リアルダ錠 1200mg
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は持田製薬株式会社に帰属するものであり，当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

持田製薬株式会社

メサラジン
リアルダ錠 1200 mg

第 1 部（モジュール 1）
申請書等行政情報及び添付文書に関する情報

1.5　起原又は発見の経緯
及び開発の経緯

持田製薬株式会社

目次

1.5　製品開発の根拠 3
1.5.1　潰瘍性大腸炎の現状 3
1.5.2　起原または発見の経緯 5
1.5.3　開発の経緯 6
1.5.3.1　品質に関する試験 6
1.5.3.2　非臨床試験 7
1.5.3.3　臨床試験 8
1.5.4　特徴および有用性 15
1.5.5　開発の経緯図 17
1.5.6　参考文献 20

1.5　製品開発の根拠

1.5.1　潰瘍性大腸炎の現状

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、罹患範囲および炎症の程度によって、多彩な臨床症状を呈する[2)]。国内では、潰瘍性大腸炎の診断は、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班により作成された潰瘍性大腸炎診断基準によって行われる[3)]。

潰瘍性大腸炎の特定疾患医療受給者証の交付件数は、平成 25 年度末の時点で 155,116 人、男女比は 1:0.84 である[4)]。発症年齢は男性では 20 歳から 24 歳、女性では 25 歳から 29 歳にピークがあり、若年の発症が多い。有病者の年齢は若年者から高齢者まで広く分布している[5)]。潰瘍性大腸炎の病態は、病期、病変の拡がり、臨床的重症度、活動期内視鏡所見および臨床経過等によって分類されている。病期は活動期または寛解期に分類され、活動期は血便を訴え、内視鏡的に血管透見像の消失、易出血性、びらんまたは潰瘍等を認める状態とされている[3)]。潰瘍性大腸炎の臨床調査個人票のデータによると、更新患者での血便ありの患者の割合は約 35%、血便なしの患者の割合は約 65%であった（平成 18 年データ）[6)]。また、病変の拡がりは主に全大腸炎型、左側大腸炎型、直腸炎型に分類され、患者の割合は更新患者ではいずれも約 30%、新規患者ではそれぞれ約 40%、約 25%および約 25%であった（平成 20 年データ）[7)]。重症度による患者の割合は軽症および中等症の患者が全体の約 90%、臨床経過による分類では初回発作型が 20%、再燃寛解型が 52%、慢性持続型が 26%、急性電撃型が 2%であった（平成 18 年度報告）[8)]。寛解期の患者は軽症に分類され、平成 21 年度の臨床調査個人票データ[9)]によると、軽症および中等症の患者の割合はさらに増加している。

国内での潰瘍性大腸炎の治療には、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班により潰瘍性大腸炎治療指針[10)]が作成されている。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。近年では寛解導入時に大腸粘膜の治癒に至った場合には長期に寛解が維持されることが国内外で報告されており[11) 12)]、寛解導入療法にて粘膜治癒を獲得することが長期予後に貢献するものと考えられている。また、潰瘍性大腸炎の病変は直腸から伸展し、直腸部の炎症は治癒しにくい傾向にあると言われていることから[13)]、早い段階で直腸部の炎症を抑えることは重要と考えられる。

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および寛解維持療法の第一選択薬とされており、潰瘍性大腸炎の活動期および寛解期を通じて長期に渡り使用されている。5-ASA 製剤で症状をコントロールできない場合に

は、ステロイドの局所投与や全身投与、免疫調節薬あるいはインフリキシマブ点滴静注などの生物学的製剤による治療が行われる。しかし、これらの治療にはステロイド依存性または抵抗性に移行する可能性や感染症をはじめとした様々な副作用のリスクがある。そのため、ステロイド等による治療に移行する前に 5-ASA 製剤による治療を十分に行い、急性増悪や再燃しないよう症状をコントロールすることが潰瘍性大腸炎の治療には重要である。また、潰瘍性大腸炎患者では、罹病期間が長い患者や全大腸炎型の患者で大腸癌の発生リスクが高いことが知られているが[14]、5-ASA 製剤を使用していた患者では、使用していなかった患者に比べ大腸癌の発生割合が低かった（オッズ比 0.51）との報告があることから[15]、寛解導入後も 5-ASA 製剤による治療を長期的に行うことは重要である。

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[16]。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、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開発された。国内ではサラゾピリン®錠、ペンタサ®錠およびアサコール®錠が承認されている。

サラゾピリン®錠、ペンタサ®錠およびアサコール®錠の承認用法・用量を表 1.5-1 に示した。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、重症度、病変範囲および病型によらず、ペンタサ®錠では 4.0 g/日が望ましく、アサコール®錠では 3.6 g/日が望ましいとされている[10]。潰瘍性大腸炎の寛解導入についての海外コクランレポートにおいても、中等症の患者における活動期の投与量として 4.0～4.8 g/日の有用性が示唆されている[17]。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。

表 1.5-1　国内で承認されている経口 5-ASA 製剤の用法・用量[18) 19) 20)]

販売名	用法・用量
サラゾピリン®錠 500 mg	通常 1 日 4～8 錠（2～4 g）を 4～6 回に分服する。 症状により初回毎日 16 錠（8 g）を用いても差しつかえない。この場合 3 週間を過ぎれば次第に減量し、1 日 3～4 錠（1.5～2 g）を用いる。 ステロイド療法を長期間継続した症例については、サラゾピリン 4 錠（2 g）を併用しながら、徐々にステロイドを減量することが必要である。
ペンタサ®錠 250 mg/500 mg	通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1,500 mg を 3 回に分けて食後経口投与するが、寛解期には、必要に応じて 1 日 1 回の投与とすることができる。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 2,250 mg を上限とする。ただし、活動期には、必要に応じて 1 日 4,000 mg を 2 回に分けて投与することができる。
アサコール®錠　400 mg	通常、成人にはメサラジンとして 1 日 2,400 mg を 3 回に分けて食後経口投与するが、活動期には、1 日 3,600 mg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

