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

1.8 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。

N12
*2025 年 MM 月改訂（第 5 版、用法変更、用量変更）
2024 年 10 月改訂（第 4 版、再審査結果）

日本標準商品分類番号
872399

貯　　法：冷所保存
有効期間：36 箇月

潰瘍性大腸炎治療剤

メサラジン

	1200mg	600mg
承認番号	22800AMX00689000	
販売開始	2016 年 11 月	—

処方箋医薬品注)

リアルダ®錠 1200mg
＊リアルダ®錠 600mg

LIALDA® Tablets 1200mg
＊LIALDA® Tablets 600mg

注）注意－医師等の処方箋により使用すること

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

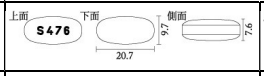
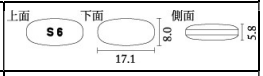
2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2.2 サリチル酸塩類に対し過敏症の既往歴のある患者［交叉アレルギーを発現するおそれがある。］
2.3 重篤な腎障害のある患者［9.2.1 参照］
2.4 重篤な肝障害のある患者［9.3.1 参照］

3. 組成・性状

＊3.1 組成

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、三二酸化鉄、マクロゴール 6000	

＊3.2 製剤の性状

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
識別コード	S476	S6

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。

7. 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 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］

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

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]

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]

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[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]。

＊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]

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]

10. 相互作用

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。

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。

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、器質化肺炎、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。

＊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 *N*-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

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。

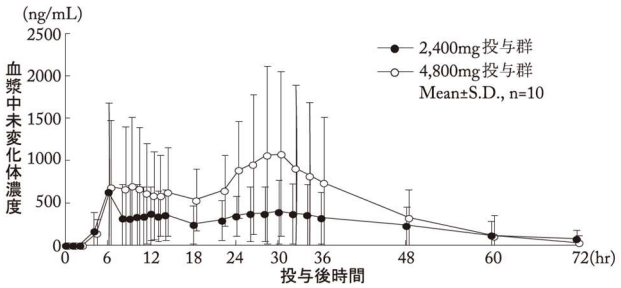
14.4.2 尿中のメサラジン又はその代謝物は、排尿後、次亜塩素酸塩を含有する漂白剤と接触することにより変色することがある。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 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)	C_{max}[a)] (ng/mL)	t_{max}[b)] (hr)	$t_{1/2}$ (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

＊ 16.1.2 反復投与

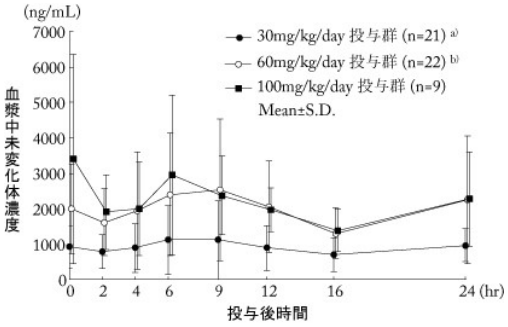
(1) 成人

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）したときの血漿中未変化体濃度は、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_{lag} が消失したが単回経口投与時と類似していた[6)]。

(2) 小児

5～17歳の潰瘍性大腸炎患者に本剤[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、60mg/kg、100mg/kg）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[7)]（外国人データ）。

注）未承認製剤（300mg錠、添加剤の配合量が異なる600mg錠）を含む。



a) 2hr、4hr；n=20
b) 9hr；n=21

薬物動態パラメータ

	投与量 (mg/kg/day)	n	AUC_{ss}[a)] (hr・ng/mL)	$C_{max,ss}$[a)] (ng/mL)	t_{max}[b)] (hr)
未変化体（メサラジン）	30	21	21411±11081	1884±1018	6.00 (0.00−24.0)
	60	22	46173±22864	3825±1979	8.98 (0.00−24.0)
	100	9	49213±17664	4314±2602	1.98 (0.00−24.0)
アセチル体（代謝物）	30	21	30942±13743	2396±1217	9.00 (0.00−24.0)
	60	22	58119±22729	4113±1641	7.48 (0.00−24.0)
	100	9	63067±21752	4968±2911	1.98 (0.00−24.0)

a) Mean±S.D.
b) Median (Min−Max)

