

やくほう紙

第74号 <1月発行>
2017年(平成29年)

監修 特定非営利活動法人医薬品適正使用推進機構 理事長 鍋島 俊隆

執筆 名古屋大学医学部附属病院 薬剤部 渡邊 美菜子

リアルダ[®]錠 —潰瘍性大腸炎治療薬—

はじめに

潰瘍性大腸炎とは、大腸粘膜の炎症と血便を特徴とする原因不明の慢性炎症性疾患です。臨床所見は、下痢、血便、体重減少、腹痛などがみられます。現在でも完治させる治療法は無く、腹痛や下痢・血便などの症状がある状態(活動期)と症状が改善や消失した状態(寛解期)を生涯にわたり繰り返し(再燃)、厚生労働省は難病に指定しています。大腸粘膜の炎症は、直腸から始まり結腸内に連続的に広がります。病変部位が直腸に限られる直腸炎型、直腸～下行結腸までの左側大腸炎型、直腸～上行結腸までの全大腸炎型の3つに分けられます¹⁾²⁾。

薬物治療の目的は大腸粘膜の異常な炎症の広がりを抑え、症状をコントロールすることです。しかし、重症の場合や薬物治療が効かない場合は手術が必要となります。薬物治療のうち、5-アミノサリチル酸(5-ASA)製剤は、軽症から中等症の潰瘍性大腸炎に有効で、再燃を予防するために寛解維持療法でも長期にわたって服用されます³⁾。

しかし、寛解期に長期にわたって服薬遵守し続けることは難しくなりますが、5-ASA経口製剤を処方指示どおり服用し続けることができる(服薬遵守：総投薬量80%以上の実服用量)患者と続けることができない(服薬非遵守：総投薬量80%未満の実服用量)患者を比較すると、服薬遵守の患者が寛解期をより長く維持できていたことがわかっています⁴⁾。このように服薬遵守の重要性が認識され服薬の遵守の割合は1日の服薬回数が少ないほど高くなることが報告されており、1日1回経口投与の5-ASA製剤が、すでに海外で承認・販売され、服薬遵守に対して大きく貢献しています⁵⁾。本邦では、寛解維持療法に時間依存型メサラジン放出調節製剤が使われており、必要に応じて1日1回経口

投与が認められています⁶⁾が、活動期から寛解期を通じて同様の投与方法が可能な5-ASA経口製剤はありません。そのため、本邦でも海外と同様に使用できる5-ASA経口製剤の承認が待ち望まれていました。

潰瘍性大腸炎

疫学：国内の患者数は年々増加し、現在では170,781人(平成26年度の特定疾患医療受給者証所持者数)です。発症年齢のピークは男性で20～24歳、女性では25～29歳にみられますが、若年者から高齢者まで発症します。男女比は1：1で差はありません。病因は明らかになっていませんが、遺伝的要因と食生活などの環境要因が複雑に絡み合い、腸管局所での過剰な免疫反応を引き起し、発病する可能性が考えられています⁷⁾。

治療：潰瘍性大腸炎の治療は、重症度や病変部位、QOL(Quality of Life：生活の質)などを考慮して選択されます。活動期には寛解導入治療を行い、導入後は寛解維持治療を長期にわたり継続します。軽症～中等症の寛解導入や維持治療には、5-ASA製剤の経口剤(一般名：メサラジン、サラゾスルファピリジン)とステロイドの局所製剤(坐剤、注腸剤)が使用されます。5-ASA製剤は腸粘膜に直接作用して炎症を抑えるため⁸⁾、治療効果は5-ASAの大腸粘膜中濃度と相関すると報告されています⁹⁾。病変部位が広範囲な場合や治療を強化する場合は、経口製剤と局所製剤を併用します。症状が改善しないもしくは重症の場合、ステロイドの経口剤や点滴剤を上記治療に加えて使用します。ステロイドは十分な量^{注1)}を使用し効果が得られれば、漸減し、中止します。ステロイドの漸減や中止の際に再燃した場合(ステロイド依存例)は、免疫抑制剤(一般名：アザチオプリン)を使用します。ステロイドの明らかな効果が無い場合(ステロイド抵抗例)は、血球成分除去療法や抗TNF- α 抗体製剤(一般名：インフリキシマブ、アダリムマブ)、免疫抑制剤(一般名：タクロリムス)のいずれかの治療法を行います。寛解維持療法では、5-ASA製

剤の経口剤または局所製剤の単独または併用治療を長期にわたり継続します。ステロイド抵抗例や依存例などの難治例では原則として免疫抑制剤や抗TNF- α 抗体製剤による治療を継続します³⁾。

