. 2025. 27-33
- 10) 持田製薬社内資料 (長期保存試験)
- 11) 持田製薬社内資料 (加速試験及び中間的試験)
- 12) 持田製薬社内資料 (苛酷試験)
- 13) 持田製薬社内資料 (その他の保存条件における安定性試験) (2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.3.P.8)
- 14) 持田製薬社内資料 (リアルダ®錠 600mg の長期保存試験)
- 15) 持田製薬社内資料 (リアルダ®錠 600mg の加速試験)
- 16) 持田製薬社内資料 (リアルダ®錠 600mg の苛酷試験)
- 17) 持田製薬社内資料 (リアルダ®錠 600mg の安定性)
- 18) 持田製薬社内資料 (溶出試験)
- 19) 持田製薬社内資料 (海外第 I 相試験 (SPD476-101 試験) —健康成人における薬物シンチグラフィ・パイロット試験—) (2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.8)
- 20) 持田製薬社内資料：国内第 I 相試験—健康成人における単回及び反復投与試験— (2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.5)
- 21) 持田製薬社内資料：国内第Ⅲ相試験—メサラジンを対照とした軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎における有効性及び安全性の検討— (2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.18)
- 22) 持田製薬社内資料：国内第Ⅲ相試験—メサラジンを対照とした寛解期の潰瘍性大腸炎における有効性及び安全性の検討— (2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.17)
- 23) 持田製薬社内資料：国内第Ⅲ相試験—軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎における有効性及び安全性の検討— (2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.16)
- 24) リアルダ®錠 1200mg 再審査報告書 (2024 年 9 月 11 日)
- 25) 河田裕治 他：診療と新薬. 2023 ; 60 (8) : 481-503
- 26) 持田製薬社内資料：国内第Ⅲ相試験—軽症～中等症の活動期の小児潰瘍性大腸炎における有効性、安全性及び薬物動態の検討— (2025 年 6 月 24 日承認、CTD 2.7.6.4)
- 27) 持田製薬社内資料：国内第Ⅲ相試験—寛解期の小児潰瘍性大腸炎における有効性、安全性及び薬物動態の検討— (2025 年 6 月 24 日承認、CTD 2.7.6.5)
- 28) 持田製薬社内資料：国内第Ⅲ相試験—寛解期の潰瘍性大腸炎を対象とした、1200mg 錠から 600mg 錠への切替えにおける有効性及び安全性の検討— (2025 年 6 月 24 日承認、CTD 2.7.6.6)
- 29) Simmonds, N. J. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther. 1999 ; 13 (3) : 363-372
- 30) Valentine, J. F. : Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2001 ; 281 (4) : G1044-G1050
- 31) Kennedy, M. et al. : Int. J. Mol. Med. 1999 ; 4 (4) : 437-443
- 32) Cavicchi, M. et al. : Gastroenterology. 2000 ; 118 (4) : A804

