

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

1.8 添付文書（案）^{注）}

持田製薬株式会社

注）最新の添付文書を参照すること。

1.8 添付文書（案）

1.8.1 添付文書（案）

添付文書（案）を次頁に示した。

201x年x月作成(第1版)

日本標準商品分類番号

872399

潰瘍性大腸炎治療剤

処方箋医薬品^{注)}リアルダ[®]錠1200mgLIALDA[®] Tab. 1200mg

(メサラジン・フィルムコーティング錠)

貯 法：冷所保存

使用期限：外箱に表示

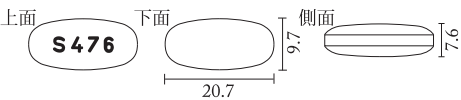
注)注意 一医師等の処方箋により使用すること

承認番号	
薬価収載	薬価基準未収載
販売開始	
国際誕生	2006年12月

【禁忌(次の患者には投与しないこと)】

1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. サリチル酸塩類に対し過敏症の既往歴のある患者[交叉アレルギーを発現するおそれがある。]
3. 重篤な腎障害のある患者[腎障害がさらに悪化するおそれがある。]
4. 重篤な肝障害のある患者[肝障害がさらに悪化するおそれがある。]

【組成・性状】

販売名	リアルダ錠1200mg
成分・含量	1錠中 メサラジン 1200mg
添加物	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
色調・剤形	赤褐色で楕円形のフィルムコーティング錠
外形(mm)	
重量(mg)	1385
識別コード	S476

【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。

(用法・用量に関連する使用上の注意)

1日4,800mg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。

【使用上の注意】

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1) 腎機能の低下している患者[排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。]
- (2) 肝機能の低下している患者[代謝が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。]
- (3) サラゾスルファピリジンに対し過敏症の既往歴のある患者(「重要な基本的注意」の項参照)

2. 重要な基本的注意

- (1) 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。異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- (2) 肝機能障害、肝炎、黄疸が報告されているため、投与中はAST(GOT)、ALT(GPT)等の肝機能をモニターするなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- (3) メサラジンにより過敏症状(発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等)が発現することがあり、また、潰瘍性大腸炎が悪化することがあるため、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。
- (4) サラゾスルファピリジンに対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与する場合には、慎重に投与すること。腹部の痙攣、腹痛、発熱、重症な頭痛又は発疹のような急性の過敏症の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。
- (5) 本剤をメサラジン注腸剤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。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
アザチオプリン メルカプトプリン	骨髄抑制があらわれるおそれがある。	メサラジンがチオプリンメチルトランスフェラーゼ活性を抑制するなど、これらの薬剤の代謝を阻害するとの報告がある。

4. 副作用

国内臨床試験(3試験)において、安全性解析対象となった406例中、97例(23.9%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。その主なものは尿中N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ(NAG)増加(5.2%)、ビリルビン増加(3.2%)、潰瘍性大腸炎の悪化(3.0%)、アミラーゼ増加(1.5%)、腹部膨満(1.0%)、頭痛(1.0%)、貧血(1.0%)、CRP増加(1.0%)、尿中蛋白陽性(1.0%)等であった。(承認時)

(1) 重大な副作用

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)

再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症があらわれることがあるので、投与期間中は血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

2) 心膜炎(0.1~1%未満)、心筋炎、胸膜炎(頻度不明)

心膜炎、心筋炎、胸膜炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、胸部痛、心電図異常、胸水等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

3) 間質性肺疾患(0.1~1%未満)

間質性肺疾患(間質性肺炎、器質化肺炎、胞隔炎、好酸球性肺炎等)があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、呼吸困難、胸痛、咳嗽があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

4) 肺炎(頻度不明)

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

5) 間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全(頻度不明)

間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全があらわれることがあるので、投与期間中は腎機能検査値に注意するなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6) 肝機能障害、肝炎、黄疸(頻度不明)

AST(GOT)、ALT(GPT)、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ので、投与期間中は肝機能検査値に注意するなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(2) その他の副作用

以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。

	1%以上	0.1~1%未満	頻度不明 ^{注1)}
過敏症 ^{注2)}		痒痒症、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(GPT)増加、AST(GOT)増加、γ-GTP増加	
腎臓・泌尿器	尿中NAG増加	尿中蛋白陽性、尿中血陽性	クレアチニン増加

