

衛研発 第 3252 号

平成 14 年 8 月 13 日

厚生労働省医薬局長

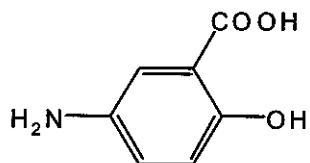
国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品等に係る医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

[販売名] ペンタサ注腸 1g
[一般名] メサラジン
[申請者] 日清キョーリン製薬株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 8 月 31 日
[申請区分] 1-(3) 新投与経路医薬品
[化学構造式]



分子量： 153.14

構造式： $C_7H_7NO_3$

化学名： (日本名) 5-アミノサリチル酸

(英名) 5-aminosalicylic acid

[特記事項] 特になし

[審査担当部] 審査第一部

審査結果

平成 14 年 8 月 13 日作成

[販売名] ペンタサ注腸 1g
[一般名] メサラジン
[申請者] 日清キョーリン製薬株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 8 月 31 日

[審査結果]

平成 11 年 2 月 1 日付、医薬審第 104 号「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」の通知を利用した申請であり、提出された資料を審査した結果、本申請が本通知の趣旨に合致しており、国際的な成書並びに国際的に評価された学術論文誌に掲載された大規模臨床試験の結果等は、本効能・効果並びに用法・用量の根拠足りうることが確認された。

<総合評価>

医薬品医療機器審査センターにおける審査の結果、以下の効能・効果に関連する使用上の注意を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量のもとで承認して差し支えないと判断する。

【効能・効果】

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

脾彎曲部より口側の炎症には効果が期待できない（【薬物動態】の項参照）

【用法・用量】

通常、成人には 1 日 1 個（メサラジンとして 1g）を、直腸内注入する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

平成 14 年 7 月 11 日

審査報告(1)

1. 申請品目

[販売名]	ペンタサ注腸 1g
[一般名]	メサラジン
[申請者]	日清キョーリン製薬株式会社
[申請年月日]	平成 13 年 8 月 31 日
[剤型・含量]	1 容器 (100mL) 中、メサラジンとして 1g を含有する注腸剤
[申請時効能・効果]	潰瘍性大腸炎 (重症を除く)
[申請時用法・用量]	通常、成人は 1 日 1 個 (メサラジンとして 1g) を、直腸内注入する。なお、年齢、症状により適宜増減する。
[特記事項]	なし

イ. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯に関する資料

本剤の有効成分メサラジン (化学名: 5-アミノサリチル酸) は潰瘍性大腸炎の治療薬として、海外においては経口剤及び注腸剤が広く使用されてきているが、本邦においては 1996 年 (平成 8 年) 4 月 16 日に経口剤であるペンタサ錠 250 のみが承認されている。このため本邦の医療現場では、メサラジンの局所投与が必要と医師により判断された際には、市販の試薬又はペンタサ錠 250 をすり潰したものを水や緩衝液に溶解して院内調剤されており、成書 (日本病院薬剤師会編、アミノサリチル酸注腸液、病院薬局製剤、第 4 版、東京: 薬事日報社、1997; 152-153) にも調剤法が掲載されている。この現状に対し、メサラジン注腸用製剤の潰瘍性大腸炎に対する承認と保険適応についての要望書が、2000 年 (平成 12 年) 10 月に日本消化器病学会から厚生労働省に提出されている。

以上の経緯より、ペンタサ錠 250 の製造承認を有している申請者は、

開発の本剤を、平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号・医薬審第 104 号 厚生省健康政策局研究開発振興課長・医薬安全局審査管理課長通知に基づき、医学薬学上公知であるものとして、新たに臨床試験を実施することなく輸入承認申請を行った。本剤は、遠位病変を持つ潰瘍性大腸炎を効能・効果として、1986 年にデンマークで承認された後欧州等 22 カ国で市販されており、この他に米国では別の製造者によるメサラジン 2g/30mL 及び 4g/60mL 注腸製剤 が同様の効能で市販されているなど、他社製品も市販されている。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

本剤はメサラジンの水性懸濁液である。メサラジンは溶液状態では酸素の存在で加速度的に自動酸化が進行するため、溶解度が低い pH (pH) に調節することでメサラジンの大部分を結晶として保持し、さらに、抗酸化剤として

を添加して、1 回使い切りのポリエチレン容器に充填 (一次包装) したものを窒素充填したアルミホイルバッグで包装 (二次包装) することにより、酸素の影響を極力除去し、メサラジンの安定化が図られている。

メサラジンの物理的・化学的性質についてはペンタサ錠 250 申請時に検討されているため、医薬品医療機器審査センター (以下、審査センター) は、本申請に当たって、注腸剤の性質、規格及び試験方法並びに安定性を中心に説明を求め、申請者からは追加試験の結果が提出されると共に資料が整備された。

メサラジン水性懸濁液の性質について、溶解度の温度依存性並びに懸濁状態に対する温度及び凍結の影響が検討されている。5~40℃におけるメサラジンの水及び注腸剤溶液に対する溶解度の検討結果から、製剤中では 5、25 及び 40℃においてそれぞれメサラジンの

%が溶液として、残りは懸濁粒子として存在しているとしている。懸濁粒子の分散性については、凍結融解 (3 回)、冷蔵、室温、高温 (40℃) で 14 日間保存したときの影響について検討され、再分散性及び沈降性について、いずれも試験開始時と比較して変化は認められなかったとしている。また、懸濁粒子の粒度分布については、加速試験終了時 (40℃、75%RH、6 カ月) 及び凍結融解を 3 回繰り返した試料において、%累積量の粒度は開始時 μm に対してそれぞれ 及び μm 、ヒストグラムにもほとんど変化は認められていないとしている。粉末 X 線回折より、懸濁粒子は結晶であり、上記保存品でも結晶形に変化がないことが確認されたとしている。さらに、試験液に水を用いて溶出試験を実施したところ、いずれの保存試料中の懸濁粒子も速やかに溶解し、これらの保存条件で溶出に変化が生じないことが確認されたとしている。

