リアルダ錠 1200mg 及び同錠 600mg 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

MD-0901

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 起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....3
1.5.1 起原又は発見の経緯.....3
1.5.2 開発の経緯.....3
1.5.2.1 適応症の背景、現在の治療および開発の意義.....3
1.5.2.2 品質に関する試験の経緯.....5
1.5.2.3 非臨床試験の経緯.....8
1.5.2.4 臨床試験の経緯.....8
1.5.3 参考文献.....13

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

MD-0901 は、メサラジンを有効成分とする経口剤であり、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。MD-0901 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。

メサラジンは、活性酸素種産生の抑制[1) -5)]、活性酸素種による組織/細胞傷害の抑制[6) -8)]、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ（PPAR-γ）活性化[9)]、核内因子 κB（NF-κB）活性化の抑制[10) -12)]、アラキドン酸代謝物産生の抑制[13) , 14)] およびホスホリパーゼ D 活性化[15)] を示し、これらの作用機序により潰瘍性大腸炎（以下、UC）に対して有効性を示すと考えられている。

MD-0901 は 1200 mg 錠が既に国内外で市販されている。海外においては、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、カナダおよび欧州を含む 35 ヵ国で、軽症から中等症の活動期 UC の寛解導入および寛解維持の効能・効果にて承認を取得している。また、小児 UC 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）および欧州（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 ヵ国で承認を取得している。国内においては、持田製薬株式会社が 2009 年 1 月に開発・販売権を Shire 社（現 Takeda 社）から取得し、2016 年 9 月にリアルダ錠 1200mg の販売名で「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」の効能・効果にて製造販売承認を取得している。承認用法・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。

1.5.2 開発の経緯

1.5.2.1 適応症の背景、現在の治療および開発の意義

UC 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[16)] で、クローン病と共に厚生労働省の指定難病とされている[17)]。UC の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[18)]。これら症状の重症度、病変の拡がり（直腸、左側大腸もしくは大腸全体）および病期（活動期もしくは寛解期）によって病態が分類される[19)]。ま

た、腸管部位のみならず、皮膚粘膜病変、関節病変および胆・肝・膵の合併症など、免疫異常によると考えられる多彩な腸管外合併症が全身に出現する[20]。

UC は 30 歳以下の成人に好発するが小児や 50 歳以上の成人にも発症するとされ、小児での臨床症状（主に下血、下痢、腹痛、発熱など[21]）は成人と同様であり、病態の分類についても、成人と同様である。一方、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など、成人に比し病変範囲の拡大、重症化が見られやすいとされている[22]。

UC の治療については、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である。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。国内における UC の治療は、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班が作成した「潰瘍性大腸炎治療指針[23]」および「小児潰瘍性大腸炎治療指針[22]」（以下、小児 UC 治療指針）に従って行われる。

小児では成人に比べて病変範囲の拡大および重症化が見られやすいため成人よりも積極的な治療が望ましいことや、薬用量は原則として体重もしくは体表面積を基に換算する必要があることなどの違いはあるものの、直腸炎型および軽症から中等症の全大腸炎型・左側大腸炎型における寛解導入療法および寛解維持療法において 5-アミノサリチル酸（化学名、一般名はメサラジン）製剤（以下、5-ASA 製剤）が第一選択薬として位置づけられている点は、成人と小児で同様である[24),25)]。小児 UC における寛解導入療法においては、成人 UC と同様に、低用量に比し高用量の経口 5-ASA 製剤の効果が高いことから最大量での投与が望ましいとされており、寛解導入時には高用量を使用することが推奨されている[22),23)]。小児 UC 治療指針では、経口 5-ASA 製剤の用量について、寛解導入療法では 50～100 mg/kg/日、寛解維持療法では 30～60 mg/kg/日とされている[22]。