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り若

年の患者が多いことから、服薬アドヒアランスの不良が課題とされている。事実、経口 5-ASA 製剤による寛解維持療法の服薬アドヒアランスは 40%程度であると報告されている[21]。服薬アドヒアランスの不良は再燃に影響するとされており、服薬アドヒアランスが良好（80%以上）であった患者では 80%以上の患者が寛解維持できたのに対し、服薬アドヒアランスが不良（80%未満）であった患者では寛解維持できたのは 40～60%であったとの国内外の報告がある[22][23]。また、服薬アドヒアランスが不良な場合は、寛解に至るまでの期間が長くなると考えられている[24]。さらに、規則的な服薬は大腸癌の発生リスクを軽減するとの報告もある[25]。

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、服薬回数および服薬錠数が少ない方が有効であり、複雑な処方は服薬アドヒアランスに影響するとされている[26]。国内ではペンタサ®錠が寛解維持においてのみ 1 日 1 回投与を認められているのが現状であり、活動期および寛解期を通じて 1 日 1 回投与可能な経口 5-ASA 製剤は承認されていない。国内で承認されている経口 5-ASA 製剤の 1 日あたりの服薬錠数は 3～16 錠であることから、より少ない錠数での投与を可能とすることも有用である。

1.5.2　起原または発見の経緯

リアルダ錠 1200 mg（以後は本剤と表記）は、Cosmo 社が開発したメサラジンの経口 DDS 製剤である。1 錠中に 1200 mg のメサラジンを含有し、メサラジンを含有する素錠部に、pH 約 7 の環境下で溶解する高分子フィルム（[redacted]）によるコーティングを施し、胃内および小腸付近でのメサラジンの放出を抑制するよう設計されている。さらに、素錠部のメサラジンは親油性基剤および親水性基剤からなるマトリックス中に分散されており、製剤が大腸へと移行していくことに伴い、高分子フィルムが溶解して素錠部が腸液にさらされると、親水性基剤が膨潤するとともに親油性基剤が腸液の素錠部内部への浸水を抑制することで、メサラジンが徐々に消化管中に放出されるように設計されている。すなわち、本剤はメサラジンを大腸特異的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。

本剤は、2006 年 12 月に[redacted]オランダで 1 日 1 回投与の経口 5-ASA 製剤として承認された。その後、海外の各国でも承認され、2016 年 2 月時点で、世界 37 ヵ国で軽症から中等症の潰瘍性大腸炎の寛解導入および寛解維持の承認を取得している。海外での商品名は、Lialda®/Mezavant®等である。海外での承認用法・用量は、寛解導入には 2400 mg から 4800 mg、寛解維持には 1 日 1 回 2400 mg であり、活動期および寛解期を通じて 1 日 1 回投与が可能で、1 日あたりの服薬錠数は 2～4 錠である。これまでに、約 93 万人・年の患者に使用されていると想定されている。海外の調査において、1 日複数回投与が必要な経口 5-ASA 製剤では服薬アドヒアランスが 80%以上であった患者の割合が 26～29%であったのに対し、本剤では 41%と有意に良好であったとの報告[27]や、服薬継続率が 1 日複数回投与を必要とする経口 5-ASA 製剤より高かったとの報告[28][29]があり、本剤が長期的に潰瘍性大腸炎の治療効果に貢献することが期待されている。

1.5.3　開発の経緯

持田製薬株式会社は 2009 年 1 月に本剤の開発・販売権を Shire 社から取得し、国内での開発に着手した。日本での開発コードは MD-0901 である。

1.5.3.1　品質に関する試験

本剤は欧米で既に上市されており、実生産スケール（[redacted]錠）での製造方法が既に確立されている。欧米向け市販品と同一の製造方法で製造された錠剤を日本においても販売する予定である。

本剤の規格及び試験方法としては､欧米向け市販品と同様の規格及び試験方法を設定した。即ち、ICH Q6A ガイドラインに基づき、性状、確認試験（IR, HPLC 相対保持時間)、純度試験（類縁物質, [redacted]）、製剤均一性（[redacted]）、溶出性及び定量を設定した。ただし、[redacted]。なお、溶出試験は、本剤が pH 応答性被膜及び親水性基剤/親油性基剤から成るマトリックス基剤による放出制御製剤であることから、[redacted]と同様、複数の pH における溶出性を評価する条件を設定し、[redacted]ことから、[redacted]を設定した。即ち、パドル法を用い、pH[redacted]の試験液で[redacted]時間、pH[redacted]の試験液で[redacted]時間試験後、pH[redacted]の試験液での溶出率を評価することとした。なお、溶出試験規格は、pH[redacted]での[redacted]時間後、pH[redacted]での[redacted]時間後、pH[redacted]での[redacted]時間後、[redacted]時間後、[redacted]時間後の溶出率で設定した。

本剤の安定性は、ICH Q1A ガイドラインに基づき、実生産スケールで製造され、市販品を想定した最終包装形態とした申請用製剤 3 ロットを用い、長期保存試験（15°C36 箇月保存）を実施し､申請する保存条件（冷所）において 36 箇月安定であることを確認した。あわせて、加速試験（30°C65%RH6 箇月）及び中間的試験（20°C65%RH12 箇月）を実施し、申請規格に適合する品質であることを確認した。また、熱（40°C25%RH)、湿度（25°C75%RH)、光（120 万 lx・hr 及び 200W・h/m^2 以上）条件について苛酷試験を実施し、短期的な貯法からの逸脱においても品質が確保されうることを確認した。

なお､欧米での上市製剤に用いられる[redacted]の[redacted]は､本邦における開発中に軽微な変更（[redacted]）が行われ、欧米での市販製剤には既に[redacted]による[redacted]が使用されている。[redacted]の[redacted]の[redacted]及びそれらを用いた製剤については、プロセスバリデーションの結果及び実測値において[redacted]で同等の品質が得られることを確認した。