メサラジンは溶液状態では酸化されやすく速やかに有色分解物を生じるが、分解生成物は固体状態で得られるものと同様であることをペンタサ錠 250 申請時に報告しており、分解は液性 (アルカリ性で分解しやすい)、酸化条件、金属イオン (銅・鉄・ニッケルについて確認) の影響を受けることが確認されたとしている。

審査センターは、本剤の規格及び試験方法について、申請時に設定されたものに加えて本剤の特性を踏まえて更に整備を求め、性状、確認試験 (紫外可視吸収スペクトル、赤外吸収スペクトル)、pH、純度試験 (色、類縁物質) 含量均一性試験、微生物限度、抗酸化剤含量、懸濁液の特性、平均容量、定量法

(HPLC) が設定された。審査センターは、抗酸化剤の規格値の妥当性について、並びに本剤が固体を含む液剤であることから溶出試験を設定することの必要性について、申請者に照会している。

ハ. 安定性に関する資料

本剤の二次包装品について、長期保存試験（25℃、60%RH、36 カ月）、加速試験（40℃、75%RH、6 カ月）、苛酷試験（温度 [60℃、2 カ月]）が、一次包装品については、苛酷試験（光 [120 万 Lux・hr]）が実施されている。

長期保存試験及び加速試験において、経時に従い類縁物質のわずかな増加が及び抗酸化剤である 含量の減少が認められた以外、変化は認められなかった。苛酷試験において、高温（60℃）では着色、pH の低下、含量の低下及び類縁物質の増加が認められたが、2 カ月保存時点で熱による膨張のためアルミバッグのシール部分の破損が確認されており、2 次包装の破損の影響でメサラジンの酸化が進行したものと推定されている。また、一次包装品に対する光照射でも同様に着色、pH の低下、含量の低下、類縁物質の増加が認められた。

以上より、申請者は本剤の二次包装品は室温で 3 年間安定であるとしている。審査センターは、本剤の有効期間について、申請者の判断を了承した。

また、安定性試験の結果より、本剤の安定性確保には二次包装が必須であり、二次包装を開封した状態での安定性は保証できないことから、申請者に対して医療機関及び患者に情報提供するよう求め、申請者は、添付文書及び患者向け説明文書に「アルミ袋から取り出したものは保存することができない」旨を明記すると回答した。審査センターは回答を了承した。

ニ. 毒性に関する資料

本剤の毒性に関しては、ペンタサ錠 250 の申請時に提出した、急性毒性試験、亜急性毒性試験、慢性毒性試験、生殖・発生毒性試験、抗原性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験及び代謝物（アセチル体）の急性毒性試験に関する資料が、参考資料として提出されている。今回、新たに提出された試験はウサギ直腸粘膜刺激性試験のみである。

(1) ウサギ直腸粘膜刺激性試験の成績

直腸粘膜刺激性については以下の 3 試験が行われている。メサラジンを白色ワセリンに混入し軟膏としたものを用いた 4 週間直腸内投与試験（50mg/kg 及び 100mg/kg）、同ワセリン混合軟膏を 4 週間直腸内投与後 4 週間休薬し直腸粘膜の回復性を見る回復性試験（100mg/kg）、並びにメサラジン注腸剤の 4 週間直腸内投与試験（1%懸濁液（80mg/kg）及び 4%懸濁液（320mg/kg））である。ワセリン混合軟膏 4 週間直腸内投与試験では、肉眼及び実体顕微鏡下の観察で直腸粘膜に異常は認められなかったが、病理組織学的検査では 50mg/kg 及び 100mg/kg 投与群のいずれにも 5 例中 3 例に表面上皮の変性や腸腺上皮の扁平化が認められている。回復性試験において 4 週間の休薬後にこれらの変化は認められなかったことから、反復投与により生じた変化は回復することが確認されている。なお、軟膏剤 100mg/kg 用量は、臨床用量（1g/日/人）の約 5 倍に相当する。また、メサラジン注腸

剤投与試験では直腸粘膜に異常は認められなかったが、320mg/kg 投与群で腎重量の有意な低値が認められた。なお、320mg/kg は臨床用量の約 16 倍であり、投与可能な最大液量 (8mL/kg) である。

(2) 直腸粘膜刺激性試験において認められた直腸上皮の変性について

審査センターは、軟膏投与で認められた直腸上皮の変性と潰瘍性大腸炎患者への影響について申請者の見解を求めた。これに対し申請者は以下のように回答した。軟膏投与により直腸上皮に認められた変性は表面上皮細胞の変化であり、高さの低下、細胞質の空胞化、核の腫大などであったが、いずれの変化も肉眼では観察されず極めて軽微な変化であった。また、腸腺上皮の扁平化が認められた動物は 50mg/kg 投与群の 5 例中 1 例だけであり、この 1 例も含めいずれの病変部においても細胞増殖活性の増加やアポトーシス様の所見などは認められなかった。4 週間休薬後にはこれらの変化は認められなかったこと、変化の発現頻度や程度に用量相関もなく回復性のある偶発的変化であること、さらにはペンタサ錠 250 申請時の各種毒性試験では本変化は認められていないことから、ヒトにおいてこれら病変が発生する可能性は低いと考えられる、と回答した。審査センターは以上の回答を了承した。

審査センターは、メサラジン注腸剤投与でメサラジンの標的臓器である腎の重量が低値を示したことについて説明を求めた。申請者は、メサラジン 320mg/kg 投与群で腎臓の実重量の低値が認められたが相対重量では有意な低値ではなく、病理組織学的には変化が認められなかったこと、またメサラジンによる腎毒性は腎乳頭壊死等の変化で重量の増加を伴うことが確認されていることから、腎重量の低値についてメサラジンの毒性とする意義は低いと考える、と回答した。審査センターはこの回答を了承した。

(3) 併用投与時に予期される毒性について

審査センターは、申請者が、直腸投与時には経口投与時より血中濃度が低く吸収性が低いことがラット及びサルの実験より示唆されたとして直腸粘膜刺激試験のみ実施したことの妥当性について、本剤が経口剤と併用投与された場合の全身性及び局所の毒性発現の可能性を含めて見解を求めた。これに対して、申請者は以下のように回答した。