注1) 軽症～中等症：プレドニゾロン経口30～40mg/日を1～2週間
重症：40～80mg/日(1～1.5mg/kgを目安とし最大80mg/日)を1～2週間

リアルダ[®]錠

リアルダ[®]錠(一般名：メサラジン)は、1日服薬回数が多いことに起因する服薬非遵守を改善するために開発された薬剤です。活動期から寛解期を通じて潰瘍性大腸炎(重症を除く)に対し、1日1回経口投与の5-ASA製剤として2016年11月に薬価基準収載されました。特徴は、1日1回の服用回数でメサラジンを大腸に到達できるようpH応答性コーティングとマルチマトリックステクノロジー(MMX)というDrug Delivery System(DDS：薬物送達システム)を用いた放出制御製剤です。メサラジンは経口投与すると大部分が小腸で吸収されてしまうため、効率的に大腸へ送達する工夫が必要です。そのため、リアルダ[®]錠は、消化管内

のpH変化を利用したコーティングや腸液の侵入速度を制御するMMX基剤をメサラジンに分散させることでメサラジンの効果を大腸内で継続的に発揮できるよう工夫されています(図1)。リアルダ[®]錠は、持田製薬株式会社から2016年11月28日に発売されました¹⁰⁾。

作用機序：メサラジンは、活性酸素種産生の抑制や組織・細胞傷害の抑制、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ (PPAR- γ)活性化、核内因子 κ B(NF- κ B)活性化の抑制、アラキドン酸代謝物産生の抑制、ホスホリパーゼD活性化を示し、抗炎症作用を示すと考えられています¹⁰⁾(図2)。

用法用量：1錠あたりメサラジン1,200mgを含有しています。通常、成人に、1日1回2,400mg(2錠)を、活動期では1日1回4,800mg(4錠)を食後経口投与します¹¹⁾。

臨床成績：①軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象にpH依存型メサラジン放出調節剤3600mg/日(1日3回9錠)に対するリアルダ[®]錠4800mg/日(1日1回4錠)の非劣性を検証することを目的とした国内第Ⅲ相臨床試験。

この臨床試験は、軽症～中等症で疾患活動指数であるUC-DAI^{注2)}スコア3～8の活動期患者を対象としています。適合患者を無作為にリアルダ[®]錠群、pH依存型メサラジン放出調節剤群(以下、対照群)に割り付け、8週間経口投与し、UC-DAIスコアの変化量(投与終了時と投与開始時の差)と寛解率^{注3)}の評価を行いました。

UC-DAIスコアの変化(平均値)量は、対照群(n=129)の-1.8[95%信頼区間：-2.3～-1.4]に対し、リアルダ[®]錠群(n=134)では-2.6[95%信頼区間：-3.0～-2.1]でした。リアルダ[®]錠群と対照群のUC-DAIスコア変化量の平均値の差は-0.7[95%信頼区間：-1.3～-0.1]で、95%信頼区間の上限が非劣性限界値1.1を下回っていたことからpH依存型メサラジン放出調節剤に対するリアルダ[®]錠の「非劣性」が認められました。寛解率は、対照群の30.5%[95%信頼区間：22.8～39.2]に対し、リアルダ[®]錠群の43.4%[95%信頼区間：34.9～52.1]で、顕著に高値でした(群間差：12.8%[95%信頼区間：1.4～24.3])¹⁰⁾¹¹⁾(図3)。

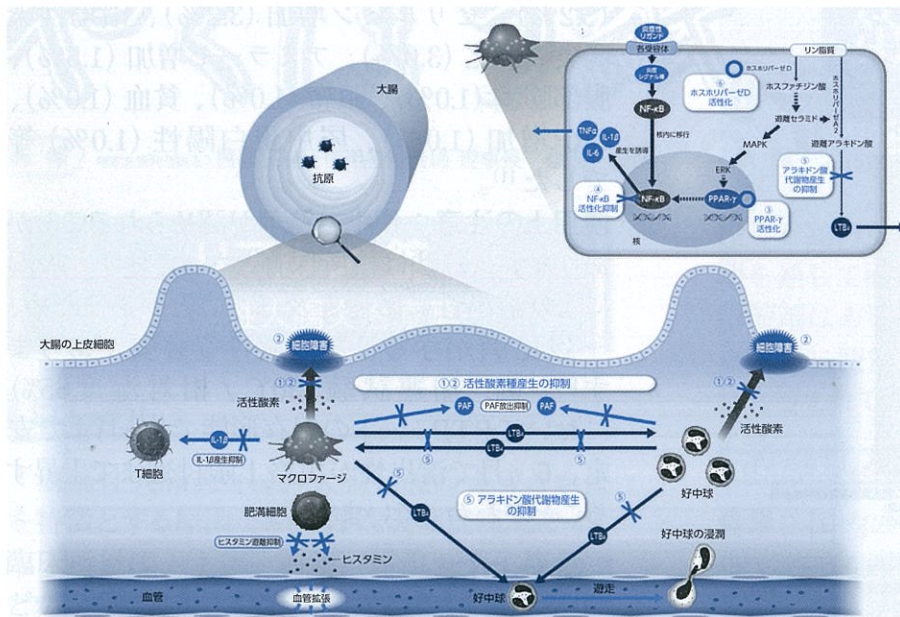
②寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象に時間依存型メサラジン放出調節剤2250mg/日