この[redacted]の[redacted]を用いて製造した製剤の安定性につき､ICH Q1A ガイドラインに基づき、実生産スケールで製造され、市販品を想定した最終包装形態とした 6 ロットの安定性についても､同様に長期保存試験（15°C)､加速試験（30°C65%RH)､中間的試験（20°C65%RH）により評価した。その結果、加速試験（30°C65%RH）[redacted]箇月時点で 2 ロットにおいて溶出性で不適となった事例が認められたものの、当該 2 ロットは中間的試験（20°C65%RH）12 箇月まで、申請規格に適合する品質であることが確認され、長期保存試験（15°C）においても

18 箇月まで申請規格に適合する品質であることが確認された。このことから、製剤の有効期間を冷所、24 箇月と設定した。なお、長期保存試験は 36 箇月まで継続する予定であり、長期保存試験の結果より、有効期間の延長を行う予定である。

本剤の有効成分であるメサラジンは、日本薬局方にはまだ収載されていないものの、米国薬局方及び欧州薬局方には収載されており、本邦でも長く使用されている薬物である。

欧米で既に上市されている製剤に用いられる原薬は、米国薬局方及び欧州薬局方の医薬品各条を元に規格及び試験方法が設定され、品質管理が行われている。本剤は海外製造所において製造されており、原薬に関して[redacted]の[redacted]と[redacted]を行う必要があることから、本邦においても[redacted]及び[redacted]の[redacted]と[redacted]規格及び試験方法を設定した。即ち、性状、確認試験（IR）、純度試験（[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，[redacted]，重金属，類縁物質）、乾燥減量、強熱残分、定量及び[redacted]を設定した。

なお、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品[redacted]相談[redacted] 受付番号：[redacted]）を申し込み、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品医療機器総合機構より[redacted]相談報告書を受領した。

[redacted]相談報告書を 1.13.2 項に添付した。

1.5.3.2　非臨床試験

本剤の有効成分であるメサラジンは潰瘍性大腸炎の治療薬として､欧米では 20 年を超える使用実績、また、国内においても 10 年を超える使用実績があり、その有効性および安全性は確立されている。また、本剤は、既承認医薬品である「ペンタサ®錠」および「アサコール®錠」と有効成分、投与経路（経口）および効能・効果（潰瘍性大腸炎（重症を除く））は同一であり、製剤特性、用法および用量は異なる医薬品であることから、申請区分は「新剤形医薬品」に分類される。そこで、[redacted]について医薬品医療機器総合機構に相談したところ､「[redacted]。」との助言を得ている（医薬品[redacted]相談（薬機審長発第[redacted] 号　平成[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日））。この助言に従い、国内での申請にあたり、メサラジンの薬理試験、薬物動態試験および毒性試験に関しては、Shire 社が本剤の欧米豪での申請に用いた公表論文および公表資料を国内での申請に用い、また、近年得られた有用と考えられる公表論文および公表資料を追加した。

なお、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品[redacted]相談（[redacted]）（受付番号：[redacted]）、医薬品[redacted]相談（[redacted]）（受付番号：[redacted]）、医薬品[redacted]相談（[redacted]）（受付番号：[redacted]）を申し込み、20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日に医薬品医療機器総合機構より各相談の[redacted]相談報告書を受領した。

各相談の対面助言記録および[redacted]相談の[redacted]相談報告書を 1.13.2 項に添付した。

1.5.3.3　臨床試験

本剤の臨床開発として、20[redacted]年より Nogra 社（旧社名は Giuliani 社）により CRO-00-15 試験（ガンマシンチグラフィー試験）、CRO-PK-00-42 試験（反復投与時の薬物動態）および SPD476-201 試験（有効性、パイロット試験）が実施された。その後、20[redacted]年から英国 Shire 社によって、健康な被験者を対象とした SPD476-101 試験（ガンマシンチグラフィー試験）、SPD476-102 試験（溶出速度と薬物動態の相関の検討）、SPD476-103 試験（食事の影響）、SPD476-105 試験（単回および反復投与時の薬物動態）、SPD476-106 試験（線形性と食事の影響）が実施された。また、有効性を評価する試験として、SPD476-202 試験（用量反応性）、SPD476-301 試験（プラセボ対照比較試験）および SPD476-302 試験（プラセボ対照、Asacol 参照比較試験）が実施された。さらに、SPD476-301 試験および SPD476-302 試験の延長試験として、SPD476-303 試験（長期安全性）が実施された。

これらの臨床試験成績により、2006～2007 年に 1 日 1 回投与の経口 5-ASA 製剤として、軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者の寛解導入（欧州、米国）および寛解維持（欧州）の適応を取得した。また、寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした実薬対照比較試験である SPD476-304 試験の成績により、2011 年に米国においても寛解維持の適応を取得した。

その他に、Shire 社により健康な被験者を対象とした SPD476-104 試験（製造所が異なる製剤間の生物学的同等性）、SPD476-109 試験（年齢、性別の薬物動態への影響）、SPD476-111 試験（大腸粘膜中薬物濃度の検討）、潰瘍性大腸炎患者を対象とした市販後臨床試験である SPD476-404 試験（臨床的再燃に対する検討）および SPD476-409 試験（完全寛解の維持に対する検討）が実施された。また、Nogra 社により寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした実薬対照比較試験である SPD476-306 試験が実施された。

小児に対する開発については、小児の潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 I 相試験である SPD476-112 試験（小児における本剤の薬物動態および安全性の検討）が実施された。[redacted]

さらに、[redacted]として、Shire 社により抗菌薬との薬物相互作用を検討するための SPD476-114 試験、SPD476-115 試験、SPD476-116 試験および SPD476-117 試験、憩室炎患者を対象とした第 III 相試験である SPD476-313 試験および SPD476-314 試験が実施された。[redacted]2015 年 10 月時点で、潰瘍性大腸炎以外の適応症は有していない。