潰瘍性大腸炎患者に 4g/60mL 注腸剤を 1 週間反復注腸投与した場合の血漿中未変化体及びアセチル体の C_{max} は、それぞれ 1.062 及び 1.915 $\mu\text{g/mL}$ と報告されている (Almer S. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26: 327-335)。また、潰瘍性大腸炎患者に 4g/100mL 注腸剤を単回投与した場合の血漿中総メサラジン濃度は 7 $\mu\text{g/mL}$ を超えず、その時の血漿中未変化体及びアセチル体の上限はそれぞれ 1.0 及び 3.0 $\mu\text{g/mL}$ を超えないことが報告されている (Campieri M. *Gut* 1985; 26: 400-405)。さらに、健常人にメサラジン錠 3g を 7 日間反復経口投与した場合の C_{max} は、未変化体及びアセチル体でそれぞれ 2.21 及び 4.58 $\mu\text{g/mL}$ である (ペンタサ錠 250 申請時資料)。これらの成績から 4g/100mL 注腸剤と経口剤 3g を

併用したときの未変化体及びアセチル体の血漿中最高濃度は、概略で5及び9 μ g/mL以下と推定される。ラット13週、サル13週及びサル52週反復経口投与試験における無毒性量での未変化体及びアセチル体の血漿中濃度が33.77~50.07 μ g/mL及び22.54~26.62 μ g/mLであり推定血漿中濃度はこれを超えることがないことを考慮すると、注腸剤と経口剤が臨床で併用投与されたとしても全身曝露による毒性が発現する可能性は低いと考える。また、併用時の粘膜刺激性については、メサラジン注腸剤の米国における大規模用量比較試験（参考資料ト-4）において4g/100mLまでの安全性が確認され、かつ海外では4g製剤が市販されており、粘膜刺激性に関する副作用の報告もない。本邦においてもメサラジン4及び8gを院内調剤で注腸投与した患者20例に副作用は認められなかったとする報告（参考資料イー-6）もある。メサラジン経口投与における一日あたりの承認最大投与量2.25gを4g注腸剤と併用した場合を考えると直腸内に6.25g投与された量になり、前述のウサギによる試験により安全性が確認された量（注腸剤を反復投与した時の無毒性量は>320mg/kg/day）を下回るようになるため、併用投与において粘膜刺激性が発現、増強する可能性は低いと考える。さらにメサラジンの4g/60mL注腸剤と2.4g経口剤の併用群をそれぞれの単独投与群と比較した6週間投与の臨床試験（参考資料ト-15）において、有害事象及びその発生頻度について併用群にのみ特に問題とされたものはない、と回答した。

審査センターは、申請された用量が注腸剤1g/100mLであること、すでに海外では4g注腸剤が使用されていること、薬物動態試験結果等から安全性が確認された血漿中濃度を超えないことが推測されることなどから、併用により新たな毒性が生じる可能性は低いと判断し回答を了承した。

以上より、審査センターは、本剤の臨床適応により直腸粘膜及び全身における組織学的な変化等の副作用が発現する可能性は低いと考えるが、粘膜刺激性については臨床試験において被験者の自覚症状をよく観察する必要があると考える。その他、毒性学的に特段問題となる点はないと判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

本申請は注腸剤の新投与経路であり、メサラジンの経口投与による有効性及び一般薬理試験については、既承認申請時に評価資料として添付されていることから、経直腸投与による有効性について、酢酸誘発大腸炎モデル及び2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid (TNBS) 誘発大腸炎モデルにより検討されている。なお、メサラジンはカルボキシメチルセルロース(CMC)水溶液に懸濁して投与された。

酢酸誘発大腸炎モデルラットにおいて、メサラジン懸濁液3mL/kg (2.08mg/mL、4.17mg/mL、8.33mg/mL)を、モデル作製当日を含めて1日2回5日間大腸内に投与したところ、メサラジン群は対照群(1.2%CMC水溶液投与群)と比較して有意に潰瘍面積を抑制したとされている。

TNBS 誘発大腸炎モデルラットにおいて、メサラジン懸濁液3mL/kg (2.08mg/mL、

4.17mg/mL、8.33mg/mL) を、モデル作製当日を含めて1日2回6日間大腸内に投与し、投与終了の翌日に摘出した大腸について Zingarelli のスコア (Zingarelli B. et al. *Agents Actions* 1993; 39: 150-156) を参考に Morris のスコア (Morris G.P. et al. *Gastroenterology* 1989; 96: 795-803) を改変した判断基準に従って肉眼的に障害をスコア化したところ、メサラジン投与群 8.33mg/mL(25.0mg/kg)は対照群 (2%CMC 水溶液投与群) と比較して有意に障害を抑制したとされている。

以上の試験結果より、申請者は、メサラジンは経直腸投与においても有効性を持つことが示唆されたとし、さらに本申請製剤の薬液濃度である 1% (10mg/mL) は、両モデルで対照群と有意な差が認められた 8.33mg/mL と近似しており、メサラジンの作用発現濃度 (IC₅₀ 値: 0.7~44.9 μmol/L (0.1~6.9 μg/mL)、ペンタサ錠 250 申請時資料) をも満たしていることから、本剤の有効性が期待できるとした。

審査センターは、上記モデル評価系において、本剤の効果とメサラジンの経口投与及びステロイドの経直腸投与での効果とを比較考察するよう求めた。申請者は、メサラジンの経口投与ではこれらの同一のモデルで評価した資料はないが、ステロイド経直腸投与については、酢酸誘発潰瘍性大腸炎モデルにおけるリン酸プレドニゾンナトリウムの作用について報告されている (小島 他. 日薬理誌 2001; 118: 123-130) とした。小島らによると、リン酸プレドニゾンナトリウム (0.05、0.15、0.5mg/mL、リン酸プレドニゾン換算で各々0.1、0.3、1.0mg/kg) を1日1回5日間経直腸投与した試験では対照群と比較して有意な潰瘍面積の抑制作用が認められているが、このときの潰瘍面積の抑制率 (対照群の潰瘍面積を 100%としたときの抑制率) は、リン酸プレドニゾン (0.15mg/mL) で 84%であったことから、メサラジン (8.33 mg/mL) での抑制率 76%と比較して両者はほぼ等しい有効性を示すと考察した。審査センターはこの回答を了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本申請では、新たに経直腸投与時の薬物動態について検討されている。