図1 リアルダ[®]錠の製剤学的特徴

リアルダ[®]錠は1日1回の服用回数でメサラジンを大腸に到達できるように1) pH応答性コーティング、2) マルチマトリックステクノロジー(MMX)というDrug Delivery System(DDS：薬物送達システム)を用いた放出制御製剤である。

10)より引用



- リアルダ®錠の有効成分であるメサラジンは、
- ① 活性酸素種産生の抑制
 - ② 活性酸素種による組織/細胞傷害の抑制
 - ③ ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ (PPAR-γ) 活性化
 - ④ 核内因子κB (NF-κB) 活性化の抑制
 - ⑤ アラキドン酸代謝物産生の抑制
 - ⑥ ホスホリパーゼD活性化
- 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。

○/— : メサラジンの作用点
 活性化 抑制
 — : 酵素による代謝作用
 → : 促進的に作用
 - - - : 抑制的に作用

ERK: 細胞外シグナル調節キナーゼ
 IL: インターロイキン LT: ロイコトリエン
 MAPK: 分裂促進因子活性化タンパク質キナーゼ
 PAF: 血小板活性化因子 TNF: 腫瘍壊死因子

【図監修】 北里大学 北里研究所病院 炎症性腸疾患先進治療センター長 / 北里大学大学院医療系研究科 炎症性腸疾患臨床研究講座 特任教授 日比 紀文

図2 リアルダ®錠の作用機序

10)より引用改変

(1日3回9錠)に対するリアルダ®錠2400mg/日(1日1回2錠)の非劣性を検証することを目的とした国内第Ⅲ相臨床試験。

この臨床試験は、寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象としています。適合患者を無作為にリアルダ®錠群、時間依存型メサラジン放出調節剤群(以下、対照群)に割り付け、48週間経口投与し、血便の非発現率と再燃率^{注4)}の評価を行いました。血便の非発現率は、対照群(n=100)の78.0% [95%信頼区間: 68.6~85.7]に対し、リアルダ®錠群(n=99)は84.8% [95%信頼区間: 76.2~91.3]でした。リアルダ®錠群と対照群の血便の非発現率の差は6.8% [95%信頼区間: -3.9~17.6%]であり、95%信頼区間の下限が非劣性限界値-10%を上回っていたことから、時間依存型メサラジン放出調節剤に対するリアルダ®錠の「非劣性」が認められました。投与期終了時の再燃率は、リアルダ®錠群が13.1% [95%信頼区間: 7.2~21.4]、対照群が18.0% [95%信頼区間: 11.0~26.9]で、再燃率の差は-4.9% [95%信頼区間: -14.9~5.2]でした¹⁰⁾(図4)。

注2) 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)。
 注3) 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。寛解となった症例数の割合として算出。