	1%以上	0.1~1%未満	頻度不明 ^{注1)}
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、痤瘡、ループス様症候群

注1) 製造販売後の自発報告等又は海外での報告のため頻度不明

注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能(腎機能、肝機能等)が低下しているので、十分観察しながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与

(1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物試験において、メサラジンによる催奇形性は認められていない。]

(2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。

[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^{1~3)}。また、乳児に下痢が起きることが報告されている^{4,5)}。]

7. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない(国内での使用経験がない)。

8. 適用上の注意

(1) 服用時

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。また、乳鉢による粉砕は行わないこと。

(2) 薬剤交付時

PTP包装の薬剤はPTPシートから取り出して服用するよう指導すること(PTPシートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。

9. その他の注意

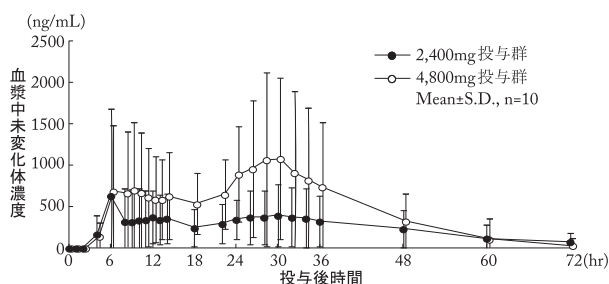
便中に錠剤が認められることがある。

【薬物動態】

1. 血中濃度

(1) 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⁶⁾。



薬物動態パラメータ

	投与量(mg)	Cmax (ng/mL) ^{a)}	tmax (hr) ^{b)}	t _{1/2} (hr)
未変化体 (メサラジン)	2, 400	900±922	25. 0(6. 00–34. 0)	10. 5±6. 95 ^{c)}
	4, 800	1591±932	26. 0(6. 00–34. 0)	6. 55±1. 76 ^{d)}
アセチル体 (代謝物)	2, 400	1398±765	25. 0(6. 00–36. 0)	7. 62±3. 92 ^{e)}
	4, 800	2548±1192	26. 0(6. 00–34. 0)	5. 74±4. 09 ^{e)}

a) Mean±S. D. , n=10

b) Median (Min–Max), n=10

c) Mean±S. D. , n=4

d) Mean±S. D. , n=3

e) Mean±S. D. , n=6

(2) 反復投与

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）したときの血漿中未変化体濃度は、いずれの用量とともに反復経口投与後48時間で定常状態に達した。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_{1/2}が消失したが単回経口投与時と類似していた⁶⁾。

(3) 食事の影響

健康成人に本剤を単回経口投与（メサラジンとして2, 400mg、4, 800mg）したときの血漿中未変化体及びアセチル体の濃度推移、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⁶⁾。

2. 代謝・排泄

- 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⁶⁾。
- 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。また、絶食時と食後で合計排泄量は同程度であった⁶⁾。

3. 相互作用

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⁷⁾。

【臨床成績】

国内で活動期又は寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施した二重盲検群間比較試験において、本剤の潰瘍性大腸炎に対する有効性が認められた。

1. 活動期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果（投与期間：8週間）⁸⁾

投与群	UC-DAIスコア ^{a)} の変化量		寛解率 ^{b)}	
	平均値 [95%信頼区間]	メサラジン群 との差 [95%信頼区間]	寛解率(%) [95%信頼区間]	メサラジン群 との差 [95%信頼区間]
本剤 (1日1回 製剤) 4, 800mg/日	-2. 6 [-3. 0–-2. 1] (134例)	-0. 7 [-1. 3–-0. 1]	43. 4 [34. 9–52. 1] (59/136例)	12. 8 [1. 4–24. 3]
メサラジン (1日3回 製剤) 3, 600mg/日	-1. 8 [-2. 3–-1. 4] (129例)	—	30. 5 [22. 8–39. 2] (40/131例)	—

a) 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、医師による全般的評価の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）。

b) 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の症例を寛解と定義し、寛解となった症例数の割合として算出した。