メサラジンは腸管内の炎症部位局所で効果を発揮することから、吸収は少ない方が腸管内に薬物が滞留し、効果発現には有利であり、吸収されたメサラジンは不活性体のアセチル体に代謝され、主に尿中に排泄されることから、尿中への排泄率は消化管からの吸収性の指標となるとしている。

(1) 動物における成績

ラット及びサルにおける経直腸投与時の薬物動態について、以下の試験成績が提出されている。

ラットに [14C]メサラジンを 50mg/kg 経直腸投与したとき、血漿中総放射能の C_{max} (7.22 μg eq./mL) 及び AUC_{0-∞} (19.7 μg eq.·hr/mL) は経口投与時の血液中総放射能の C_{max} (18.07 μg eq./mL) 及び AUC₀₋₇₂ (39.0 μg eq.·hr/mL) の 40%及び

51%と低く、経直腸投与の方が吸収性は低いとされた。経直腸投与では血漿中濃度、経口投与では血中濃度と異なっているが、 $[^{14}\text{C}]$ メサラジン投与後のラットにおける血球移行率は投与後 8 時間までで 9.4%以下と低いことより（ペンタサ錠 250 申請時資料）、経口投与時の血漿中濃度は更に高い値を示すと推定されている。

サルに $[^{14}\text{C}]$ メサラジンとして 20mg/kg 経直腸投与したときの血漿中未変化体の C_{\max} 、 T_{\max} 及び AUC_{0-24} は、それぞれ $1.205 \mu\text{g/mL}$ 、1.7 時間及び $3.558 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、代謝物であるアセチル体ではそれぞれ $0.980 \mu\text{g/mL}$ 、2.7 時間及び $3.761 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。一方、サルにメサラジンを経口投与したときの血漿中未変化体の C_{\max} 、 T_{\max} 及び AUC_{0-24} は、それぞれ $1.149 \mu\text{g/mL}$ 、2.5 時間及び $4.489 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であり、アセチル体ではそれぞれ $1.359 \mu\text{g/mL}$ 、3.3 時間及び $12.334 \mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ であった。この結果、経直腸投与時には、未変化体の血漿中濃度は経口投与時と同様の推移を示し各薬物動態的パラメーター間に有意差は認められなかったが、アセチル体の AUC は経口投与時の約 30%であり有意に低下した。これは、経直腸投与では初回通過効果回避による代謝能の低下のため、未変化体に対するアセチル体の血漿中濃度が経口投与と比較して低下したためであると申請者は推定している。

ラットに $[^{14}\text{C}]$ メサラジンを経直腸投与及び経口投与したときの尿糞中排泄率について、経直腸投与したときの 120 時間までの尿及び糞中への放射能の累積排泄率はそれぞれ 21.8%及び 49.0%であり（注：投与量の 25.2%は肛門閉塞栓に付着）、経口投与時ではそれぞれ 60.0%及び 37.8%であった。経直腸投与時の尿中排泄率は経口投与時の約 36%であったことより、経直腸投与では、経口投与時よりも吸収が低下することが示唆されたとしている。

(2) ヒトにおける成績

海外（デンマーク、イギリス）でのメサラジン注腸剤の単回投与試験及び反復投与試験成績が参考資料として提出されている。

潰瘍性大腸炎患者 9 名に酸性液性（pH4.8）及び 10 名に中性液性（pH7.4）の 1g/100mL メサラジン注腸剤を単回経直腸投与した試験（参考資料ト-1）では、未変化体及びアセチル体は投与後 3 時間で C_{\max} に達し、酸性液剤において 0.35 及び $0.55 \mu\text{g/mL}$ 、中性製剤では 1.18 及び $1.17 \mu\text{g/mL}$ であり、酸性製剤では中性製剤に比べて有意に血漿中濃度が低くなることを確認された。なお、この試験において投与後 48 時間まで尿中に未変化体は観察されず、アセチル体は酸性製剤において投与量の中央値は 35%（範囲：20-79%）及び中性製剤において同じく 21%（範囲：10-65%）が排泄された。糞中へは、それぞれ酸性製剤で投与量の 26%及び 2%、中性製剤で 44%及び 3%が排泄された。なお、両群に有意差は認められていないものの、血漿中濃度の低い酸性製剤の方が尿中排泄率が高いことについて、申請者は個別症例の詳細が不明であるため原因は不明であるとしている。

潰瘍性大腸炎の患者 16 名（投与開始 2 日目に 2 名が疾患の悪化等により脱落）に酸性液

性 (pH4.8) の 1g/100mL メサラジン注腸剤を 10 日間経直腸投与した試験 (参考資料ト-1) では、未変化体及びアセチル体は投与 9 日目の投与後 3 時間に最高血漿中濃度を示し、 C_{max} は 0.29 $\mu\text{g/mL}$ 及び 0.71 $\mu\text{g/mL}$ であった。投与後 24 時間までに糞便中に未変化体は投与量の 40%、アセチル体は 3%が排泄された。尿中に未変化体は観察されず、アセチル体は 13%排泄された。単回投与と比較して、反復投与では 24 時間までの尿中へのアセチル体の排泄率は低下したが、血漿中未変化体及びアセチル体の濃度に差はなかった。

健康成人 18 名にメサラジン注腸剤 1g/100mL を 1 日 1 回 7 日間投与した試験 (参考資料へ-4) では、投与 7 日目の未変化体及びアセチル体の血漿中濃度について、 C_{max} は 0.709 及び 1.12 $\mu\text{g/mL}$ 、AUC は、5.48 及び 12.1 $\mu\text{g}\cdot\text{hr/mL}$ 、 T_{max} は、121 分及び 195 分であった。尿中排泄率はそれぞれ投与量の 1.31%及び 19.1%であり、尿中総排泄率は 20.4%であった。また、健康成人 11 名にメサラジン注腸剤をメサラジンとして 1g、1 日 2 回 7 日間反復投与した試験 (参考資料ト-2) の尿中及び糞便中への排泄率についても報告されているが、1 日 1 回投与と同様に、潰瘍性大腸炎患者における結果とほぼ一致していた。