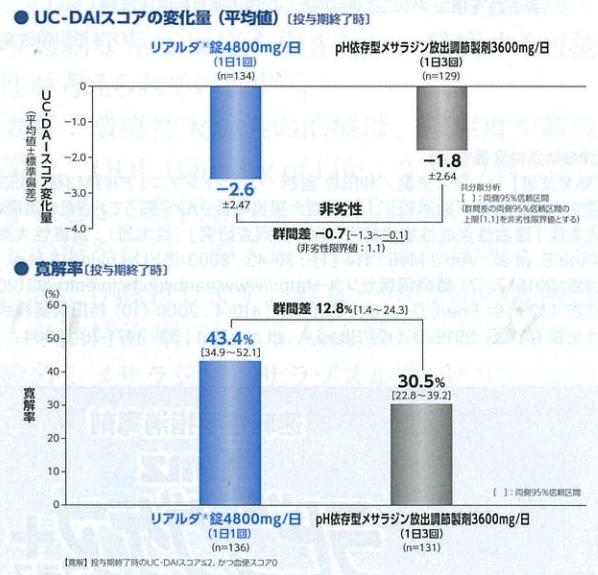


図3 軽症~中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象としたリアルダ®錠臨床成績

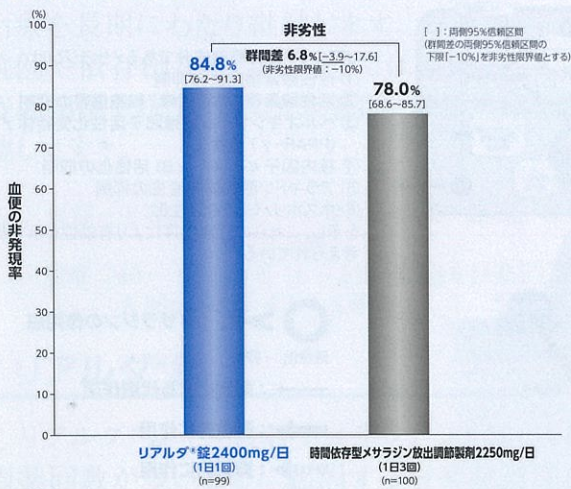
pH依存型メサラジン放出調節剤3600mg/日(1日3回9錠)に対するリアルダ®錠4800mg/日(1日1回4錠)の非劣性を検証することを目的とした国内第Ⅲ相臨床試験。

10)より引用改変

注4) 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。再燃となった症例数の割合として算出。

副作用: 国内臨床試験における副作用は、安全性解析対象406例中97例(23.9%)に認められました。主な副作用は尿中N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ(NAG)増加

● 血便の非発現率 (投与期終了時)



● 再燃率 (投与期終了時, PPS)

	リアルダ®錠2400mg/日 (1日1回) (n=99)	時間依存型メサラジン放出調節剤2250mg/日 (1日3回) (n=100)
再燃率 [両側95%信頼区間]	13.1% [7.2-21.4]	18.0% [11.0-26.9]
群間差 [両側95%信頼区間]	-4.9% [-14.9-5.2]	

図4 寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象としたリアルダ®錠臨床成績

時間依存型メサラジン放出調節剤2250mg/日(1日3回9錠) に対するリアルダ®錠2400mg/日(1日1回2錠) の非劣性を検証することを目的とした国内第Ⅲ相臨床試験

10)より引用改変

(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%) 等でした¹¹⁾。

使用上の注意：便中に錠剤が認められることがあります。貯法は冷所保存となっており、吸湿により溶出性に影響を及ぼすことがあるため、一包化調剤することは避ける必要があります¹¹⁾。尚、加速試験 (30℃ / 相対湿度65%) においてPTPシートの保存形態で3ヵ月まで安定、6ヵ月で溶出性が規格上限付近まで上昇することがわかっています¹⁰⁾。

■ 終わりに

リアルダ®錠は、MMXという新規DDSを用いることで、活動期・寛解期を通じて既存の5-ASA経口製剤に比べて少ない錠数で1日1回経口投与することが可能となりました。潰瘍性大腸炎患者は再燃・重症化するとQOLにも著しく影響し、入院費など様々な医療費がかかります¹²⁾。再燃予防する上で服薬遵守はとても重要で、本剤はその一助になることが期待されます。

[詳細は添付文書参照]

【参考文献】(1) 高久史磨 / 和田攻 監訳：ワシントンマニュアル第13版：653 (2) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班)：「潰瘍性大腸炎の皆さんへ 知っておきたい治療に必要な基礎知識」第2版 2015. 3. (3) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(鈴木班)：潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針 平成26年度 改訂版(平成27年3月31日)2015. 7. (4) Kane S. et al. : Am J Med ; 114 [1] : 39-43, 2003 (5) Lachaine J. et al. : BMC Gastroenterol. ; 13 : 23, 2013 (6) 杏林製薬株式会社：ペンタサ®錠添付文書(第21版)2015. 7. (7) 難病情報センターhttp://www.nanbyou.or.jp/entry/62(2016年10月閲覧) (8) 高折修二ほか監訳：グッドマンギルマン薬理書第10版(廣川書店)下巻1327-1328 (9) Frieri, G. et al. ; Gut ; 47 : 410-4, 2000 (10) 持田製薬株式会社：リアルダ®錠総合製品情報概要 2016. 10. (11) 持田製薬株式会社：リアルダ®錠添付文書(第1版) 2016. 9. (12) Bassi A. et al. ; Gut ; 53 : 1471-78, 2004

速乾性手指消毒剤

Kenz

ラビングケア⁺
プラス

Rubbingcare plus

ゲル状速乾性手指消毒剤

Kenz

ジェルケア⁺
プラス

gelcare plus

指定医薬部外品

手に
すり込むだけの
簡単消毒

ノンエンベロープウイルスなどの
アルコール抵抗性ウイルスにも
効果的な手指消毒剤です！

発売元
株式会社 スズケン

製造販売元
健栄製薬株式会社

ケント事業部
〒461-8701 名古屋市東区東片端町8番地
TEL.052(950)6325 FAX.052(962)7440

〒541-0044 大阪市中央区伏見町2丁目5番8号
TEL.06(6231)5626 FAX.06(6204)0750

火気厳禁