第一選択薬である 5-ASA 製剤について、国内で承認されている経口 5-ASA 製剤（先発医薬品）は、ペンタサ錠/顆粒、アサコール錠、リアルダ錠 1200mg であり、そのうち小児 UC に対する用法・用量が承認されている経口 5-ASA 製剤はペンタサ錠/顆粒のみである[26)-28)]。MD-0901 を小児 UC 患者へ提供可能とすることで、経口 5-ASA 製剤の新たな選択肢を供与することができる。また、小児 UC 治療指針では寛解導入時に高用量（最大量）を使用することが推奨されているが、ペンタサ錠/顆粒は小児において 2250 mg/日を超える用量は承認されておらず、小児 UC 治療指針の推奨（最大量 4.0 g/日）と乖離がある。これに対し MD-0901 は、小児においても高用量（80 mg/kg/日［体重区分に応じ 2400～4800 mg/日］）での治療を可能とする。さらに、小児 UC 患者の大半は 7 歳以上の就学中の児童や学生であることが想定されるが、ペンタサ錠/顆粒は 1 日 3 回の投与を要する。これに対し、MD-0901 は 1 日 1 回投与であるため朝食後の服薬で済み、学校への持参忘れなどによる未服薬を防止することで、服薬アドヒアランスの向上による再燃リスクの軽減が期待できる。さらに、長期間にわたり学校内で服薬を続けなければならない思春期患者特有の心理的なストレスを解消することにもつながると考える。

以上より、MD-0901 は活動期から寛解期を通じて 1 日 1 回投与が可能であり、かつ寛解導入時に高用量での治療が可能であることから、小児 UC 患者における経口 5-ASA 製剤の新たな治療選択肢になりうると考えた。

1.5.2.2 品質に関する試験の経緯

600 mg 錠の第 3 部（品質）に関する開発の経緯を図 1.5-1 に示した。

600 mg 錠は、既承認のリアルダ錠 1200mg と同一の原薬（メサラジン）を用い、UC 治療における製剤として開発された。開発にあたっては、投与量の柔軟性を確保するために 600 mg の用量を選択し、小児集団でも容易に飲み込むことが可能な大きさの錠剤となるよう設計した。

製剤処方は、コアマトリックス部の組成および腸溶コーティング部の処方をリアルダ錠 1200mg と類似の配合とし、[redacted]および[redacted]を[redacted]ことで、リアルダ錠 1200mg よりも小さい形状でも同様の溶出性となるよう設計した。

600 mg 錠は、[redacted]商業生産スケール（[redacted]）での製造方法が既に確立されており、[redacted]包装を施して販売する予定である。

600 mg 錠の製造に用いる原薬は、日本薬局方　医薬品各条「メサラジン」によるほか、[redacted]および[redacted]を設定し、リアルダ錠 1200mg の製造に用いる原薬と同一の原薬等登録原簿で管理される。

600 mg 錠の規格および試験方法は、ICH Q6A ガイドラインに基づき、性状、確認試験（IR、HPLC）、純度試験（類縁物質、[redacted]）、製剤均一性（[redacted]）、溶出性および定量法を設定した。なお、溶出試験は、600 mg 錠が pH 応答性被膜および親水性基剤/親油性基剤からな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、リアルダ錠 1200mg の溶出試験と同様、複数の pH における溶出性を評価する条件を設定した。

600 mg 錠の安定性は、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の申請用製剤 3 ロットを用い、長期保存試験（15°C）および加速試験（30°C/65%RH）を実施した。長期保存試験は 36 ヵ月まで安定であり、加速試験についても 12 ヵ月まで安定であることを確認した。また、実生産スケールで製造された申請用製剤 1 ロットを用いて、苛酷試験として無包装状態での温度（40°C）、湿度（25°C/75%RH）の安定性試験、ICH Q1B ガイドラインに基づく光安定性試験（総照度 120 万 lx・h 以上および総近紫外放射エネルギー200W・h/m^2 以上）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。その他の試験として、最終包装形態の申請用製剤 3 ロットは 25°C/60%RH 条件下で 36 ヵ月まで安定であり、40°C/75%RH 条件下で 6 ヵ月まで規格内で変動するものの安定であることが確認された。

これらの結果を踏まえると、[redacted]貯法を冷所、有効期間 36 ヵ月と設定した。[redacted]

[redacted]

図 1.5-1　品質に関する開発の経緯図

資料区分	試験区分及び試験	[redacted]
第3部	原薬：メサラジン	
	製剤処方・製造方法	
	製剤規格及び試験方法	
	製剤安定性： 長期保存　加速　苛酷	

[redacted]

1.5.2.3 非臨床試験の経緯

1.5.2.3.1 薬理試験

メサラジンの薬理試験成績は、リアルダ錠 1200mg の初回申請時に公表論文を用いて報告済みである。UC の臨床症状および病態は小児と成人で大きな違いはなく、既承認の経口 5-ASA 製剤においてメサラジンは小児と成人で同一の薬理作用により UC に有効性を示すことから、非臨床での新たな薬理評価は不要と判断し、追加試験を実施しなかった（2.4.2 項）。