16.2 吸収

16.2.1 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、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22.7%、17.1%であった[6)]。

16.2.2 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[6)]。

16.2.3 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)]。

16.3 分布

16.3.1 分布容積

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（Vz/F）は、1,735L、1,072Lであった[6)]。

16.3.2 血漿蛋白結合率

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[8,9)]（*in vitro*、外国人データ）。

16.4 代謝

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[10,11)]。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[12,13)]。

16.5 排泄

16.5.1 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、投与後72時間までの未変化体の尿中排泄率は投与量の0.753%、1.14%、アセチル体の尿中排泄率は22.0%、15.9%であった[6)]。

16.5.2 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、絶食時と食後で合計排泄量は同程度であった[6)]。

16.7 薬物相互作用

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[14)]。

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 国内第Ⅲ相臨床試験（活動期の潰瘍性大腸炎患者）

軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象として、本剤1200mg錠1日1回4錠（メサラジンとして4,800mg）、pH依存型メサラジン放出調節製剤1日3回9錠（メサラジンとして3,600mg）を投与した二重盲検群間比較試験（投与期間8週間）において、本剤の活動期の潰瘍性大腸炎に対する有用性が認められた。

副作用発現頻度は、本剤投与群で26.4%（37/140例）であった。主な副作用は、尿中NAG増加及び血中ビリルビン増加各5.0%（7/140例）、アミラーゼ増加2.1%（3/140例）であった[15)]。

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）

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。

17.1.2 国内第Ⅲ相臨床試験（寛解期の潰瘍性大腸炎患者）

寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象として、本剤 1200mg 錠 1 日 1 回 2 錠（メサラジンとして 2,400mg）、時間依存型メサラジン放出調節製剤 1 日 3 回 9 錠（メサラジンとして 2,250mg）を投与した二重盲検群間比較試験（投与期間 48 週間）において、本剤の寛解期の潰瘍性大腸炎に対する有用性が認められた。

副作用発現頻度は、本剤投与群で 17.0%（17/100 例）であった。主な副作用は、潰瘍性大腸炎 4.0%（4/100 例）、尿中 NAG 増加及び腹部膨満各 2.0%（2/100 例）であった[16]。

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）

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）投与期終了時の血便スコアが 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。

＊ 17.1.3 国内第Ⅲ相臨床試験（寛解期の潰瘍性大腸炎患者）

寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象として、本剤 1200mg 錠[注1)] 1 日 1 回 2 錠（メサラジンとして 2,400mg）を 8 週間投与した後、本剤 600mg 錠[注1)] 1 日 1 回 4 錠（メサラジンとして 2,400mg）を 8 週間投与した非盲検非対照試験を実施した。その結果、本剤 1200mg 錠投与時及び本剤 600mg 錠投与時いずれにおいても血便の非発現率[注2)]は 100%（23/23 例）であり、薬剤切替え前後で血便の非発現率に変化はなかった。

副作用発現頻度は、本剤 1200mg 錠投与時には 0%（0/23 例）、本剤 600mg 錠投与時には 4.3%（1/23 例、血尿のみ）であった[17]。［7.4 参照］

＊ 17.1.4 国内第Ⅲ相臨床試験（17 歳未満の活動期の潰瘍性大腸炎患者）

軽症～中等症の 17 歳未満の活動期の潰瘍性大腸炎患者（体重 18kg 以上 90kg 以下[注3)]）を対象として、本剤[注4)]を 1 日 1 回、体重に応じ下表のとおり投与した非盲検非対照試験（投与期間 8 週間）を実施した。主要評価項目である臨床的寛解率[注5)]［95%信頼区間］(FAS)は、25.9%［11.1%－46.3%］(7/27 例）であり、95%信頼区間の下限値が事前に規定した閾値 10%を上回った。

副作用発現頻度は、18.5%（5/27 例）であった。副作用は、薬物不耐性及び残留製品存在各 7.4%（2/27 例）、便秘及び尿中 NAG 増加各 3.7%（1/27 例）であった[18]。［9.7 参照］