- 33) Horváth, K. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2008 ; 581 (3) : 315-323
- 34) Sandoval, M. et al. : Gastroenterology. 1997 ; 113 (5) : 1480-1488
- 35) McKenzie, S. M. et al. : Gut. 1999 ; 44 (2) : 180-185
- 36) Lutz, J. et al. : Adv. Exp. Med. Biol. 1994 ; 361 : 327-332
- 37) Rousseaux, C. et al. : J. Exp. Med. 2005 ; 201 (8) : 1205-1215
- 38) Kaiser, G. C. et al. : Gastroenterology. 1999 ; 116 (3) : 602-609
- 39) Yan, F. et al. : J. Biol. Chem. 1999 ; 274 (51) : 36631-36636
- 40) Bantel, H. et al. : Am. J. Gastroenterol. 2000 ; 95 (12) : 3452-3457
- 41) Schmidt, C. et al. : Curr. Med. Res. Opin. 1996 ; 13 (7) : 417-425
- 42) Zijlstra, F. J. et al. : Agents Actions. 1993 ; 38 Spec No : C122-C124
- 43) Gómez-Muñoz, A. et al. : Biochim. Biophys. Acta. 2001 ; 1533 (2) : 110-118
- 44) Goto, M. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 2001 ; 53 (12) : 1711-1720
- 45) Rodrigues, L. V. et al. : Phytother. Res. 2002 ; 16 (3) : 267-272
- 46) Tozaki, H. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 1999 ; 51 (10) : 1107-1112
- 47) Tamai, H. et al. : Inflammation. 1992 ; 16 (1) : 69-81
- 48) 持田製薬社内資料：海外第 I 相試験－小児の潰瘍性大腸炎を対象とした、本剤投与後の安全性及び薬物動態を評価する試験－（2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.30）
- 49) 持田製薬社内資料（海外第 I 相試験（SPD476-109 試験）－健康成人における単回投与試験－）（2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.10）
- 50) Pierce, D. et al. : Drug Des. Devel. Ther. 2014 ; 8 : 529-543
- 51) Christensen, L. A. et al. : Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1994 ; 73 (5) : 399-402
- 52) 田中友希夫 他：医薬品研究. 1994 ; 25 (8) : 704-718
- 53) Jenss, H. et al. : Am. J. Gastroenterol. 1990 ; 85 (3) : 331
- 54) Klotz, U. et al. : Lancet. 1993 ; 342 (8871) : 618-619
- 55) Klotz, U. et al. : Arzneimittelforschung. 1985 ; 35 (3) : 636-639
- 56) Rasmussen, S. N. et al. : Gastroenterology. 1982 ; 83 (5) : 1062-1070
- 57) Haagen Nielsen, O. et al. : Br. J. Clin. Pharmacol. 1983 ; 16 (6) : 738-740
- 58) De Vos, M. : Clin. Pharmacokinet. 2000 ; 39 (2) : 85-97
- 59) Ricart, E. et al. : Am. J. Gastroenterol. 2002 ; 97 (7) : 1763-1768
- 60) Cantilena, L. R. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2004 ; 44 (12) : 1405-1411
- 61) Nielsen, OH. et al. : Scand J Gastroenterol. 1993 ; 28 (6) : 527-532
- 62) 田中友希夫 他：薬理と治療. 1994 ; 22 (8) : 3501-3510
- 63) Nelis, G. F. : Lancet. 1989 ; 1 (8634) : 383
- 64) Ito, S. et al. : Am. J. Obstet. Gynecol. 1993 ; 168 (5) : 1393-1399
- 65) Szumlanski, CL. et al. : Br. J. Clin Pharmacol. 1995 ; 39 (4) : 456-459
- 66) Lowry, PW. et al. : Gut. 2001 ; 49 (5) : 656-664
- 67) 田中和彦 他：応用薬理. 1994 ; 48 (4) : 225-238
- 68) Greenfield, SM. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther. 1992 ; 6 (6) : 671-683
- 69) Koelzer, PP. et al. : Z. Naturforschg. 1951 ; 6b : 183-190
- 70) 太田隆雄 他：応用薬理. 1994 ; 47 (6) : 505-507
- 71) 中浦慎介 他：応用薬理. 1994 ; 47 (6) : 509-511
- 72) Drugs@FDA: FDA Approved Drug Products, Pharmacological review(s) for NDA 019651/S005 (Supplement SE1-005 dated 1996 ; June 4)
- 73) 木村 均 他：応用薬理. 1994 ; 48 (4) : 277-288

- 74) 永澤佳子 他：応用薬理. 1994 ; 48 (6) : 501-509
- 75) Witt, KL. et al. : Mutat. Res. 1992 ; 283 (1) : 59-64
- 76) 廣内康彦 他 : J. Toxicol. Sci. 1998 ; 23 (suppl III) : 539-552
- 77) O'Moráin, C. et al. : Gut. 1984 ; 25 (10) : 1078-1084
- 78) Asacol® (mesalamine) Delayed-Release Tablets: Physicians' Desk Reference, 62nd ed. 2008 ;
Montvale, NJ, Thomson Healthcare Inc.
- 79) 太田隆雄 他：応用薬理. 1994 ; 47 (6) : 513-522
- 80) ペンタサ®注腸 1g 審査報告書, 国立医薬品食品衛生研究所長, 平成 14 年 8 月 13 日.
- 81) 和田 浩 他：応用薬理. 1994 ; 47 (6) : 523-528

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

1200mg 錠は、海外では 2006 年 12 月にオランダで初めて承認され、2025 年 3 月時点で、米国、カナダ及び欧州を含む 35 カ国で、軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入及び寛解維持の効能・効果にて承認を取得している。また、小児潰瘍性大腸炎患者の使用に関しては、2020 年 6 月に米国（体重 24 kg 以上の患者が対象）及び欧州（体重 50 kg 超かつ 10 歳以上の患者が対象）でそれぞれ承認され、2025 年 3 月時点で、世界 15 カ国で承認を取得している。なお、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り、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