1.5.2.3.2 薬物動態試験

メサラジンの薬物動態試験成績は、リアルダ錠 1200mg の初回申請時に公表論文ならびにペンタサ錠およびアサコール錠の公表資料を用いて報告済みである。公表論文、ペンタサ錠の公表資料および MD-0901 の海外小児臨床試験成績を検討した結果、600 mg 錠の投与対象となる小児の薬物動態は成人に近いレベルにまで成長しており、経口 5-ASA 製剤におけるメサラジンの薬物動態は小児と成人で類似すること、および成人における MD-0901 の薬物動態試験成績はリアルダ錠 1200mg の初回申請時に報告済みであることから、非臨床での新たな薬物動態評価は不要と判断し、追加試験は実施しなかった（2.4.3 項）。

1.5.2.3.3 毒性試験

メサラジンの毒性試験成績は、リアルダ錠 1200mg の初回申請時に公表論文ならびにペンタサ錠およびアサコール錠の公表資料を用いて報告済みである。既存の副作用報告および公表論文から小児におけるメサラジンの安全性を検討した結果、小児に特有の有害事象および発達毒性の懸念を示す情報はこれまでに認められていないことから、幼若動物を用いた MD-0901 の毒性試験を実施したとしても有益な新情報は得られないと判断し、追加試験は実施しなかった（2.4.4 項）。

1.5.2.4 臨床試験の経緯

申請データパッケージの妥当性や持田製薬株式会社が実施した臨床試験デザインの妥当性等については、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と治験相談を行った（表 1.5-1 参照）。

治験相談の結果に基づき、本申請における臨床データパッケージは、Shire 社（現 Takeda 社）が海外で実施した 4 試験（試験番号 SHP476-121、試験番号 SHP476-122、試験番号 SPD476-112、試験番号 SPD476-319、以下、121 試験、122 試験、112 試験、319 試験）および持田製薬株式会社が国内で実施した 3 試験（試験番号 MD090111P21、試験番号 MD090111P22、試験番号 MD090111U21、以下、P21 試験、P22 試験、成人切替試験）から構築し、持田製薬株式会社が実施した臨床試験を評価資料、Shire 社（現 Takeda 社）が実施した臨床試験を参考資料とした（表 1.5-2 および表 1.5-3 参照）。

臨床に関する開発の経緯図を図 1.5-2 に示した。

表 1.5-1 治験相談の一覧

相談区分	主な相談事項	実施日 受付番号 議事録発出番号	資料番号
[redacted]相談[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 #[redacted] 薬機審長発第[redacted]号	1.13.2.1
[redacted]相談[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 #[redacted] 薬機審長発第[redacted]号	1.13.2.2

表 1.5-2 Shire 社（現 Takeda 社）が実施した臨床試験の一覧

試験名 （国内/海外） 資料番号 資料区分	開発のフェーズ	評価区分			治験デザイン	対象	投与製剤	実施時期
		薬物動態	有効性	安全性				
健康成人を対象とし、既承認製剤と小型製剤の生物学的同等性を評価した試験								
121 試験 （海外） 5.3.1.2.1 参考資料	第 I 相	○	－	－	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 2 剤 4 期クロスオーバー 繰り返し単回投与試験	健康成人 （18-55 歳）	300 mg 錠、 1200 mg 錠	2017 年 2 月 ～ 2017 年 4 月
122 試験 （海外） 5.3.1.2.2 参考資料	第 I 相	○	－	－	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 2 剤 4 期クロスオーバー 繰り返し単回投与試験	健康成人 （18-55 歳）	600 mg 錠、 1200 mg 錠	2017 年 4 月 ～ 2017 年 6 月
小児 UC 患者を対象とし、薬物動態を評価した試験								
112 試験 （海外） 5.3.3.2.1 参考資料	第 I 相	○	－	－	多施設共同、 ランダム化、 非盲検試験	小児 UC 患者 [a] （5-17 歳）	旧 300 mg 錠 [b]、 旧 600 mg 錠 [b]、 1200 mg 錠	2010 年 10 月 ～ 2013 年 6 月
小児 UC 患者を対象とし、有効性、安全性および薬物動態を評価した試験								
319 試験 （海外） 5.3.5.1.1 参考資料	第 III 相	○	○	○	多施設共同、 ランダム化、 二重盲検、 並行群間比較試験	軽症から中等症の活動期および寛解期の小児 UC 患者 （5-17 歳）	300 mg 錠、 600 mg 錠、 1200 mg 錠	2014 年 12 月 ～ 2018 年 11 月