2. 寛解期の潰瘍性大腸炎患者に対する効果（投与期間：48週間）⁹⁾

投与群	血便の非発現率		再燃率 ^{a)}	
	非発現率(%) [95%信頼区間]	メサラジン群 との差 [95%信頼区間]	再燃率(%) [95%信頼区間]	メサラジン群 との差 [95%信頼区間]
本剤 (1日1回 製剤) 2, 400mg/日	84. 8 [76. 2–91. 3] (84/99例)	6. 8 [-3. 9–17. 6]	13. 1 [7. 2–21. 4] (13/99例)	-4. 9 [-14. 9–5. 2]
メサラジン (1日3回 製剤) 2, 250mg/日	78. 0 [68. 6–85. 7] (78/100例)	—	18. 0 [11. 0–26. 9] (18/100例)	—

a) 血便スコアが1以上、かつUC-DAIスコアが3以上になった症例を再燃と定義し、再燃となった症例数の割合として算出した。

【薬効薬理】

1. 潰瘍性大腸炎モデルに対する有効性

メサラジンは、カラゲニン誘発潰瘍性大腸炎モデル（モルモット）¹⁰⁾、酢酸誘発潰瘍性大腸炎モデル（ラット）¹¹⁾及び2, 4, 6-トリニトロベンゼンスルホン酸誘発潰瘍性大腸炎モデル（ラット）¹²⁾において潰瘍発生率あるいは損傷スコアを低下させる。

2. 作用機序

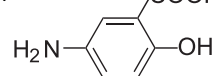
メサラジンは、活性酸素種産生の抑制^{13～17)}、活性酸素種による組織／細胞傷害の抑制^{18～20)}、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ (PPAR-γ) 活性化²¹⁾、核内因子κB (NF-κB) 活性化の抑制^{22～24)}、アラキドン酸代謝物産生の抑制^{25, 26)}及びホスホリパーゼD活性化²⁷⁾を示し、これらの作用機序により有効性を示すと考えられている。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：メサラジン (Mesalazine)

化学名：5-Aminosalicylic acid

構造式：



分子式：C₇H₇NO₃

分子量：153. 14

性 状：メサラジンは白色、淡灰色又はうすいピンクの粉末又は結晶である。ギ酸に溶けやすく、水酸化ナトリウム試液にやや溶けやすく、希塩酸に溶けにくく、水に極めて溶けにくく、エタノール (99. 5) 及びアセトンにほとんど溶けない。

融 点：280℃ (分解)

【取扱い上の注意】

吸湿により溶出性に影響を及ぼすことがあるため、服用直前にPTPシートから錠剤を取り出すこと。（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。）

【承認条件】

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

【包装】

PTP：56錠（8錠×7）

【主要文献】

- Jenss, H. et al. : Am J Gastroenterol. **85**(3), 331(1990)
- Christensen, LA. et al. : Acta Obstet Gynecol Scand. **73**(5), 399(1994)
- Klotz, U. et al. : Lancet **342**(8871), 618(1993)
- Nelis, GF. : Lancet **1**(8634), 383(1989)
- Ito, S. et al. : Am J Obstet Gynecol. **168**(5), 1393(1993)
- 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)
- Pierce, D. et al. : Drug Des Devel Ther. **8**, 529(2014)

- 8) 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－)
- 9) 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－)
- 10) Goto, M. et al. : J Pharm Pharmacol. 53(12), 1711(2001)
- 11) Rodrigues, LV. et al. : Phytother Res. 16(3), 267(2002)
- 12) Tozaki, H. et al. : J Pharm Pharmacol. 51(10), 1107(1999)
- 13) Simmonds, NJ. et al. : Aliment Pharmacol Ther. 13(3), 363(1999)
- 14) Valentine, JF. : Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 281(4), G1044(2001)
- 15) Kennedy, M. et al. : Int J Mol Med. 4(4), 437(1999)
- 16) Cavicchi, M. et al. : Gastroenterology 118(4), A804(2000)
- 17) Horváth, K. et al. : Eur J Pharmacol. 581(3), 315(2008)
- 18) Sandoval, M. et al. : Gastroenterology 113(5), 1480(1997)
- 19) McKenzie, SM. et al. : Gut 44(2), 180(1999)
- 20) Lutz, J. et al. : Adv Exp Med Biol. 361, 327(1994)
- 21) Rousseaux, C. et al. : J Exp Med. 201(8), 1205(2005)
- 22) Kaiser, GC. et al. : Gastroenterology 116(3), 602(1999)
- 23) Yan, F. et al. : J Biol Chem. 274(51), 36631(1999)
- 24) Bantel, H. et al. : Am J Gastroenterol. 95(12), 3452(2000)
- 25) Schmidt, C. et al. : Curr Med Res Opin. 13(7), 417(1996)
- 26) Zijlstra, FJ. et al. : Agents Actions 38, Spec No: C122(1993)
- 27) Gómez-Muñoz, A. et al. : Biochim Biophys Acta. 1533(2), 110(2001)