持田製薬株式会社は、国内での開発にあたり、20[redacted]年[redacted]月より健康な被験者を対象に本剤 2.4 g/日、本剤 4.8 g/日またはプラセボを単回および 1 日 1 回 7 日間反復投与する試験（MD090111N11 試験、以後は N11 試験と表記）を開始した。[redacted]医薬品[redacted]相談（対面助言日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：[redacted]）および医薬品[redacted]相談（対面助言日：20[redacted]年[redacted]月[redacted]日、受付番号：[redacted]）を行い、[redacted]

[redacted]を決定した。[redacted]とした。本剤による心室の再分極遅延の評価については、医薬品[redacted]相談において、経口 5-ASA 製剤はこれまでに QT/QTc 間隔の延長、TdP または心臓突然死に関する問題が指摘されていないことから、本剤の国内第 I 相試験の 5-ASA および 5-ASA の代謝物である Ac-5-ASA の曝露量が、海外臨床試験での本剤の曝露量および国内外の臨床試験でのペンタサ®錠の曝露量と比較して大きく増加していないことが確認できれば、新たな試験を実施しなくても本剤の心室の再分極遅延の可能性は低いと評価できる、との助言を得た。N11 試験の 5-ASA および Ac-5-ASA の曝露量は、ペンタサ®錠およびアサコール®錠の曝露量と大きく異なるものではなかったことから、本剤による心室の再分極遅延を評価するための新たな試験は実施しなかった。

20[redacted] 年[redacted] 月より第 III 相試験として軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象にペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）を対照として本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）および本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）の有効性および安全性を検討する試験（MD090111U31 試験、以後は活動期 U31 試験と表記）および寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象にペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）を対照として本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）の有効性および安全性を検討する試験（MD090111U32 試験、以後は寛解期 U32 試験と表記）をそれぞれ実施した。その結果、活動期 U31 試験では主解析であるペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与の非劣性が検証されなかった。事後的な解析では、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する高い有効性が示唆された。また、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与は、副次評価項目も含めて総合的に評価するとペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）投与と同程度の有効性であった。安全性に特段の問題は認められなかった。非劣性が検証されなかった主な原因として、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与の成績がペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）投与を上回ると仮定して症例数設計を行ったことが考えられた。また、寛解期 U32 試験では主解析であるペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与の非劣性が検証された。

そこで、医薬品[redacted]相談（対面助言日：20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日、受付番号：[redacted]）を行い、[redacted]を決定した（MD090111U33 試験、以後は活動期 U33 試験と表記）。[redacted]との助言を得た。[redacted]とした。20[redacted] 年[redacted] 月より活動期 U33 試験を開始した。その結果、主解析であるアサコール®錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与の

非劣性が検証された。

[redacted]20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談[redacted]受付番号：[redacted]）および医薬品[redacted]相談[redacted]受付番号：[redacted]）を申し込んだ。20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構より[redacted]相談報告書を受領した。

各相談の対面助言記録および[redacted]相談の[redacted]相談報告書を 1.13.2 項に添付した。

[redacted]

以下に、実施した国内 4 試験の試験デザインの概要および試験成績を示した。N11 試験、活動期 U31 試験、寛解期 U32 試験および活動期 U33 試験で用いた治験製剤は、海外市販製剤および国内申請予定製剤の処方と同一であり、国内申請予定製剤の規格に適合していた。

（1） 健康な被験者を対象とした第 I 相試験（N11 試験）

20[redacted]年[redacted]月～[redacted]月に健康な被験者を対象に本剤 2.4 g/日、本剤 4.8 g/日またはプラセボ錠を 1 日 1 回単回経口投与し、引き続いて同じ用量を 1 日 1 回 7 日間食後反復経口投与する試験を実施し、本剤の日本人における忍容性、薬物動態、大腸粘膜中薬物濃度および食事の影響を検討した。

本剤の血漿中 5-ASA 濃度はいずれの用量でも単回経口投与後 2 時間に t_{lag} が認められた後 2～3 峰性に推移し、投与後 24 時間以降も継続して認められた。また、1 日 1 回 7 日間反復経口投与での血漿中 5-ASA 濃度は、いずれの用量でも反復経口投与後 48 時間までに定常状態に達し、反復最終回経口投与後の血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移は単回経口投与時と類似していた。本剤は食事により 5-ASA の吸収遅延および C_{max} が増大する傾向が認められたものの、血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の平均値の推移、尿中排泄率および吸収率は概ね同程度であり、本剤の血漿中薬物動態に食事による著しい影響は認められなかった。5-ASA および Ac-5-ASA 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、単回経口投与時および反復経口投与時ともに約 20%であった。これら本剤の経口投与後の薬物動態は海外臨床試験成績と類似しており、消化管上部での 5-ASA の吸収を抑制し、持続的に 5-ASA を放出する本剤の製剤設計を支持するものであった。また、本剤の反復経口投与後に、すべての被験者において 5-ASA の代謝物である Ac-5-ASA が S 状結腸または直腸に検出されたことから、大腸で放出された 5-ASA 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。本剤 2.4 g/日および本剤 4.8 g/日の単回経口投与時および反復経口投与時の血漿中曝露量は、国内で市販されている経口 5-ASA 製剤の用量上限の血漿中曝露量と比べ、大きく異なるものではなかった。

有害事象の発現率は本剤 2.4 g/日群 40.0%（4/10 例）、本剤 4.8 g/日群 50.0%（5/10 例）、プ

ラセボ群 80.0%（8/10 例）であった。副作用の発現率は本剤 2.4 g/日群 20.0%（2/10 例）、本剤 4.8 g/日群 50.0%（5/10 例）、プラセボ群 50.0%（5/10 例）であった。いずれの有害事象も重症度は軽度であった。2 例以上に発現した有害事象は本剤 2.4 g/日群では認められず、本剤 4.8 g/日群およびプラセボ群では下痢が各 3 例で、いずれも副作用であった。死亡、その他の重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は本剤 4.8 g/日群に発現した肝機能検査異常 1 例で、無治療で消失した。