体重に応じた投与量

体重	投与量（mg/日）	製剤及び錠数
18kg 以上 23kg 以下[a]	1,800	300mg 錠を 6 錠
23kg 超 35kg 以下	2,400	600mg 錠を 4 錠
35kg 超 50kg 以下	3,600	600mg 錠を 6 錠
50kg 超 90kg 以下	4,800	1200mg 錠を 4 錠

a）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。

＊ 17.1.5 国内第Ⅲ相臨床試験（17 歳未満の寛解期の潰瘍性大腸炎患者）

17 歳未満の寛解期の潰瘍性大腸炎患者（体重 18kg 以上 90kg 以下[注6)]）を対象として、本剤[注4)]を 1 日 1 回、体重に応じ下表のとおり投与した非盲検非対照試験（投与期間 48 週間）を実施した。主要評価項目である血便の非発現率[注7)]［95%信頼区間］(FAS)は、73.9%［51.6%－89.8%］(17/23 例）であり、95%信頼区間の下限値が事前に規定した閾値 50%を上回った。

副作用発現頻度は、13.0%（3/23 例）であった。副作用は、外耳炎、頭痛、耳不快感、咳嗽、口腔咽頭不快感、腹痛、便秘及び下痢各 4.3%（1/23 例）であった[19]。［9.7 参照］

体重に応じた投与量

体重	投与量（mg/日）	製剤及び錠数
18kg 以上 23kg 以下[a]	900	300mg 錠を 3 錠
23kg 超 35kg 以下	1,200	600mg 錠を 2 錠
35kg 超 50kg 以下	1,800	600mg 錠を 3 錠
50kg 超 90kg 以下	2,400	1200mg 錠を 2 錠

a）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。

注 1）600mg 錠と 1200mg 錠の生物学的同等性を評価する試験は実施されていない。

注 2）本剤 1200mg 錠又は本剤 600mg 錠が投与された期間に評価された全ての時点での UC-DAI スコアの血便スコアが 0 の症例を血便の非発現と定義し、血便の非発現となった症例数の割合として算出した。

注 3）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。

注 4）未承認製剤（300mg 錠）を含む。

注 5）投与期終了時の UC-DAI スコアの血便スコアが 0 かつ排便回数スコアが 0 の症例を臨床的寛解と定義し、臨床的寛解となった症例数の割合として算出した。

注 6）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。

注 7）投与期 48 週までに評価された全ての時点での UC-DAI スコアの血便スコアが 0 の症例を血便の非発現と定義し、血便の非発現となった症例数の割合として算出した。試験を途中で中止した場合は、中止した時点までに測定した血便スコアが 0 であれば血便の非発現とした。

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

メサラジンは、活性酸素種産生の抑制[20-24]、活性酸素種による組織/細胞傷害の抑制[25-27]、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ（PPARγ）活性化[28]、核内因子κB（NF-κB）活性化の抑制[29-31]、アラキドン酸代謝物産生の抑制[32,33]及びホスホリパーゼD活性化[34]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。

18.2 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）[35]、酢酸誘発潰瘍性大腸炎モデル（ラット）[36]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）[37]において潰瘍発生率あるいは損傷スコアを低下させる。

19. 有効成分に関する理化学的知見

一般的名称：メサラジン（Mesalazine）

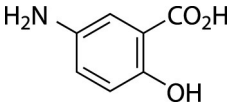
化　学　名：5-Amino-2-hydroxybenzoic acid

分　子　式：$C_7H_7NO_3$

分　子　量：153.14

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。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。

化学構造式：



＊ 22. 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）

＊ 23. 主要文献

1）Jenss, H. et al.：Am. J. Gastroenterol. 1990；85（3）：331
2）Christensen, L. A. et al.：Acta Obstet. Gynecol. Scand. 1994；73（5）：399-402
3）Klotz, U. et al.：Lancet. 1993；342（8871）：618-619
4）Nelis, G. F.：Lancet. 1989；1（8634）：383
5）Ito, S. et al.：Am. J. Obstet. Gynecol. 1993；168（5）：1393-1399
6）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－（リアルダ錠:2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.5）
7）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－（リアルダ錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.30）
8）Klotz, U. et al.：Arzneimittelforschung. 1985；35（3）：636-639
9）Rasmussen, S. N. et al.：Gastroenterology. 1982；83（5）：1062-1070
10）Haagen Nielsen, O. et al.：Br. J. Clin. Pharmacol. 1983；16（6）：738-740
11）De Vos, M.：Clin. Pharmacokinet. 2000；39（2）：85-97
12）Ricart, E. et al.：Am. J. Gastroenterol. 2002；97（7）：1763-