【文献請求先・製品情報お問い合わせ先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

持田製薬株式会社 くすり相談窓口
東京都新宿区四谷1丁目7番地 〒160-8515
TEL 03-5229-3906 0120-189-522
FAX 03-5229-3955

SID

製 造 販 売 元



持田製薬株式会社
東京都新宿区四谷1丁目7番地

提 携

Shire

提 携



1.8.2 効能・効果（案）及びその設定根拠

1.8.2.1 効能・効果（案）

【効能・効果】

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

1.8.2.2 設定根拠

国内で実施した MD090111U33 試験、MD090111U31 試験および MD090111U32 試験では、16 歳から 75 歳の男女で、重症の患者を除いた主要な疾患特性（病型、病変範囲および重症度）を含む潰瘍性大腸炎患者が組み入れられた。国内の治療指針において経口 5-アミノサリチル酸（5-ASA、一般名はメサラジン）製剤による治療が推奨されている患者は、寛解導入療法では直腸炎型および軽症から中等症の左側大腸炎型・全大腸炎型の患者、寛解維持療法ではステロイド抵抗例や依存例などを除く非難治例の患者が主であることから、MD-0901（以後、本剤と表記）の投与が想定される主要な患者が対象となったと考える。

MD090111U33 試験では、軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、主要評価項目である投与期終了時の Ulcerative Colitis Disease Activity Index（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）について、本剤 4,800 mg/日（1 日 1 回）投与のアサコール®錠 3,600 mg/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証された。また、MD090111U32 試験では寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、主要評価項目である血便の非発現率について、本剤 2,400 mg/日（1 日 1 回）投与のペンタサ®錠 2,250 mg/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証された。よって、軽症から中等症の潰瘍性大腸炎における本剤の寛解導入効果および寛解維持効果が確認された。

MD090111U33 試験、MD090111U31 試験および MD090111U32 試験では、本剤 2,400 mg/日（1 日 1 回）および本剤 4,800 mg/日（1 日 1 回）は、人口統計学的変数（性、年齢、体重）および潰瘍性大腸炎の疾患特性（病型、病変範囲、投与期開始時の UC-DAI スコア）を含むいずれの被験者背景においても有効性が認められた。

MD090111U33 試験および MD090111U31 試験では、潰瘍性大腸炎の重症度分類で重症と判断された患者は、経口 5-ASA 製剤単剤での治療には適切ではないと想定されることから試験対象から除外したため、重症患者における本剤の寛解導入効果は確認されていない。なお、国内の治療指針では重症の患者にはプレドニゾロン経口または点滴静注が基本的な内科治療として推奨されている。

以上、本剤は国内の軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者において寛解導入効果および寛解維持効果をいずれも有することが確認された。よって、本剤の効能・効果は、国内の既存の経口 5-ASA 製剤の効能・効果と同様に「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」とした。

1.8.3 用法・用量（案）及びその設定根拠

1.8.3.1 用法・用量（案）

【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。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

1日4,800mg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。

1.8.3.2 設定根拠

本剤の用法・用量は、本剤の国内の薬物動態、有効性および安全性成績に基づき設定した。

(1) 薬物動態の成績

MD090111N11 試験では、本剤2,400 mg/日および本剤4,800 mg/日の空腹時単回経口投与で持続的吸収が確認され、投与24時間後においても血漿中5-ASA濃度が継続して認められた。

本剤2,400 mg/日および本剤4,800 mg/日の単回経口投与時あるいは1日1回反復経口投与時の血漿中曝露量（ C_{max} およびAUC）は、ペンタサ®錠（1日3回または1日2回）およびアサコール®錠（1日3回）で報告されている血漿中曝露量と比べて大きく異なるものではなかった。また、食事により吸収の遅延および C_{max} がわずかに増加する傾向が認められたものの、血漿中5-ASAおよびN-アセチル-5-アミノサリチル酸（Ac-5-ASA）濃度の平均値の推移、尿中排泄率および吸収率に、食事による著しい影響は認められなかった。