健康成人 12 名にメサラジン錠をメサラジンとして 2g を 1 日 4 回に分けて 6 日間反復経口投与した試験 (参考資料へ-1) の尿及び糞便中排泄率について、投与後 48 時間までに糞便中には製剤から未放出の未変化体として投与量の 4.4%、製剤から放出された未変化体として 4.4%、アセチル体として 20.1%が排泄された (合計 27.3%)。尿中に排泄された未変化体及びアセチル体の合計は 31.6%であった。

さらに、日本人においては、メサラジン錠 3g を 1 日 3 回に分けて 7 日間反復投与した試験 (ペンタサ錠 250 申請時資料) では、2~6 日目の尿中への未変化体及びアセチル体の投与量に対する総排泄率は 34.16~45.83%であり、デンマークでの結果とほぼ同様であった。経口投与時の尿中排泄率は、日本人及び外国人共に、先に示したメサラジン注腸剤を経直腸投与したときの尿中排泄率を上回るものであり、メサラジン注腸剤経直腸投与時の全身曝露量は経口投与に比較して、低いことが示唆されたとしている。

メサラジンを経直腸投与したときの腸内分布については、イギリスにおいて試験が実施されている (参考資料へ-2)。健康成人 8 名に ^{99m}Tc で標識したメサラジン注腸剤 1g/100mL を経直腸投与したときの、 ^{99m}Tc の腸内での最遠到達部位と移行量を投与後 4 時間までガンマシンチグラフで調べたところ、1 名では直腸と S 状結腸に滞留したが、7 名では投与量の 2~32%が脾湾曲部まで達し、その内 4 名は横行結腸 (到達時間は 0.77~3 時間、移行量は 2~22%) まで到達した。

(3) 潰瘍性大腸炎の炎症部位からのメサラジンの吸収について

ラット及びサル試験の結果から、経口投与時と比較して経直腸投与時の AUC は約 1/3~1/2 であるとされているが、審査センターでは、ヒトにおける注腸時のメサラジンの動態について、特にびらんにより血中に入る可能性も含めて考察するよう求めた。申請者は以下のように回答した。

潰瘍性大腸炎は病状が治まっている緩解期と下痢や出血を伴う活動期を繰り返し、活動期においてはびらんが形成される。緩解期と活動期の患者に 2g/100mL、4g/100mL 又は 4g/200mL を単回注腸投与したときの血漿中総メサラジン濃度（未変化体+アセチル体）はびらんの見られる活動期においても緩解期の濃度を上回らないこと、アセチル体の尿中排泄率も活動期において緩解期の排泄率を上回るものではなかったことが報告されている（Campieri M. *et al. Gut* 1985; 26: 400-405）。以上から、びらんが存在しても、薬物の吸収性が上がることはないと考えられる、と回答した。

審査センターは以上の回答を了承した。

(4) 本剤を増量したときの薬物動態について

本剤の用量について申請者は「増減可」としていることから、審査センターは、本剤を増量したとき、さらには、メサラジンの経口剤と併用したときの ADME について説明するよう求めた。申請者は以下のように回答した。

本薬はメサラジンを 1 個に 1g/100mL 含有する製剤であり、患者の炎症部位及び範囲に合わせて経口剤との併用も含め、適宜増減することが有用と考える。用量の増量については、下記のような場合が考えられる。

1) 1 回の注入量又は投与量を増やす場合

Campieri らの報告（*Gut* 1985; 26: 400-405）によると、緩解期の潰瘍性大腸炎患者に 2g/100mL、4g/100mL 及び 4g/200mL を直腸内投与したときの尿中排泄量は、それぞれ 379mg、689mg 及び 1026mg であり、尿中排泄量は製剤濃度及び容量に依存して増大する傾向が見られ、活動期の患者でも同様の傾向が認められている。したがって、1 回投与量及び投与液量を増やすことによって吸収量は増大すると考えられるが、その増加の割合は、投与量及び投与液量の増加割合より低いと推測される。

2) 投与回数を増やす場合

健常成人を対象に注腸剤 1g/100mL を 1 日 1 回、7 日間投与した試験（参考資料ト-8）及び 1 日 2 回、7 日間投与した試験（参考資料ト-2）において、両試験の最終投与後の C_{max} はほぼ等しい値が得られていることから、1 日の投与回数を 2 回に増やすことによるメサラジンの血漿中濃度の上昇は小さいと考察される。

3) 経口剤と併用する場合

同時に服用したときの血漿中濃度に関する検討はなされていないが、動物及びヒトにおける経口及び注腸投与時の薬物動態データから、臨床において注腸剤と経口剤とが併用された場合でも、安全性への影響は少ないと考える（二項「(3) 併用投与時に予期される毒性について」参照）。

申請者は、増量及び併用時の ADME について、以上のように回答した。

審査センターは、日本人にメサラジン 1g を単回経口投与したときの C_{max} が未変化体及びアセチル体でそれぞれ 1.449、3.055 $\mu\text{g/mL}$ （ペンタサ錠 250 申請時資料）であることを

考慮すると、注腸剤を増量することについて、吸収量が増大することにより危惧される安全性上の問題は少ないと考える。また、経口剤との併用については、異なる試験結果の重ね合わせや、反復投与と単回投与による結果とを使用して類推した結果は必ずしも妥当とは思われなため、併用の有効性・安全性について、薬物動態的には確認はされていないと考えるが、毒性試験の結果を考慮すると、安全性に関する懸念は低いと考えられる。

ト. 臨床に関する資料

(1)提出された資料の概要

今回の申請にあたって新たな臨床試験は実施されていない。資料は全て公表論文、総説及び成書等で、いずれも参考資料として提出された。文献の検索方法としては、国内外の臨床試験報告等の論文を「mesalamine」「masalazine」「5-aminosalicylic acid」「enema」をキーワードとして PubMed で検索し、潰瘍性大腸炎に対する本剤の有効性及び安全性が医学薬学上公知であることを示すと考えられる大規模な比較臨床試験を中心に文献が選定されている。