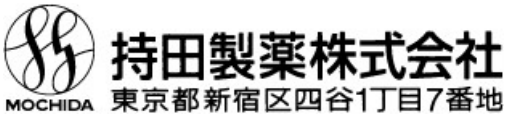
1768
13) Cantilena, L. R. et al. : J. Clin. Pharmacol. 2004 ; 44 (12) : 1405-1411
14) Pierce, D. et al. : Drug Des. Devel. Ther. 2014 ; 8 : 529-543
15) 持田製薬社内資料：国内第Ⅲ相試験－メサラジンを対照とした軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎における有効性及び安全性の検討－（リアルダ錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.18）
16) 持田製薬社内資料：国内第Ⅲ相試験－メサラジンを対照とした寛解期の潰瘍性大腸炎における有効性及び安全性の検討－（リアルダ錠：2016 年 9 月 28 日承認、CTD 2.7.6.17）
17) 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－(リアルダ錠:20YY 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.6.6)
18) 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－(リアルダ錠：20YY 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.6.4)
19) 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－(リアルダ錠：20YY 年 MM 月 DD 日承認、CTD 2.7.6.5)
20) Simmonds, N. J. et al. : Aliment. Pharmacol. Ther. 1999 ; 13 (3) : 363-372
21) Valentine, J. F. : Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol. 2001 ; 281 (4) : G1044-G1050
22) Kennedy, M. et al. : Int. J. Mol. Med. 1999 ; 4 (4) : 437-443
23) Cavicchi, M. et al. : Gastroenterology. 2000 ; 118 (4) : A804
24) Horváth, K. et al. : Eur. J. Pharmacol. 2008 ; 581 (3) : 315-323
25) Sandoval, M. et al. : Gastroenterology. 1997 ; 113 (5) : 1480-1488
26) McKenzie, S. M. et al. : Gut. 1999 ; 44 (2) : 180-185
27) Lutz, J. et al. : Adv. Exp. Med. Biol. 1994 ; 361 : 327-332
28) Rousseaux, C. et al. : J. Exp. Med. 2005 ; 201 (8) : 1205-1215
29) Kaiser, G. C. et al. : Gastroenterology. 1999 ; 116 (3) : 602-609
30) Yan, F. et al. : J. Biol. Chem. 1999 ; 274 (51) : 36631-36636
31) Bantel, H. et al. : Am. J. Gastroenterol. 2000 ; 95 (12) : 3452-3457
32) Schmidt, C. et al. : Curr. Med. Res. Opin. 1996 ; 13 (7) : 417-425
33) Zijlstra, F. J. et al. : Agents Actions. 1993 ; 38 Spec No : C122-C124
34) Gómez-Muñoz, A. et al. : Biochim. Biophys. Acta. 2001 ; 1533 (2) : 110-118
35) Goto, M. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 2001 ; 53 (12) : 1711-1720
36) Rodrigues, L. V. et al. : Phytother. Res. 2002 ; 16 (3) : 267-272
37) Tozaki, H. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 1999 ; 51 (10) : 1107-1112

24. 文献請求先及び問い合わせ先

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

26. 製造販売業者等

26.1 製造販売元



26.2 提携



1.8.2 用法・用量（案）およびその設定根拠

MD-0901 の国内における小児潰瘍性大腸炎患者（以下、UC 患者）に対する用法・用量（案）を表 1.8.2-1 に示した。本用法・用量（案）は、評価資料である P21 試験（国内の軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者を対象とした第 II/III 相試験：試験番号 MD090111P21）、P22 試験（国内の寛解期の小児 UC 患者を対象とした第 II/III 相試験：試験番号 MD090111P22）および成人切替試験（国内の寛解期の UC 患者を対象とし 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を検討した第 III 相試験：試験番号 MD090111U21）の成績に基づき設定した。