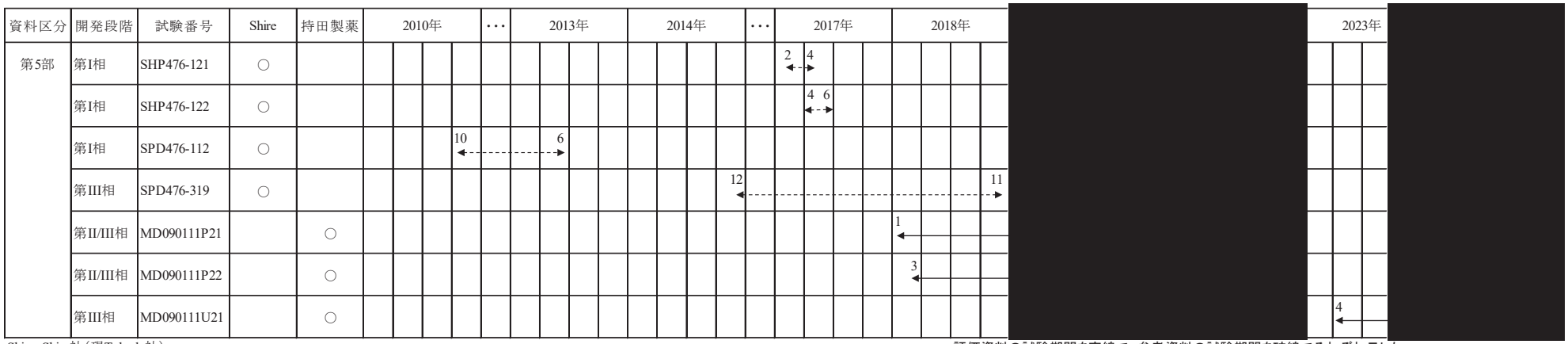
a：112 試験の対象患者には、活動期や寛解期等、病期に関する規定はなかった。

b：小児 UC 患者に対する開発にあたり、海外において Shire 社（現 Takeda 社）は、既承認製剤（1200 mg 錠）と同じ放出制御機構をもち小児の服薬に適する小型製剤として、300 mg 錠および 600 mg 錠を開発した。その後、小型製剤のサイズをより小さくすることを目的として製剤処方を変更した。変更前の 300 mg 錠および 600 mg 錠を、それぞれ旧 300 mg 錠および旧 600 mg 錠と表記した。

表 1.5-3 持田製薬株式会社が実施した臨床試験の一覧

試験名 （国内/海外） 資料番号 資料区分	開発の フェーズ	評価区分			治験デザイン	対象	投与製剤	実施時期
		薬物動態	有効性	安全性				
小児 UC 患者を対象とし、有効性、安全性および薬物動態を評価した試験								
P21 試験 （国内） 5.3.5.2.1 評価資料	第 II/III 相	○	○	○	多施設共同、 非盲検、 非対照試験	軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者 （17 歳未満）	300 mg 錠、 600 mg 錠、 1200 mg 錠	2018 年 1 月 ～ 20[redacted] 年[redacted] 月
P22 試験 （国内） 5.3.5.2.2 評価資料	第 II/III 相	○	○	○	多施設共同、 非盲検、 非対照試験	寛解期の小児 UC 患者 （17 歳未満）	300 mg 錠、 600 mg 錠、 1200 mg 錠	2018 年 3 月 ～ 20[redacted] 年[redacted] 月
UC 患者を対象とし、既承認製剤と小型製剤の治療学的同等性を評価した試験								
成人切替試験 （国内） 5.3.5.2.3 評価資料	第 III 相	－	○	○	多施設共同、 非盲検、 非対照試験	寛解期の UC 患者 （16 歳以上）	600 mg 錠、 1200 mg 錠	2023 年 4 月 ～ 20[redacted] 年[redacted] 月