心電図について、有害事象と判断された異常所見は認められなかった。

（2） 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第 III 相試験（活動期 U31 試験）

20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）またはペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）を 8 週間投与する実薬対照二重盲検比較試験を実施し、本剤の有効性および安全性を検討した。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、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与のペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性および本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する優越性の検証を目的とした。なお、ペンタサ®錠 2.25 g/日は、以後、メサラジン 2.25 g/日と表記した。

主要評価項目である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の平均値 ± 標準偏差は、PPS において本剤 2.4 g/日群-1.9 ± 2.54、メサラジン 2.25 g/日群-2.4 ± 2.79 であった。UC-DAI スコア変化量の投与群間の差（投与期開始時の UC-DAI スコアで調整）は 0.3（両側 95%信頼区間：-0.5～1.1）で、差の両側 95%信頼区間の上限が非劣性限界値である「1.0」を下回っておらず、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与のメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性は検証されなかった。

事前に設定した解析計画では本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与のメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証された場合に限り、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する優越性を検証する閉手順としていたため、優越性の検証は実施しなかった。事後的に実施した多重性を考慮しない解析では、FAS において、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の平均値 ± 標準偏差は、本剤 4.8 g/日群-3.3 ± 2.46、メサラジン 2.25 g/日群-2.4 ± 2.77 であった。UC-DAI スコア変化量の本剤 4.8 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の差（投与期開始時の UC-DAI スコアで調整）およびその両側 95%信頼区間は-1.2 および-2.0～-0.5 であった（p=0.002、共分散分析）。

副次評価項目である投与期終了時の寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解、改善および UC-DAI を構成する各スコアの変化量については、いずれの項目も本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与とメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与は同程度であり、主要評価項目および副次評価項目の成績を総合的に判断すると本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与はメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与と同程度の有効性を有することが示唆された。本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与は、いずれの副

次評価項目においてもメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与と比較し高い有効性が示唆された。

投与期の有害事象の発現率は、本剤 2.4 g/日群 50.6%（43/85 例）、本剤 4.8 g/日群 50.6%（41/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群 50.6%（43/85 例）であった。副作用の発現率は、本剤 2.4 g/日群 24.7%（21/85 例）、本剤 4.8 g/日群 27.2%（22/81例）、メサラジン 2.25 g/日群 18.8%（16/85 例）であった。いずれの投与群でも重度の有害事象は発現しなかった。

投与期に最も発現率が高かった有害事象はいずれの投与群でも鼻咽頭炎で、本剤 2.4 g/日群 9.4%（8/85 例）、本剤 4.8 g/日群 11.1%（9/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群 23.5%（20/85 例）であった。投与期に最も発現率が高かった副作用はいずれの投与群でも β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加で、本剤 2.4 g/群 7.1%（6/85 例）、本剤 4.8 g/日群 7.4%（6/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群 7.1%（6/85 例）であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤 2.4 g/日群で潰瘍性大腸炎が 1 例 1 件（1.2%）、本剤 4.8 g/日群で潰瘍性大腸炎が 1 例 1 件（1.2%）、頭痛および心膜炎（同一例）が各 1 例 1件（1.2%）に認められた。メサラジン 2.25 g/日群では重篤な有害事象は認められなかった。本剤 4.8 g/日群に発現した心膜炎を除き、いずれも投与期に発現した。心膜炎は、治験薬投与中止後、後観察期に発現した。治験薬との因果関係はいずれも否定できないと判断された。いずれの重篤な有害事象も後観察期終了時までまたは追跡調査にて回復を確認した。

以上、主要評価項目では本剤 2.4g/日（1 日 1 回）投与のメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性は検証されなかった。副次評価項目ではいずれも本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与とメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与は同程度であり、主要評価項目および副次評価項目の成績を総合的に判断すると本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与はメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与と同程度の有効性を有することが示唆された。また、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与は本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与およびメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に比べて高い有効性を有することが示唆された。本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与および本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与の有害事象および副作用の発現率や種類に、メサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与との明らかな違いは認められなかった。また、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与の有害事象および副作用の発現率や種類に、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与との明らかな違いは認められなかった。

（3） 寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相試験（寛解期 U32 試験）

20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月に寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）またはメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）を 48 週間投与する実薬対照二重盲検比較試験を実施し、本剤の有効性および安全性を検討した。有効性は血便の非発現率について、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与のメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性の検証を目的とした。

主要評価項目である血便の非発現率は、本剤 2.4 g/日群 84.8%（84/99 例）、メサラジン 2.25 g/日群 78.0%（78/100 例）であった。血便の非発現率の投与群間の差およびその両側 95%信頼区間は 6.8%および-3.9～17.6%で、差の両側 95%信頼区間の下限が非劣性限界値である「-10%」を上回ったため、本剤 2.4 g/日（1日 1 回）投与のメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証された。

