

潰瘍性大腸炎治療剤

処方箋医薬品^{注)}

リアルダ錠1200mg

LIALDA[®] 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 - 医師等の処方箋により使用すること

承認番号	22800AMX00689000
薬価収載	2016年11月
販売開始	2016年11月
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) 膵炎(頻度不明)
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、頰脈、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

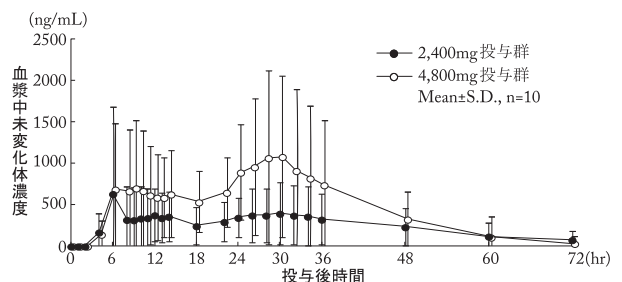
便中に錠剤が認められることがある。

【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)	C _{max} (ng/mL) ^{a)}	t _{max} (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

(1) 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⁾。

(2) 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用性が認められた。

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

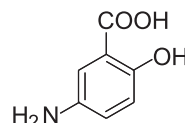
メサラジンは、活性酸素種産生の抑制^{13~17)}、活性酸素種による組織/細胞傷害の抑制^{18~20)}、ペロキシソーム増殖因子活性化受容体γ(PPAR-γ)活性化²¹⁾、核内因子κB(NF-κB)活性化の抑制^{22~24)}、アラキドン酸代謝物産生の抑制^{25, 26)}及びホスホリパーゼD活性化²⁷⁾を示し、これらの作用機序により有効性を示すと考えられている。

【有効成分に関する理化学的見聞】

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。本品はギ酸に溶けやすく、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装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】

- 1) Jentsch, H. et al. : Am J Gastroenterol. **85**(3), 331(1990)
- 2) Christensen, LA. et al. : Acta Obstet Gynecol Scand. **73**(5), 399(1994)
- 3) Klotz, U. et al. : Lancet **342**(8871), 618(1993)
- 4) Nelis, GF. : Lancet **1**(8634), 383(1989)
- 5) Ito, S. et al. : Am J Obstet Gynecol. **168**(5), 1393(1993)
- 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)
- 7) 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

【投薬期間制限医薬品に関する情報】

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第107号(平成18年3月6日付)に基づき、平成29年11月末日までは、投薬期間は1回14日分を限度とされています。

N3D

製造販売元



提携



提携