(2) 有効性の成績

1) 活動期に対する有効性

MD090111U33 試験にお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に、主要評価項目である投与期終了時の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）について本剤4,800 mg/日（1日1回）投与のアサコール®錠3,600 mg/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本剤4,800 mg/日（1日1回）投与のアサコール®錠3,600 mg/日（1日3回）投与に対する優越性が確認された。副次評価項目である寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解、改善およびUC-DAIを構成する

各スコアの変化量の成績は、主要評価項目を支持するものであった。また、投与期開始時の UC-DAI スコア、潰瘍性大腸炎の病型、病変範囲を含む部分集団の成績は、全集団と異なる傾向は認められなかった。

MD090111U31 試験では、本剤 2,400 mg/日（1 日 1 回）投与は主要評価項目の投与期終了時の 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）ではペンタサ®錠 2,250 mg/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性は検証されなかった。主要評価項目および副次評価項目の寛解、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の成績を総合的に判断すると、本剤 2,400 mg/日（1 日 1 回）投与はペンタサ®錠 2,250 mg/日（1 日 3 回）投与とおおむね同程度の寛解導入効果を有することが示唆された。また、本剤 4,800 mg/日（1 日 1 回）投与については、主要評価項目において本剤 2,400 mg/日（1 日 1 回）投与およびペンタサ®錠 2,250 mg/日（1 日 3 回）投与と比べ高い有効性を有することが示唆され、副次評価項目は主要評価項目の成績と同様の傾向であった。また、投与期開始時の UC-DAI スコア、潰瘍性大腸炎の病型、病変範囲を含む主要な部分集団の成績は、全集団と異なる傾向は認められなかった。

本剤の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海外臨床試験において、本剤 2,400 mg/日（1 日 1 回または 1 日 2 回）投与はプラセボ投与に対する優越性を示した（SPD476-301 試験、SPD476-302 試験）。

2) 寛解期に対する有効性

MD090111U32 試験において、本剤 2,400 mg/日（1 日 1 回）投与のペンタサ®錠 2,250 mg/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証され、本剤の寛解維持効果が確認された。

本剤の海外臨床試験において、主要評価項目である内視鏡的寛解（6 ヶ月時）について本剤 2,400 mg/日（1 日 1 回）投与の Asacol® 1,600 mg/日（1 日 2 回）投与に対する非劣性が検証され、寛解維持効果が確認された（SPD476-304 試験）。

(3) 安全性の成績

MD090111U31 試験（投与期間 8 週間）および MD090111U32 試験（投与期間 48 週間）では、本剤 2,400 mg/日（1 日 1 回）投与あるいは 4,800 mg/日（1 日 1 回）投与に発現した有害事象および副作用の発現率や種類に、ペンタサ®錠 2,250 mg/日（1 日 3 回）投与との違いは認められなかった。MD090111U31 試験では、本剤 4,800 mg/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 2,400 mg/日（1 日 1 回）との違いは認められなかった。MD090111U33 試験では、本剤 4,800 mg/日（1 日 1 回）投与に発現した有害事象および副作用の発現率や種類に、アサコール®錠 3,600 mg/日（1 日 3 回）投与との違いは認められなかった。本剤の

海外臨床試験あるいは市販後の安全性情報に、既存の経口 5-ASA 製剤に比べて問題となる事象は認められていない。

本剤の使用が想定される潰瘍性大腸炎患者の大部分は、寛解期の患者である。よって、MD090111U32 試験において有効性が検証された 2,400 mg/日（1 日 1 回）を本剤の通常の用法・用量と設定した。

活動期の潰瘍性大腸炎に対しては、本剤 4,800 mg/日（1 日 1 回）投与のアサコール®錠 3,600 mg/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が示され、治験実施計画書の規定に従いアサコール®錠 3,600 mg/日（1 日 3 回）投与に対する優越性が確認された（MD090111U33 試験）。また、本剤 4,800 mg/日（1 日 1 回）投与は本剤 2,400 mg/日（1 日 1 回）投与に比べ高い有効性を有することが示唆された（MD090111U31 試験）。安全性には用量に依存した問題は認められなかった。国内の治療指針では、寛解導入には高用量の経口 5-ASA 製剤の投与が推奨されている。以上から、本剤の活動期の通常用量として 4,800 mg/日（1 日 1 回）を設定した。