以下に主な参考資料を分類して列挙する。((2)審査センターにおける審査の概要における参考資料番号は以下に相当する。)

からスウェーデン審査当局へ提出された承認審査資料 (1997年申請)

- ト-1 Bonderson S, Nielsen OH, et al. *Scand J Gastroenterol* 1984; 19: 677-682
- ト-2 Jacobsen BA, et al. *Scand J Gastroenterol* 1991; 26:374-378
- ト-3 Willoughby CP, et al. *Ital J Gastroenterol* 1986; 18: 15-17
- ト-4 Hanauer SB, et al. *Inflammatory Bowel Dis* 1998; 4: 79-83
- ト-5 Danish 5-ASA Group, *Dig Dis Sci* 1987; 32: 598-602
- ト-6 Porro GB, et al. *Am J Gastroenterol* 1995; 90: 736-739
- ト-7 Beshears LJ, et al. Marrison Merrell Dow 社内資料

重要と考えられる海外の大規模比較臨床試験

- ト-8 Lemann M, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 1995; 9: 557-562
- ト-9 Ngo Y, Rambaud JC. *Gastroenterol Clin Biol* 1992; 16: 558-563
- ト-10 Sutherland LR, et al. *Gastroenterology* 1987; 92: 1894-1898
- ト-11 Campieri M, et al. *Dig Dis Sci* 1987; 32: 67S-70S
- ト-12 d'Albasio G, et al. *Dis Colon Rectum* 1990; 33: 394-397
- ト-13 Campieri M, et al. *Gut* 1991; 32: 929-931
- ト-14 d'Albasio G, et al. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1143-1147
- ト-15 Safdi M, et al. *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 1867-1871
- ト-16 Vecchi M, et al. *Aliment Pharmacol Ther* 2001; 15: 251-256

国内の臨床試験、症例報告

- イ-3 日比紀文ら. 厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成12年度研究報告書: 132-134
- イ-7 石黒信久ら. 小児科 1999; 40: 1019-1022
- イ-8 山本章二郎ら. 日消誌 2000; 97: 910-913
- イ-9 古賀秀樹ら. 臨床と研究 2000; 77: 136-140
- ト-17 長沼誠ら. 日消誌 2001; 98: 151-156

治療ガイドライン

- イ-1 厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班平成10年度研究報告書
- イ-2 Kornbluth A, et al. Ulcerative Colitis Practice Guidelines in Adults: *Am J Gastroenterol* 1997; 92: 204-211

その他

- ト-18 Periodic Safety Update Report for Pentasa (第6版)
- ト-19 第6回ペンタサ錠 250 安全性定期報告書

申請者が提出した参考資料以外にも、国際的な教科書 (Friedman SF, et al. *Harrison's Principle of Internal Medicine*, 15th ed. 2001, Stenson WF, et al. *Cecil Textbook of Medicine*. 21st ed. 2000, Ulshen M, et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th ed. 2000) や総説 (Farrell RJ, et al. *Lancet* 2002; 359: 331-340)、臨床論文 (Sands BE, *Gastroenterology* 2000; 118: s68-s82) 等、潰瘍性大腸炎に対するメサラジン注腸に関する文献が多数あることを審査センターは確認している。

国内において潰瘍性大腸炎に対する本剤の大規模な比較臨床試験は行われていないが、海外では100症例以上の大規模な比較臨床試験が行われ報告されている。それらのうち、審査センターが最も重要と判断した臨床論文はステロイド注腸剤投与群を対照とした無作為化二重盲検試験及び用量反応試験の2報である。以下にその概略を示す。

- 1)メサラジン注腸剤の有効性について-ト-5 (Danish 5ASA Group, *Dig Dis Sci* 1987; 32: 598-602)

(対象と方法)

本試験はデンマーク Herlev 病院を中心に実施された多施設共同無作為化二重盲検試験であり、S状結腸、直腸両方又はどちらかに局在化した活動性病変を有する軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施された。被験者は無作為にメサラジン (Pentasa) 注腸剤群

又はプレドニゾン（Predniment）注腸剤群に割り付けられ、メサラジン注腸剤 1g/100mL 又はプレドニゾン注腸 25mg/100mL が経肛門的に就寝前 1 日 1 回、4 週間投与された。投与開始 2 週間後に緩解が得られている場合は投与終了とした。

治療効果は、投与開始 2 週間後と 4 週間後の臨床的及び S 状結腸鏡観察による疾患活動性を Binder の分類（緩解、改善、不変、悪化の 4 段階）により評価した。また、それらから概括判定を算出した。統計学的処理は χ^2 検定、Fisher's exact 検定及び Mann-Whitney 検定を行い、有意水準は両側 5%とした。

（結果）

被験者の背景について、両群の年齢、性別、疾患の罹患期間、重症度及び治療内容に群間の差は認められなかったが、臨床経過による病系分類で acute intermittent type がメサラジン注腸剤群に有意に多かった（ $P < 0.05$ ）。

123 例が本試験に参加し、投与 2 週を完了したのはメサラジン注腸剤群 53 症例、プレドニゾン注腸剤群 61 症例であった。投与 2 週目における緩解群（メサラジン注腸剤群 15 症例、プレドニゾン注腸剤群 12 症例）及び悪化群（メサラジン注腸剤群 4 症例、及びプレドニゾン注腸剤群 8 症例）はその時点で試験終了となり、4 週間の投与を受けたのは、メサラジン注腸剤群 34 症例、プレドニゾン注腸剤群 41 症例の計 75 症例となった。

臨床的及び S 状結腸鏡観察による概括判定では、2 週間又は 4 週間の投与により、メサラジン注腸剤群の 77% (41/53)、プレドニゾン注腸剤群の 72% (44/61) が緩解又は改善し、両群間で有意差は認められなかった。また、不変又は悪化症例についても、投与 2 週目に改善していたかどうかにかかわらず、両群間に有意差は認められなかった。臨床的及び S 状結腸鏡観察による活動度においても両群間に有意差はなかった。