図 1.5-2　臨床に関する開発の経緯図



Shire：Shire社（現Takeda社）

評価資料の試験期間を実線で、参考資料の試験期間を破線でそれぞれ示した。

これまでに Shire 社（現 Takeda 社）および持田製薬株式会社が実施した臨床試験の結果より、国内小児 UC 患者の推奨用法・用量における曝露量は、国内成人 UC 患者の用法・用量における曝露量と大きく異ならないと考えた。また、MD-0901 の小児 UC 患者に対する有効性が認められ、MD-0901 を小児 UC 患者に投与したときの安全性プロファイルは、成人 UC 患者に投与したときと大きく異ならないと考えた。既承認の 1200 mg 錠と剤形追加となる 600 mg 錠については、国内の後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン[29)]に沿った生物学的同等性が評価されていないものの、122 試験において、FDA のガイダンス[30)]に準拠し、血中濃度の個体内変動が大きい薬剤に適用される RSABE 法による生物学的同等性が認められた。また、成人切替試験において、1200 mg 錠から 600 mg 錠への切替えにおける有効性および安全性の治療学的同等性が確認された。以上の臨床試験成績より、国内における MD-0901 の小児 UC 患者に対する用法・用量の追加、および 600 mg 錠の剤形追加を目的とする本申請に至った。

国内の小児 UC 患者に対する MD-0901 の推奨用法・用量は、表 1.5-4 に示すとおりとした。本推奨用法・用量は、評価資料である P21 試験および P22 試験の用法・用量に基づき設定した。なお、P21 試験および P22 試験では、18 kg 以上 23 kg 以下の体重区分に 300 mg 錠を服薬する設定としていたが、300 mg 錠については、P21 試験では服薬例が 2 例いたもののいずれも早期に中止したこと、P22 試験では服薬例がいなかったことより、有効性および安全性が確認できる十分なデータが得られなかったと判断し、18 kg 以上 23 kg 以下の体重区分および 300 mg 錠は本申請の対象外とした。

表 1.5-4　MD-0901 の小児 UC 患者に対する推奨用法・用量

下線部：現行の添付文書からの変更箇所

<table>
<tr><td>用法及び用量</td><td>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。
<u>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。</u></td></tr>
<tr><td>用法及び用量に関連する注意</td><td><u>活動期の用量</u>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。
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。
<u>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。</u>
<table>
<tr><td rowspan="2"><u>体重</u></td><td><u>活動期</u></td><td><u>寛解期</u></td></tr>
<tr><td><u>投与量（mg/日）</u></td><td><u>投与量（mg/日）</u></td></tr>
<tr><td><u>23kg 超 35kg 以下</u></td><td><u>2,400</u></td><td><u>1,200</u></td></tr>
<tr><td><u>35kg 超 50kg 以下</u></td><td><u>3,600</u></td><td><u>1,800</u></td></tr>
<tr><td><u>50kg 超</u></td><td><u>4,800</u></td><td><u>2,400</u></td></tr>
</table>
<u>使用製剤を切替える場合は、患者の状態を慎重に観察すること。</u></td></tr>
</table>

1.5.3 参考文献

1）Simmonds NJ, Millar AD, Blake DR, Rampton DS. Antioxidant effects of aminosalicylates and potential new drugs for inflammatory bowel disease: assessment in cell-free systems and inflamed human colorectal biopsies. Aliment Pharmacol Ther. 1999 Mar;13(3):363-72.

2）Valentine JF. Mesalamine induces manganese superoxide dismutase in rat intestinal epithelial cell lines and in vivo. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001 Oct;281(4):G1044-50.

3）Kennedy M, Wilson L, Szabo C, Salzman AL. 5-aminosalicylic acid inhibits iNOS transcription in human intestinal epithelial cells. Int J Mol Med. 1999 Oct;4(4):437-43.

4）Cavicchi M, Gibbs L, Whittle BJ. Heme oxygenase-1 (HO-l) induction in human intestinal epithelial cells by sulphasalazine and 5-aminosalicylic acid: A potential therapeutic mechanism. Gastroenterology. 2000;118(4):A804.

5）Horváth K, Varga C, Berkó A, Pósa A, László F, Whittle BJ. The involvement of heme oxygenase-1 activity in the therapeutic actions of 5-aminosalicylic acid in rat colitis. Eur J Pharmacol. 2008 Mar; 581(3):315-23.

6）Sandoval M, Liu X, Mannick EE, Clark DA, Miller MJ. Peroxynitrite-induced apoptosis in human intestinal epithelial cells is attenuated by mesalamine. Gastroenterology. 1997 Nov;113(5):1480-8.

7）McKenzie SM, Doe WF, Buffinton GD. 5-aminosalicylic acid prevents oxidant mediated damage of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in colon epithelial cells. Gut. 1999 Feb;44(2):180-5.

