メサラジン
リアルダ錠 1200 mg

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.2　緒言

持田製薬株式会社

2.2 緒言

潰瘍性大腸炎は、寛解と再燃を繰り返すことから長期にわたる内科治療が必要である。内科治療の第一選択薬は、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）であり、潰瘍性大腸炎の病期（活動期および寛解期）を通じて使用されている。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、免疫調節薬あるいは生物学的製剤による治療が行われるが、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重要である。

これまでに、病変部位である大腸に効率的にメサラジンを送達するための特徴を有する複数の経口 5-ASA 製剤が開発されており、現在、国内ではペンタサ®錠、アサコール®錠およびサラゾピリン®錠が承認されている。国内の潰瘍性大腸炎治療指針[1)]では、ペンタサ®錠およびアサコール®錠について、寛解導入時には高用量の治療が望ましいとされている。

経口 5-ASA 製剤による潰瘍性大腸炎の治療においては、服薬アドヒアランスが低下することが課題とされており、服薬アドヒアランスの低下は再燃に影響するとの報告や[2)] [3)]、寛解に至るまでの期間が長くなるとの報告もあるため[4)]、服薬アドヒアランスの維持が重要である。経口 5-ASA 製剤の服薬アドヒアランスの維持には服薬回数や服薬錠数が少ない方が有効とされているが[5)]、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 製剤は承認されておらず、1 日あたりの服薬錠数は 3～16 錠である。

リアルダ錠 1200 mg（開発コードは MD-0901、以後は本剤と表記）は、1 錠中に 1200 mg のメサラジンを含有する経口製剤であり、既存の 5-ASA 製剤とは異なる製剤特性で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よう設計された放出制御製剤である。本剤は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、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新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素錠部からのメサラジンの放出が徐放化するよう設定されている。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適応で承認を取得しており、活動期および寛解期を通じて 1 日 1 回投与が可能であり、1 日あたりの投与錠数は 2～4 錠である。

持田製薬株式会社は、経口 5-ASA 製剤で症状をコントロールすることが重要とされている潰瘍性大腸炎治療の新たな選択肢として本剤を国内で上市することは、医療現場の治療目標の達成に貢献するものと考え、2009 年 1 月に開発・販売権を Shire 社から取得し、国内で

MD090111N11 試験、MD090111U31 試験、MD090111U32 試験および MD090111U33 試験を実施した。MD090111N11 試験では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。MD090111U31 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、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。MD090111U32 試験では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）またはペンタサ®錠 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。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、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。

その結果、本剤 2.4g/日（1 日 1 回）および本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）の薬物動態プロファイルは、本剤の製剤設計を支持するものであり、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既存の経口 5-ASA 製剤で報告されている曝露量と比べて大きく異なるものではなかった。また、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）は軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎に対する寛解導入効果を有すること、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）は寛解期の潰瘍性大腸炎に対する寛解維持効果を有することが確認され、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）および本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）の安全性プロファイルは既存の経口 5-ASA 製剤の報告の範囲内であった。このことから、以下のとおり製造販売承認申請を行うこととした。

【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。

参考文献

1）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 5.4.4-1＞

2）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 5.4.4-2＞

3） 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 5.4.4-3＞

4） 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 5.4.4-4＞

5） Kane SV. Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2006; 23(5): 577-85. ＜資料番号 5.4.4-5＞