なお、本剤の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海外臨床試験（SPD476-301 試験および SPD476-302 試験）において、本剤 2,400 mg/日（1 日 1 回）投与のプラセボに対する優越性が認められたことから、海外では 2,400～4,800 mg/日（1 日 1 回）が活動期の用量として承認されている。また、国内の MD090111U31 試験において、本剤 2,400 mg/日（1 日 1 回）投与の有効性は既存の経口 5-ASA 製剤と概ね同程度であった。以上より、患者の状態に応じて適宜減量する旨を設定した。

本剤 4,800 mg/日（1 日 1 回）の投与期間については、MD090111U33 試験および MD090111U31 試験の投与期間が 8 週間であり、国内臨床試験では本剤 4,800 mg/日を 8 週間以上投与した際の有効性・安全性は検討していないため、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞として、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。なお、海外プラセボ対照比較試験の継続試験である SPD476-303 試験において、本剤 4,800 mg/日（1 日 1 回）を 8 週間以上投与した場合の検討がされており、有効性が認められ、安全性には問題なかった。

本剤の小児に対する有効性および安全性は検討していないため、成人に対する用法・用量の設定とした。

以上、本剤の推奨用法・用量を「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。」と設定した。

また、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞として「1 日 4,800mg 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。」を設定した。

1.8.4 使用上の注意（案）及びその設定根拠

使用上の注意（案）	設定根拠
【禁忌（次の患者には使用しないこと）】 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. サリチル酸塩類に対し過敏症の既往歴のある患者〔交叉アレルギーを発現するおそれがある。〕 3. 重篤な腎障害のある患者〔腎障害がさらに悪化するおそれがある。〕 4. 重篤な肝障害のある患者〔肝障害がさらに悪化するおそれがある。〕	1. 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な副作用を引き起こすおそれがあるため設定した。 2. 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な副作用を引き起こすおそれがあるため設定した。 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。 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。
【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 1) 腎機能の低下している患者〔排泄が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。〕 2) 肝機能の低下している患者〔代謝が遅延し、副作用があらわれるおそれがある。〕 3) サラゾスルファピリジンに対し過敏症の既往歴のある患者〔「重要な基本的注意」の項参照〕	1) 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。 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。 3) 本剤の適正な使用法への注意喚起のために設定した。
2. 重要な基本的注意 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。異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。 2) 肝機能障害、肝炎、黄疸が報告されているため、投与中は AST（GOT）、ALT（GPT）等の肝機能をモニターするなど、患者の状態を	1) 国内臨床試験での報告はないが、外国で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に設定した。 2) 国内臨床試験で重篤な事象の報告はないが、外国で本剤服用により肝機能障害、肝炎、黄疸の報告が

使用上の注意（案）			設定根拠	
十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。			あることより設定した。なお、国内臨床試験で、本剤投与中に軽度の肝機能異常が2例 (MD090111U32 試験、MD090111U33 試験で各1例)に発現した。MD090111U33 試験で発現した1例は投与を中止した。いずれも非重篤で投与中または投与中止後に回復した。	
3)	メサラジンにより過敏症状（発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等）が発現することがあり、また、潰瘍性大腸炎が悪化することがあるため、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。		3)	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。
4)	サラゾスルファピリジンに対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与する場合には、慎重に投与すること。腹部の痙攣、腹痛、発熱、重症な頭痛又は発疹のような急性の過敏症の症状があらわれた場合には、投与を中止すること。		4)	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。
5)	本剤をメサラジン注腸剤また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。		5)	本剤はメサラジン注腸剤また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。肝又は腎機能の低下している患者並びに高齢者等、メサラジンの代謝・排泄の遅延が予想されるため、メサラジンの総投与量に注意するように設定した。
3. 相互作用				
併用注意（併用に注意すること）				
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子		
アザチオプリン メルカプトブ	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		

使用上の注意（案）			設定根拠
リン		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。	た。
4. 副作用 国内臨床試験（3 試験）において、安全性解析対象となった 406 例中、97 例（23.9%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。その主なものは尿中 <i>N</i> -アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ（NAG）増加（5.2%）、ビリルビン増加（3.2%）、潰瘍性大腸炎の悪化（3.0%）、アミラーゼ増加（1.5%）、腹部膨満（1.0%）、頭痛（1.0%）、貧血（1.0%）、CRP 増加（1.0%）、尿中蛋白陽性（1.0%）等であった。（承認時）			潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内臨床試験で 4 例以上に認められた治験薬との因果関係が否定できない有害事象を記載した。
(1) 重大な副作用 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） 再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症があらわれることがあるので、投与期間中は血液検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 2) 心膜炎（0.1～1%未満）、心筋炎、胸膜炎（頻度不明） 心膜炎、心筋炎、胸膜炎があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、胸部痛、心電図異常、胸水等が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。			1) 国内臨床試験での報告はないが、外国で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、血小板減少症の報告があるため設定した。 処置については、国内の他の経口メサラジン製剤の添付文書を参考に記載した。 2) 国内臨床試験（MD090111U31 試験）で、本剤の投与終了後に心膜炎が 1 例に発現したことより設定した。また、国内臨床試験での報告はないが、外国で本剤服用により心筋炎、胸膜炎の報告があるため設定した。 処置については、国内の他の経口メサラジン製剤の添付文書を参