副作用の発現率について、メサラジン注腸剤群では 21% (13/61)、プレドニゾン注腸剤群では 10% (6/62) に副作用の報告があったが、両群間に統計学的に有意な差は認められなかった。副作用の内容は悪心・嘔吐、腹部膨満、腹部仙痛、疲労感、抑うつ症状及び関節のこわばり等であり、いずれも症状は軽症かつ可逆的なものであった。このうち、メサラジン注腸剤群の 3 症例については、副作用発現により試験から脱落している（注腸剤の保持困難 1 症例、疲労及び関節のこわばり 1 症例、抑うつ 1 症例）。

論文の著者らは、これらの解析結果から、メサラジン注腸剤 1g は軽症から中等症の潰瘍性直腸 S 状結腸炎に対して局所ステロイド療法に代わり得る有用な局所治療剤であるとした。また、投与 2 週目で効果が認められなかった症例の半数以上で投与 4 週目において著しい改善が認められていることから、投与期間を 2 週間以上に延長することの有用性も示唆されたと考察している。

2)メサラジン注腸剤の至適用量について—ト—4 (Hanauer SB, et al. *Inflamm Bowel Dis* 1998; 4: 79-83)

(対象と方法)

本試験は米国 Chicago 大学病院を中心に実施された多施設共同無作為化二重盲検プラセボ比較対照試験（用量比較試験）である。

S 状結腸、直腸両方又はどちらかに限局した軽症から中等度の活動性病変を有する潰瘍性大腸炎患者を対象とし、エントリー前7日以内にステロイド剤及びアミノサリチル酸製剤、90日以内に免疫抑制剤を使用した患者は組み込まれなかった。被験者は無作為に 100mL プラセボ注腸剤、100mL メサラジン注腸剤 (Pentasa) 1g 群、同 2g 群、同 4g 群に割り付けられ、経肛門的に就寝前1日1回、8週間投与された。

治療効果の評価として、注腸開始1週間後、4週間後及び8週間後の概括評価 (Physician's Global Assessment: PGA; 症状の完全消失、著明改善、中等度改善、軽度改善、不変、悪化の6段階) に加え、S 状結腸鏡検査指数スコアと生検スコアも検討した。

統計学的処理は intent-to-treat の原則に基づき行った。有効性の評価はロジスティック回帰分析を用い、有意水準は両側 5%とした。

(結果)

被験者の背景について、プラセボ群とメサラジン注腸剤 4g 群で経口ステロイド投与既往歴に群間差がある以外は各群の背景に群間差はなかった。

プラセボ群 70 症例、メサラジン注腸剤 1g 群 73 症例、同 2g 群 71 症例、同 4g 群 73 症例について、PGA 及び S 状結腸鏡検査指数スコアによる改善率についてはいずれも、プラセボ群よりも各注腸剤群が有意に優れているものの、メサラジン注腸剤群の各群間での用量依存性は認められなかった。また、PGA 評価による緩解導入率については、メサラジン注腸剤群は 1g 群：47%、2g 群：49%、4g 群：44%、プラセボ群は 14%であり、これも同様にメサラジン注腸剤群が有意に高い治療効果を示したものの、1~4g 投与において用量依存性は認められなかった。S 状結腸鏡検査指数スコア、生検スコアについても同様の結果であった。

副作用の発現率について、プラセボ群とメサラジン注腸剤群で有害事象の発現率に有意な差はなく (プラセボ群 10%、メサラジン注腸剤群 14%)、メサラジン注腸剤群の各群間での用量依存性も認められなかった。

論文の著者らは、これらの解析結果から、メサラジン注腸剤の有効性及び安全性について投与量 1~4g の間では用量依存性は認められず、1日 1g、2g、4g のメサラジン 100mL 注腸剤は潰瘍性直腸 S 状結腸炎の炎症急性期における症状及び自覚症状の改善並びに緩解導入に有用であるとしている。

(2) 審査センターにおける審査の概要

本剤の申請は、適応外使用通知の 2(2)「外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載され

た科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合」という条件に適合する医薬品であるという判断のもとに行われたものである。審査センターは主に以下の事項について評価を行った。

なお、提出された参考資料中の潰瘍性大腸炎の部位診断及び重症度判定については、本邦で使用されている部位名及び重症度分類（潰瘍性大腸炎診断基準改定案－厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班 平成5年度研究報告書 1994:p90）とほぼ相関していると考えている。

1)本剤の臨床上の必要性について

潰瘍性大腸炎の治療における重要な点のひとつは、重症度に基づき適切な治療法を選択することである。米国における潰瘍性大腸炎の治療ガイドラインとしては、American College of Gastroenterology（米国消化器科学会）及びその Practice Parameters Committee（臨床指針委員会）によって作成されたものが1997年に発表されている（イー2）。当該ガイドラインでは、軽症～中等症の遠位潰瘍性大腸炎及び広範囲潰瘍性大腸炎の緩解導入療法及び緩解維持療法として、メサラジン注腸剤を単独又は経口アミノサリチル酸系経口剤（サラゾスルファピリジン、オルサラジン（国内未承認）、メサラジン）やステロイド経口剤と併用して使用することが推奨されており、メサラジン注腸剤はアミノサリチル酸系経口剤及びステロイド局所剤に抵抗性の患者にも有効である場合があるとされている。本邦における潰瘍性大腸炎の治療ガイドラインとして、厚生労働省（旧厚生省）特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班により作成された「潰瘍性大腸炎治療指針改訂案」（イー1）が公表されている。本邦ではメサラジン注腸剤が市販されていないため、当該ガイドラインにメサラジン注腸剤の適応に関する記述はないが、軽症及び中等症の潰瘍性大腸炎に対しては、メサラジン又はサラゾスルファピリジン経口投与が基本治療であり、それに加えてステロイド坐剤や注腸剤を単独又は併用で用いることとされている。