副次評価項目である血便の非発現期間および投与期終了時の再燃率は、主要評価項目の成績を支持するものであった。

投与期の有害事象の発現率は、本剤 2.4 g/日群 82.0%（82/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群 85.4%（88/103 例）であった。副作用の発現率は、本剤 2.4 g/日群 17.0%（17/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群 25.2%（26/103 例）であった。重度の有害事象は本剤 2.4 g/日群の子宮頸部癌 1 例および潰瘍性大腸炎 1 例であった。いずれも副作用ではなかった。発現時期ごとの有害事象の発現率は、本剤 2.4 g/日群では 0～12 週まで 44.0%（44/100 例）、12 週超 24 週まで 37.6%（35/93 例）、24 週超 36 週まで 43.8%（39/89 例）、36 週超 48 週まで 50.0%（43/86 例）、48 週超 2.5%（2/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群では 0～12 週まで 42.7%（44/103 例）、12 週超 24 週まで 50.0%（47/94 例）、24 週超 36 週まで 61.6%（53/86 例）、36 週超 48 週まで 53.6%（45/84 例）、48 週超 4.9%（4/82 例）であった。発現時期ごとの副作用の発現率は、本剤 2.4 g/日群では 0～12 週まで 10.0%（10/100 例）、12 週超 24 週まで 3.2%（3/93 例）、24 週超 36 週まで 2.2%（2/89 例）、36 週超 48 週まで 2.3%（2/86 例）、48 週超 0%（0/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群では 0～12 週まで 13.6%（14/103 例）、12 週超 24 週まで 9.6%（9/94 例）、24 週超 36 週まで 4.7%（4/86 例）、36 週超 48 週まで 4.8%（4/84 例）、48 週超 2.4%（2/82 例）であった。

投与期に最も発現率が高かった有害事象はいずれの群でも鼻咽頭炎で、本剤 2.4 g/日群 41.0%（41/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群 46.6%（48/103 例）であった。投与期に最も発現率が高かった副作用は、本剤 2.4 g/日群では潰瘍性大腸炎 4.0%（4/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群では潰瘍性大腸炎 5.8%（6/103 例）およびβ-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加が 5.8%（6/103 例）であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤 2.4 g/日群で潰瘍性大腸炎が 1 例 1 件、子宮頚部癌が 1 例 1 件、メサラジン 2.25 g/日群で卵巣嚢胞が 1 例 1 件、流産が 1 例 1 件に認められた。メサラジン 2.25 g/日群に発現した流産を除き、いずれも投与期に発現した。流産は、治験薬投与中止後、後観察期に発現した。治験薬との因果関係はいずれも否定された。いずれの重篤な有害事象も後観察期終了時までまたは追跡調査にて回復を確認した。

以上、主要評価項目である血便について本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与のメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証された。本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与の有害事象および副作用の発現率や種類に、メサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与との明らかな違いは

認められなかった。また、投与期間に依存して有害事象の発現率や特定の有害事象の発現率が増加する傾向は認められなかった。

（4） 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第 III 相試験（活動期 U33 試験）

20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月に軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）またはアサコール®錠 3.6 g/日（1 日 3 回）を 8 週間投与する実薬対照二重盲検比較試験を実施し、本剤の有効性および安全性を検討した。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、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のアサコール®錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性の検証を目的とした。

主要評価項目である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の平均値 ± 標準偏差は、PPS において本剤 4.8 g/日群-2.6 ± 2.47、アサコール®錠 3.6 g/日群-1.8 ± 2.64 であった。UC-DAI スコア変化量の投与群間の差（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：-1.3～-0.1）で、差の両側 95%信頼区間の上限が非劣性限界値である「1.1」を下回ったため、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のアサコール®錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証された。非劣性が検証されたため、治験実施計画書の規定に従い優越性を確認したところ、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のアサコール®錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する優越性が確認された。

副次評価項目について、投与期終了時の寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解、改善および UC-DAI を構成する各スコアの変化量は、いずれの項目においても主要評価項目を支持する成績であった。

投与期の有害事象の発現率は、本剤 4.8 g/日群 50.0%（70/140 例）、アサコール®錠 3.6 g/日群 55.7%（78/140 例）であった。副作用の発現率は、本剤 4.8 g/日群 26.4%（37/140例）、アサコール®錠 3.6 g/日群 22.9%（32/140 例）であった。重度の有害事象は、アサコール®錠 3.6 g/群に発現した心筋炎 1 例 1 件（0.7%）であった。

投与期に最も発現率が高かった有害事象は、本剤 4.8 g/日群では鼻咽頭炎 7.9%（11/140 例）、アサコール®錠 3.6 g/日群では潰瘍性大腸炎 12.1%（17/140 例）であった。投与期に最も発現率が高かった副作用は、本剤 4.8 g/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）および血中ビリルビン増加 5.0%（7/140 例）、アサコール®錠 3.6 g/日群では潰瘍性大腸炎 5.7%（8/140 例）であった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤 4.8 g/日群で間質性肺疾患 1 例 1 件（0.7 %）、器質化肺炎 1 例 1 件（0.7 %）、潰瘍性大腸炎 1 例 1 件（0.7%）およびうつ病 1 例 1 件（0.7 %）、アサコール®錠 3.6 g/日群で膀胱癌 1 例 1 件（0.7 %）、心筋炎 1 例 1 件（0.7 %）および潰瘍性大腸炎 2 例 2 件（1.4 %）であった。本剤 4.8 g/日群に発現したうつ病を除き、いずれも投与期に発現した。うつ病は、治験薬の 8 週投与終了後、後観察期に発現した。本

剤 4.8 g/日群に発現した潰瘍性大腸炎およびうつ病、アサコール®錠 3.6 g/日群に発現した膀胱癌を除き、治験薬との因果関係はいずれも否定できないと判断された。うつ病を除き、いずれも追跡調査終了時までに回復した。うつ病については、転帰は「軽快」と判断され、追跡調査を終了した。

以上、主要評価項目では本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のアサコール®錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証された。また、治験実施計画書の規定に従い優越性が確認された。副次評価項目は主要評価項目を支持する成績であった。また、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与の有害事象および副作用の発現率や種類に、アサコール®錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与との明らかな違いは認められなかった。

1.5.4　特徴および有用性

本剤は、活動期から寛解期を通じて 1 日 1 回投与が可能で、良好な服薬アドヒアランスが期待できる。また、活動期には 4.8 g/日によって幅広い病態に対する寛解導入効果が、寛解期には 1 日 1 回 2 錠（2.4 g/日）の服薬で長期の寛解維持効果が得られる、優れた薬剤送達性を有する。