使用上の注意（案）	設定根拠
3) 間質性肺疾患（0.1～1%未満）： 間質性肺疾患（間質性肺炎、器質化肺炎、胞隔炎、好酸球性肺炎等）があらわれることがあるので、患者の状態を十分に観察し、呼吸困難、胸痛、咳嗽があらわれた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 4) 腭炎（頻度不明）： 腭炎があらわれることがあるので、投与期間中は血清アミラーゼの検査を行うなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 5) 間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全（頻度不明）： 間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全があらわれることがあるので、投与期間中は腎機能検査値に注意するなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。 6) 肝機能障害、肝炎、黄疸（頻度不明）： AST（GOT）、ALT（GPT）、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ので、投与期間中は肝機能検査値に注意するなど、患者の状態を十分に観察し、異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。	考に記載した。 3) 国内臨床試験（MD090111U33 試験）で、本剤投与中に間質性肺炎および器質化肺炎が各 1 例に発現したことより設定した。また、国内臨床試験での報告はないが、外国で本剤服用により胞隔炎、好酸球性肺炎の報告があるため設定した。 処置については、国内の他の経口メサラジン製剤の添付文書を参考に記載した。 4) 国内臨床試験での報告はないが、外国で本剤の服用により腭炎の報告があるため設定した。 処置については、国内の他の経口メサラジン製剤の添付文書を参考に記載した。 5) 国内臨床試験での報告はないが、外国で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。 処置については、国内の他の経口メサラジン製剤の添付文書を参考に記載した。 6) 国内臨床試験で重篤な事象の報告はないが、外国で本剤服用により肝機能障害、肝炎、黄疸の報告があることより設定した。なお、国内臨床試験で、本剤投与中に軽度の肝機能異常が 2 例（MD090111U32 試験、MD090111U33 試験で各 1 例）に発現した。MD090111U33 試験で

使用上の注意（案）				設定根拠
				発現した1例は投与を中止した。 いずれも非重篤で投与中または投与中止後に回復した。 処置については、国内の他の経口メサラジン製剤の添付文書を参考に記載した。
(2) その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。				潰瘍性大腸炎を対象とした国内臨床試験で発現した副作用に基づき設定した。また、海外CCDSで報告された副作用のうち、国内臨床試験で発現しなかった事象を頻度不明欄に記載した。
	1%以上	0.1～1%未満	頻度不明 ^{注1)}	
過敏症 ^{注2)}		痒疹症、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（GPT）増加、AST（GOT）増加、γ-GTP増加		
腎臓・泌尿器	尿中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、痤瘡、ループス様症候群	
注1) 製造販売後の自発報告等又は海外での報告のため頻度不明 注2) このような症状があらわれた場合には投与を中止すること。				
5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能（腎機能、肝機能等）が低下しているので、十分観察しながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。				一般に高齢者では生理機能が低下しているため設定した。

使用上の注意（案）	設定根拠
6. 妊婦・産婦・授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物試験において、メサラジンによる催奇形性は認められていない。〕 (2) 授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けさせること。〔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。また、乳児に下痢が起きることが報告されている。〕	妊婦、授乳婦への投与に関する安全性は確立していないことから設定した。
7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（国内での使用経験がない）。	小児等に対する安全性は確立していないため設定した。
8. 適用上の注意 (1) 服用時 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。また、乳鉢による粉砕は行わないこと。 (2) 薬剤交付時 PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること（PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている）。	本剤の製剤的有用性を保つための注意喚起のため設定した。
9. その他の注意 便中に錠剤が認められることがある。	国内臨床試験（MD090111U33 試験）で 2 例に便中に本剤が認められたとの報告があったため設定した。