表 1.8.2-1 MD-0901 の小児 UC 患者に対する用法・用量（案）

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。</u>
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>

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。

用法・用量（案）を支持する臨床試験成績を 1.8.2.1 項および 1.8.2.2 項に示した。

1.8.2.1 小児 UC 患者に対する臨床試験成績

1.8.2.1.1 薬物動態

Shire 社（現 Takeda 社）が実施した 112 試験（海外の小児 UC 患者を対象とした第 I 相試験：試験番号 SPD476-112）、319 試験（海外の小児 UC 患者を対象とした第 III 相試験：試験番号 SPD476-319）および母集団薬物動態解析の結果、ならびに持田製薬株式会社が実施した P21 試験および P22 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。

1.8.2.1.2 有効性

P21 試験において、国内の軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者を対象に、MD-0901 を 1 日 1 回朝食後に 80 mg/kg（リアルダ錠 1200mg の活動期用量［1 日 1 回 4800 mg］に基づき成人の体重を 60 kg と仮定して体重換算）、8 週間経口投与した結果、主要エンドポイントである投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率［両側 95%信頼区間］は 25.9%［11.1%, 46.3%］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。また、小児で標準的に用いられている評価指標である PUCAI スコアに基づく寛解率（40.7%）は、他の 5-ASA 製剤の臨床試験における報告値（30～46.3%）と同程度であった。薬効評価に重要な所見である粘膜所見に基づく内視鏡的寛解率（25.9%）についても、主要エンドポイントを支持する結果であった。これより、国内の軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者に対し、MD-0901 の臨床的に意義のある有効性が確認された。

P22 試験において、国内の寛解期の小児 UC 患者を対象に、MD-0901 を 1 日 1 回朝食後に 40 mg/kg（リアルダ錠 1200mg の通常用量［1 日 1 回 2400 mg］に基づき成人の体重を 60 kg と仮定して体重換算）、48 週間経口投与した結果、主要エンドポイントである UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率［両側 95%信頼区間］は 73.9%［51.6%, 89.8%］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。また、小児で標準的に用いられている評価指標である PUCAI スコアに基づく寛解率（78.3%）は、5-ASA 製剤の非介入観察研究における治療 1 年時点での報告値（45%）より高値であった。これより、国内の寛解期の小児 UC 患者に対し、MD-0901 の臨床的に意義のある有効性が確認された。

1.8.2.1.3 安全性

P21 試験または P22 試験において認められた比較的よく見られた副作用、重篤な副作用、治験薬の投与中止に至った副作用または注目すべき副作用は、P21 試験では薬物不耐性の 2 例、残留製品存在の 2 例およびβ－Ｎアセチルグルコサミニダーゼ増加の 1 例、P22 試験では下痢および腹痛の 1 例（同一被験者）であった。このうち成人 U33 試験（国内の軽症から中等症の活動期の UC 患者を対象とした第 III 相試験：試験番号 MD090111U33）（MD-0901 4.8 g/日群）または成人 U32 試験（国内の寛解期の UC 患者を対象とした第 III 相試験：試験番号 MD090111U32）（MD-0901 2.4 g/日群）では認められなかった副作用は、下痢および薬物

不耐性のみであった。下痢は、軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らなかったが、薬物不耐性は、2 例中 1 例が重度、重篤、他の 1 例が中等度、非重篤で、いずれも治験薬の投与中止に至った。薬物不耐性（5-ASA 不耐）は、潰瘍性大腸炎・クローン病治療指針総論[1)]で注意喚起され、リアルダ錠 1200mg に係る医薬品リスク管理計画書[2)]においても、メサラジンに対する過敏症状として「重要な潜在的リスク」に定められている事象である。5-ASA 不耐のリスクについて、P21 試験のデータおよび文献等の公開情報に基づき、小児 UC 患者に対するリスクは成人 UC 患者に対するリスクを超えるものではないと考えた。

P21 試験および P22 試験ともに、臨床検査値ならびにバイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目について、特段の懸念は認められなかった。