（1） 活動期から寛解期を通じて 1 日 1 回投与が可能で、良好な服薬アドヒアランスが期待できる。

経口 5-ASA 製剤は再燃と寛解を繰り返す潰瘍性大腸炎の第一選択薬として長期に渡り使用される薬剤である。治療効果と服薬アドヒアランスの関連は深く、服薬アドヒアランスの不良は、寛解に至るまでの期間や再燃に影響するとされている。

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および服薬錠数が少ない方が有効とされている。本剤は、海外の調査において服薬アドヒアランスが 80%以上であった患者の割合が、複数回投与を必要とする他の経口 5-ASA 製剤に比べて有意に多かったことが報告されており、国内においても良好な服薬アドヒアランスが期待できる薬剤である。現在、国内ではペンタサ®錠が寛解期の用法として 1 日 1 回投与が承認されているのみで、活動期にはペンタサ®錠 4.0 g/日の場合 1 日 2 回、8 錠（500 mg 錠）、アサコール®錠 3.6 g/日の場合 1 日 3 回、9 錠の服薬が必要である。

本剤は、国内臨床試験において活動期および寛解期のいずれも 1 日 1 回投与で有効性が検証されたことから、服薬の利便性を通じて長期の薬剤治療が必要となる潰瘍性大腸炎患者の QOL 向上に貢献し、活動期から寛解期を通じて潰瘍性大腸炎患者の良好な服薬アドヒアランスが期待できるものと考える。

（2） 本剤は様々な病変範囲や重症度からなる幅広い病態に対して十分な治療効果が期待できる優れた薬剤送達性を有し、安全性の高い経口 5-ASA 製剤による症状コントロールに寄与する。

5-ASA 製剤の治療効果は、病変部位である大腸粘膜中濃度と相関するとされている。実際に、国内の治療指針では寛解導入時には高用量を使用することが望ましいとされている。また、通常潰瘍性大腸炎は直腸から連続的に口側へと病変が広がるとされていることから、大腸全域にメサラジンを送達させることも重要である。国内の治療指針では、直腸炎型で寛解導入が得られない場合や、左側大腸炎型・全大腸炎型の中等症で症状が強い場合には、5-ASA 製剤による治療に加えてステロイドの局所または経口投与が推奨されているが、副作用のリスクを考慮すれば比較的安全性の高い経口 5-ASA 製剤によって症状をコントロールできることが望ましい。

本剤は、製剤設計のとおりメサラジンを大腸特異的に送達するとともに、直腸まで大腸全域に持続的に放出することが示唆された。本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与の血中曝露量は既存の経口 5-ASA 製剤の国内臨床試験での成績と比べて大きく異なるものではなく、安全性に用量依存的な問題は認められなかった。活動期 U33 試験では、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のアサコール®錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証され、治験実施計画書の規定に従い本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のアサコール®錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する優越性についても確認された。また、副次評価項目の成績は主要評価項目の成績を支持するものであった。部分集団における成績はいずれの集団も全集団と異なる傾向は認められず、本剤 4.8 g/日群は投与期開始時の UC-DAI スコアが高い集団や病変範囲が直腸炎型の集団においても全体の成績と同様に十分な有効性を示した。さらに、原疾患の悪化（潰瘍性大腸炎）の発現率がアサコール®錠 3.6 g/日群では中等症の集団で高値であったのに対し、本剤 4.8 g/日では重症度や病変範囲との関連は認められなかった。

以上から、本剤は様々な病変範囲や重症度からなる幅広い病態に対して十分な治療効果が期待できる優れた薬剤送達性を有し、副作用が懸念されるステロイド等による治療を追加することなく、比較的安全性の高い経口 5-ASA 製剤によって症状をコントロールすることに寄与するものと考える。

（3） 1 日 1 回 2 錠の服薬で、類薬と遜色ない長期の寛解維持効果が得られる。

寛解導入が得られた患者における治療目標は、長期に寛解を維持することである。寛解期 U32 試験（投与期間 48 週間）では、主要評価項目である血便の非発現率について、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与のメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証された。また、副次評価項目である血便の非発現期間および再燃の成績は、主要評価項目を支持する成績であった。

以上より、本剤は 1 日 1 回 2 錠（2.4 g/日）の服薬で類薬と遜色ない寛解維持効果が得られることから、より服薬の負担なく長期に寛解を維持することに寄与するものと考える。

【販売名】

リアルダ錠 1200 mg

【効能・効果】

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

【用法・用量】

通常、成人にはメサラジンとして 1 日 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。

1.5.5　開発の経緯図

本剤の開発の経緯図を図 1.5-1 および図 1.5-2 に示した。

図 1.5-1　本剤の開発の経緯図（品質）

資料区分	試験	[redacted]
－	（海外における承認：2006年12月オランダ）	
第三部	「リアルダ錠1200mg」の製剤開発に関する検討	
	「リアルダ錠1200mg」の規格及び試験方法に関する検討	
	「リアルダ錠1200mg原薬（メサラジン）」の規格及び試験方法に関する検討	
	「リアルダ錠1200mg」の安定性に関する検討	
	「リアルダ錠1200mg原薬（メサラジン）」の安定性に関する検討	
[redacted]		

図 1.5-2　本剤の開発の経緯図（臨床）

資料区分	年号		2007	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2014	2015
	海外における承認取得		●EU（活動期、寛解期） ●US（活動期）				●US（寛解期）				
	国内での開発開始				●						
第五部	評価区分	開発段階	試験名								
	評価資料（国内試験）	第Ⅰ相	MD090111N11	[redacted]							
		第Ⅲ相	MD090111U31								
			MD090111U32								
			MD090111U33								

1.5.6　参考文献

1）藤井俊光，渡辺守.炎症性腸疾患の疾患概念と変遷．炎症性腸疾患―病因解明と診断・治療の最新知見―．日本臨牀. 2012; 70 (suppl 1): 5-9.　＜資料番号 5.4.1-1＞