8）Lutz J, Augustin AJ. Ischemia reperfusion damage in the gut and its treatment with drugs of the aminosalicylic acid group. Adv Exp Med Biol. 1994;361:327-32.

9）Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, Lefebvre P, Romano O, Auwerx J, Metzger D, et al. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. J Exp Med. 2005 Apr;201(8):1205-15.

10）Kaiser GC, Yan F, Polk DB. Mesalamine blocks tumor necrosis factor growth inhibition and nuclear factor kappaB activation in mouse colonocytes. Gastroenterology. 1999 Mar;116(3):602-9.

11）Yan F, Polk DB. Aminosalicylic acid inhibits IkappaB kinase alpha phosphorylation of IkappaBalpha in mouse intestinal epithelial cells. J Biol Chem. 1999 Dec;274(51):36631-6.

12）Bantel H, Berg C, Vieth M, Stolte M, Kruis W, Schulze-Osthoff K. Mesalazine inhibits activation of transcription factor NF-kappaB in inflamed mucosa of patients with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 2000 Dec;95(12):3452-7.

13）Schmidt C, Fels T, Baumeister B, Vetter H. The effect of 5-aminosalicylate and para-aminosalicylate on the synthesis of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in isolated colonic mucosal cells. Curr Med Res Opin. 1996;13(7):417-25.

14）Zijlstra FJ, van Dijk AP, Ouwendijk RJ, van Riemsdijk-Overbeeke IC, Wilson JH. Eicosanoid production by the mucosa in inflammatory bowel disease after 5-ASA treatment. Agents Actions. 1993;38:C122-4.

15）Gómez-Muñoz A, O'Brien L, Salh B, Steinbrecher UP. 5-Aminosalicylate stimulates phospholipase D activity in macrophages. Biochim Biophys Acta. 2001 Sep;1533(2):110-8.

16）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.

17）厚生労働省 健康・医療 [Internet]. 東京: 厚生労働省. 平成 27 年 1 月 1 日施行の指定難病（告示番号 1～110） [2024 年 5 月 21 日]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html.

18）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.
19）潰瘍性大腸炎診断基準（2024 年 3 月改訂）. 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 5 年度改訂版. 厚生労働省; 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）. 令和 5 年度分担研究報告書. 2024. p. 4-8.
20）石黒陽, 櫻庭裕丈, 福田眞作. 6 炎症性腸疾患に伴う合併症 腸管外合併症. 渡辺守編. IBD（炎症性腸疾患）を究める. 東京: メジカルビュー社; 2011. p. 246-253.
21）清水俊明, 神保圭佑. III 小児炎症性腸疾患の診療のポイント. 1 小児の特徴. 牛島高介, 大塚宜一, 内田恵一編. 友政剛監修. 小児・思春期の IBD 診療マニュアル. 東京: 診断と治療社; 2013. p. 13-17.
22）小児潰瘍性大腸炎治療指針（2024 年 3 月改訂）. 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 5 年度改訂版. 厚生労働省; 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）. 令和 5 年度分担研究報告書. 2024. p. 25-31.
23）潰瘍性大腸炎治療指針（2024 年 3 月改訂）. 潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 5 年度改訂版. 厚生労働省; 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）. 令和 5 年度分担研究報告書. 2024. p. 9-19.
24）豊田茂. V 小児炎症性腸疾患の治療. 1 潰瘍性大腸炎. 2) 薬物治療. a. 5-ASA, SASP. 牛島高介, 大塚宜一, 内田恵一編. 友政剛監修. 小児・思春期の IBD 診療マニュアル. 東京: 診断と治療社; 2013. p. 112-114.
25）余田篤. 8 小児. NPO 法人 日本炎症性腸疾患協会（CCFJ）編. 潰瘍性大腸炎の診療ガイド. 東京: 文光堂; 2021. p. 72-80.
26）杏林製薬株式会社. ペンタサ®錠 250 mg、同錠 500 mg 添付文書. 2024 年 5 月改訂（第 4 版）.
27）杏林製薬株式会社. ペンタサ®顆粒 94% 添付文書. 2024 年 5 月改訂（第 4 版）.
28）独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ペンタサ錠 250 審査報告書. 平成 20 年 1 月 21 日.
29）厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン. 薬生薬審発 0319 第 1 号別紙 1. 令和 2 年 3 月 19 日.
30）CDER. Draft Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs-General Considerations. March 2014.