1.8.2.2 1200 mg 錠から 600 mg 錠への切替えにおける臨床試験成績

MD-0901 は薬物動態パラメータの個体内変動が極めて大きく、薬物動態を指標とした国内ガイドラインに基づく生物学的同等性の証明は困難であることから、寛解期 UC 患者を対象とした 1200 mg 錠から 600 mg 錠への成人切替試験を実施した。成人切替試験において、国内の寛解期の 16 歳以上の UC 患者を対象に、MD-0901 を 1 日 1 回朝食後に 2400 mg（リアルダ錠 1200mg の通常用量）、評価期 1（8 週間）では 1200 mg 錠を 2 錠、評価期 2（8 週間）では 600 mg 錠を 4 錠経口投与した結果、有効性の主要エンドポイントである評価期 1 および評価期 2 の部分 UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率は、いずれも 100%（23/23 例）であった。評価期 1 と評価期 2 の部分 UC-DAI スコアに基づく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を満たした。これより、国内の寛解期の 16 歳以上の UC 患者を対象に、1200 mg 錠を 1 日 1 回 2 錠投与したときの有効性と 600 mg 錠を 1 日 1 回 4 錠投与したときの有効性は同等と判断した。また、評価期 1（1200 mg 錠投与時）と評価期 2（600 mg 錠投与時）の安全性に特筆すべき違いは認められなかった。

1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠

MD-0901 の使用上の注意（案）および設定根拠を表 1.8.3-1 に示した。

表 1.8.3-1 MD-0901 の使用上の注意（案）および設定根拠

下線部：現行の添付文書からの変更箇所

使用上の注意（案）	設定根拠
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと） （略）	現行の添付文書からの変更なし。
7. 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 （略） 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 参照］	7.1：小児にも共通する注意であり、成人と小児で 1 日用量が異なることより、現行の添付文書から表現を変更した。 7.2：現行の添付文書からの変更なし。 7.3：P21 試験および P22 試験の用法・用量に基づき設定した。

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>
<table>
<tr><th rowspan="2">体重</th><th>活動期</th><th>寛解期</th></tr>
<tr><th>投与量（mg/日）</th><th>投与量（mg/日）</th></tr>
<tr><td>23kg 超 35kg 以下</td><td>2,400</td><td>1,200</td></tr>
<tr><td>35kg 超 50kg 以下</td><td>3,600</td><td>1,800</td></tr>
<tr><td>50kg 超</td><td>4,800</td><td>2,400</td></tr>
</table>
7.4 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。［17.1.3 参照］
</td><td>7.4：成人切替試験では 1200 mg 錠から 600 mg 錠への切替えにおいて、有効性および安全性に特段の問題はなかったが、1200 mg 錠と 600 mg 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。</td></tr>
<tr><td>8. 重要な基本的注意
（略）</td><td>現行の添付文書からの変更なし。</td></tr>
<tr><td>9. 特定の背景を有する患者に関する注意
9.1～9.6
（略）
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］
9.8
（略）</td><td>9.1～9.6：現行の添付文書からの変更なし
9.7：P21 試験および P22 試験の選択基準に基づき設定した。
9.8：現行の添付文書からの変更なし。</td></tr>
<tr><td>10. 相互作用
（略）</td><td>現行の添付文書からの変更なし。</td></tr>
<tr><td>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。
11.1 重大な副作用
（略）</td><td>現行の添付文書からの変更なし。</td></tr>
</table>

<table>
<tr><th>使用上の注意（案）</th><th>設定根拠</th></tr>
<tr><td>

11.2 その他の副作用

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

</td><td>現行の添付文書の内容に、P21 試験および P22 試験で発現した副作用を加味した。</td></tr>
<tr><td>

14. 適用上の注意

（略）

</td><td>現行の添付文書からの変更なし。</td></tr>
</table>

1.8.4 参考文献

1）潰瘍性大腸炎・クローン病治療指針総論（2024 年 3 月作成）. 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. 1-3.

2）持田製薬株式会社. リアルダ錠 1200mg に係る医薬品リスク管理計画書. 令和 6 年 1 月 19 日.