2）井上拓也，村野実之，梅垣英次，樋口和秀．炎症性腸疾患の臨床症状．炎症性腸疾患―病因解明と診断・治療の最新知見―．日本臨牀. 2012; 70 (suppl 1): 185-8.　＜資料番号 5.4.1-2＞

3）潰瘍性大腸炎診断基準（2010 年 2 月改訂）．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（渡辺班）．平成 25 年度分担研究報告書別冊. 1-3.　＜資料番号 5.4.1-3＞

4）厚生労働省．特定疾患医療受給者証所持者数．平成 25 年度衛生行政報告例の概況．［http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/eisei_houkoku/13/dl/kekka7.pdf］　＜資料番号 5.4.1-4＞

5）難病情報センター 潰瘍性大腸炎．［http://www.nanbyou.or.jp/entry/62］　＜資料番号 5.4.1-5＞

6）武林亨．臨床調査個人票データを用いた記述疫学研究ならびに予後調査のためのシステム構築．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」．平成 21 年度総括・分担研究報告書. 14-21.　＜資料番号 5.4.1-6＞

7）武林亨．臨床調査個人票データを用いた記述疫学研究．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」．平成 23 年度総括・分担研究報告書. 7-16.　＜資料番号 5.4.1-7＞

8）名川弘一，日比紀文，下山孝，武藤徹一郎．「データベースの拡充・活用」プロジェクト研究 2006 年度報告書．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」．平成 18 年度研究報告書. 203-9.　＜資料番号 5.4.1-8＞

9）桑原絵里加，朝倉敬子．炎症性腸疾患の疫学・病因　炎症性腸疾患の疫学．胃と腸. 2013; 48 (5): 547-53.　＜資料番号 5.4.1-9＞

10）潰瘍性大腸炎治療指針．厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木班）．平成 26 年度分担研究報告書別冊. 1-7.　＜資料番号 5.4.1-10＞

11）Laharie D, Filippi J, Roblin X, Nancey S, Chevaux JB, Hébuterne X, et al. Impact of mucosal healing on long-term outcomes in ulcerative colitis treated with infliximab: a multicenter experience. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 37(10):998-1004.　＜資料番号 5.4.1-11＞

12）Yokoyama K, Kobayashi K, Mukae M, Sada M, Koizumi W. Clinical Study of the Relation between Mucosal Healing and Long-Term Outcomes in Ulcerative Colitis. Gastroenterol Res Pract. 2013; 2013: 192794.　＜資料番号 5.4.1-12＞

13）Watanabe M, Nishino H, Sameshima Y, Ota A, Nakamura S, Hibi T. Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation - a placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 38(3): 264-73.　＜資料番号 5.4.1-13＞

14）エビデンスとコンセンサスを統合した潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン．難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班プロジェクト研究グループ. 2006 年 1 月. 34-5.　＜資料番号 5.4.1-14＞

15）Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. Am J Gastroenterol. 2005; 100(6): 1345-53.　＜資料番号 5.4.1-15＞

16）Frieri G, Giacomelli R, Pimpo M, Palumbo G, Passacantando A, Pantaleoni G, et al. Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration inversely correlates with severity of colonic inflammation in patients with ulcerative colitis. Gut. 2000; 47(3): 410-4.　＜資料番号 5.4.1-16＞

17）Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. Cochrane Database Syst Rev. 2012. ＜資料番号 5.4.1-17＞
18）サラゾピリン®錠 500mg 医薬品インタビューフォーム. 2014 年 2 月改訂（第 6 版）. ＜資料番号 5.4.1-18＞
19）ペンタサ®錠 250mg, 500mg 医薬品インタビューフォーム. 2015 年 8 月改訂（第 17 版）. ＜資料番号 5.4.1-19＞
20）アサコール®錠 400mg 医薬品インタビューフォーム. 2012 年 5 月（第 6 版）. ＜資料番号 5.4.1-20＞
21）Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, Hanauer SB. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 2001; 96(10): 2929-33. ＜資料番号 5.4.1-21＞
22）Kawakami A, Tanaka M, Nishigaki M, Naganuma M, Iwao Y, Hibi T, et al. Relationship between non-adherence to aminosalicylate medication and the risk of clinical relapse among Japanese patients with ulcerative colitis in clinical remission: a prospective cohort study. J Gastroenterol. 2013; 48(9): 1006-15. ＜資料番号 5.4.1-22＞
23）Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. Am J Med. 2003; 114(1): 39-43. ＜資料番号 5.4.1-23＞
24）Connolly MP, Kuyvenhoven JP, Postma MJ, Nielsen SK. Cost and quality-adjusted life year differences in the treatment of active ulcerative colitis using once-daily 4 g or twice-daily 2 g mesalazine dosing. J Crohns Colitis. 2014; 8: 357-62. ＜資料番号 5.4.1-24＞
25）van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HG. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. Gut. 2005; 54(11): 1573-8. ＜資料番号 5.4.1-25＞
26）Kane SV. Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23(5): 577-85. ＜資料番号 5.4.1-26＞
27）Lachaine J, Yen L, Beauchemin C, Hodgkins P. Medication adherence and persistence in the treatment of Canadian ulcerative colitis patients: analyses with the RAMQ database. BMC Gastroenterol. 2013; 13: 23. ＜資料番号 5.4.1-27＞
28）Kane SV, Sumner M, Solomon D, Jenkins M. Twelve-month persistency with oral 5-aminosalicylic acid therapy for ulcerative colitis: results from a large pharmacy prescriptions database. Dig Dis Sci. 2011; 56(12): 3463-70. ＜資料番号 5.4.1-28＞
29）Yen L, Wu J, Hodgkins PL, Cohen RD, Nichol MB. Medication use patterns and predictors of nonpersistence and nonadherence with oral 5-aminosalicylic acid therapy in patients with ulcerative colitis. J Manag Care Pharm. 2012; 18(9): 701-12. ＜資料番号 5.4.1-29＞