6. 用法及び用量

通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1 回 2,400mg を食後経口投与する。活動期は、通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1 回 4,800mg を食後経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。

通常、体重 23kg 超の小児にはメサラジンとして 1 日 1 回 40mg/kg を食後経口投与するが、2,400mg を上限とする。活動期は、通常、体重 23kg 超の小児にはメサラジンとして 1 日 1 回 80mg/kg を食後経口投与するが、4,800mg を上限とし、患者の状態により適宜減量する。

米国及び英国における用法・用量

国名	販売名	剤型・含量	効能・効果		用法・用量
米国	Lialda	錠剤・1,200mg	成人	軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する寛解導入	1 日 1 回服用 2,400mg から 4,800mg
				潰瘍性大腸炎の寛解維持	1 日 1 回服用 2,400mg
			小児 (体重 24kg 以上)	軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する治療	1 日 1 回服用 ・ 0 週目から 8 週目 体重 24kg から 35kg : 2,400mg 体重 35kg 超 50 kg 以下 : 3,600mg 体重 50kg 超 : 4,800mg ・ 9 週目以降 体重 24kg から 35kg : 1,200mg 体重 35kg 超 50kg 以下 : 2,400mg 体重 50kg 超 : 2,400mg
英国	Mezavant XL	錠剤・1,200mg	成人、高齢者 (65 歳超) を含む	軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する臨床的及び内視鏡的寛解の導入	1 日 1 回服用 2,400mg から 4,800mg
				潰瘍性大腸炎の寛解維持	1 日 1 回服用 2,400mg
			小児及び 未成年者 (体重 50kg 超かつ年齢 10 歳以上)	軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する臨床的及び内視鏡的寛解の導入	1 日 1 回服用 2,400mg から 4,800mg
				潰瘍性大腸炎の寛解維持	1 日 1 回服用 2,400mg

2. 海外における臨床支援情報

妊婦に関する海外情報（オーストラリア分類）

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 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。

9.5 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。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。

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。メサラジンでヒト乳汁中へ移行することが報告されている^{51, 53, 54}。また、乳児に下痢が起きることが報告されている^{63, 64}。

	分類
オーストラリアの分類： An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy	C（2024 年 10 月）

<参考：分類の概要>

オーストラリアの分類：An Australian categories for prescribing medicines in pregnancy

C: 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.

小児等への投与に関する情報

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書、英国の SPC とは異なる。

9.7 小児等

体重 18kg 未満の小児等を対象とした臨床試験は実施していない。[7.3、17.1.4、17.1.5 参照]

出典	記載内容
米国の添付文書 (2023 年 10 月)	8.4 Pediatric Use The safety and effectiveness of LIALDA have been established for the treatment of mildly to moderately active ulcerative colitis in pediatric patients weighing at least 24 kg. Use of LIALDA in this population is supported by evidence from adequate and well-controlled trials in adults, a multicenter, randomized, double-blind, parallel group trial in 105 pediatric patients 5 to 17 years of age, and additional pharmacokinetic analyses. The safety profile in pediatric patients was similar to that observed in adults [see Adverse Reactions (6.1), Clinical Pharmacology (12.3), Clinical Studies (14.2)]. The safety and effectiveness of LIALDA have not been established in patients weighing less than 24 kg.
英国の SPC (2024 年 12 月)	4.2 Posology and method of administration Children and adolescents (weighing more than 50 kg and age 10 years or older) For induction of remission (initial 8 weeks): 2.4 g to 4.8 g (two to four tablets) should be taken once daily. For maintenance of remission: 2.4 g (two tablets) should be taken once daily. Mesalazine 1200-mg tablets should not be used by paediatric patients weighing 50 kg or less and should not be used in paediatric patients below the age of 10 years due to a lack of data on safety and efficacy in these patients.

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

<参考>

14. 適用上の注意

14.1.2 乳鉢による粉碎は行わないこと。

14.3 薬剤投与時の注意

本剤は放出制御製剤であることより、かまずに服用すること。

(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

患者向け資料

- ・指導箋「リアルダ錠を服用されている方へ」
- ・指導冊子「リアルダ錠を服用されている方へ」

持田製薬株式会社 医療関係者向けホームページ：<https://med.mochida.co.jp/>