この他、欧州では British Society of Gastroenterology（英国消化器学会）から Inflammatory Bowel Disease に関するガイドラインが1996年に公表されており（http://www.bsg.org.uk/clinical_prac/guidelines/mainibd.htm）、軽症の患者には5-アミノサリチル酸系製剤（サラゾスルファピリジン、オルサラジン（国内未承認）、メサラジン）が有効であるとされている。また直腸及びS状結腸にのみ炎症を有する患者に対して局所投与のみ又は経口・局所併用投与の治療が推奨されており、局所投与の薬剤としてはメサラジン製剤とコルチコステロイド製剤が挙げられているが、経済的な観点から、メサラジンはコルチコステロイドで効果不十分な患者に使用するべきであるとされている。

国内外の治療ガイドラインにおいてメサラジン経口剤が軽症から中等症の潰瘍性大腸炎に対する第1選択薬の一つとされていること、米国及び英国ガイドラインにおいて、遠位の炎症の治療にメサラジン注腸剤が推奨されていること、さらにはメサラジン注腸剤とステロイド注腸剤の比較臨床試験の結果、同等以上の有効性が示されていること（トー5、ト

ー6、トー8、トー9、トー11) を踏まえると、審査センターは現在国内においてメサラジン経口剤又はステロイド局所製剤の使用が推奨されている症例に対してメサラジン注腸剤をその治療薬の選択に加えることは、治療手段の幅を広げる上で有益であると考え。特に、メサラジンは消化管で吸収されて薬効を発現するのではなく、薬剤の到達部位において局所で薬効を発現することから、米国及び英国ガイドラインで推奨されている様に、経口投与では到達困難と考えられる遠位の炎症においては、経口剤より効率よく炎症部位へ薬剤を送達できる可能性があると考え。また、本邦においても、既に海外の公表論文を参考にして試薬又は経口剤から院内調剤したメサラジン注腸剤を用いた研究（厚生科学研究「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班」による研究報告（イ-3））及び症例報告がなされており（イー7、イー8、イー9、トー17）、この点を考慮しても、品質が保証され簡便に使用できる注腸製剤を医療現場に供給することの必要性はあるものと考えられる。

2)本剤の対象患者について

本剤の申請時の効能・効果（「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」）について、ここで評価の参考としているメサラジン注腸剤を用いた臨床試験の対象患者が軽症～中等症のみであること、米国の治療ガイドラインにおいても対象患者の重症度は軽症～中等症とされていることから、「(重症を除く)」すなわち軽症～中等症とすることについて審査センターは問題ないと考える。対象とする炎症の範囲について、諸外国における本剤の適応症は、各国の添付文書を取りまとめた **のコア・データシートにおける本剤の適応症では Treatment of ulcerative proctosigmoiditis、デンマークでは Chronic inflammatory bowel disease located to the colon and rectum (ulcerative proctosigmoiditis)、スウェーデンでは Treatment of chronic inflammatory bowel disease located to the colon and rectum、英国では Treatment of ulcerative colitis affecting the distal colon and rectum 等のように、「遠位及び直腸」と明記されている。審査センターは、これら海外の効能及び本剤が横行結腸まで到達する患者の割合が 50%であり、その移行量も少ないこと（参考資料へー2）から、本剤の効能・効果を、特に作用部位を特定しないで「潰瘍性大腸炎」とすることの妥当性について申請者に尋ねた。**

申請者は、本邦においては「潰瘍性直腸 S 状結腸炎」という病名は一般的ではないこと、また、仮に本剤の適応を潰瘍性大腸炎の直腸炎型又は左側大腸炎型に限定すると、全大腸炎型（の遠位病変）に対しては本剤を使用できず不都合が生ずる恐れがあることから、本剤の効能・効果では特に炎症部位を特定せず「潰瘍性大腸炎」とした、と回答した。また、作用部位については、添付文書の「使用上の注意 2 重要な基本的注意」に、「本剤は脾彎曲部までの主として下行結腸まで到達し、脾彎曲部から遠位大腸の炎症にしか効果が期待できない」旨を追記して情報提供することで対応すると回答した。

審査センターは、申請者と同様に、全大腸炎型患者の遠位の炎症についても本剤の適応に含めることは妥当と考えるが、注腸剤の全大腸炎型に対する有用性について科学的根拠

は乏しいため、全大腸炎型に対する本剤の使用も含め、本剤の効能・効果に関しては、専門委員の意見を参考にしたうえで最終判断したいと考えている。

3)本剤の用法・用量について

製造のメサラジン注腸剤は 22 カ国で販売されており、その内訳はメサラジン 1g (1%) 製剤が 21 カ国、2g (2%) 製剤が 2 カ国、4g (4%) 製剤が 2 カ国である (ト-18)。今回申請されているのは 1g 製剤のみである。申請時の本剤の用法・用量は「通常、成人には 1 日 1 個 (メサラジンとして 1g) を直腸内注入する。なお年齢、症状により適宜増減する。」であるが、この妥当性について評価を行った。

メサラジン注腸剤の至適用量を検討する大規模比較臨床試験の結果は 1990 年以降の文献で確認することができる。上記(1)(2)で説明したト-4 の他、1991 年イタリアの Campieri らの試験 (ト-13) においても、有効性及び安全性において 1~4g の用量に相関性はないとの結果が報告されている。なお、1980 年以降のメサラジン注腸剤に関する文献を MEDLINE で調査したところでも、有効性及び安全性に用量相関性があるとする文献は確認できていない。したがって、審査センターは、本剤の投与量を申請者の提案する 1 日 1 個 (1g/100mL) とすることは妥当であると考えている。

審査センターはさらに、「適宜増減」とされていることについて、その具体的な内容と設定根拠を説明するよう求めた。申請者は、①本剤 1 日 2 回投与の忍容性が報告されていること (ト-2)、②症状が重い場合は少しでも薬剤との接触時間を長くする目的から 1 日 2 回に増やす余地を残すべきであること、③小児の場合は重症度や本剤 100mL を保持できない等の理由により減量する場合が生ずると考えられること、の 3 点から、本剤の投与量を年齢、症状により適宜増減することは妥当であり、1 日 2 個を上限として設定すると回答した。

審査センターは、投与量の上限設定について、本剤 1 日 2 回投与の忍容性が示されているとはいえ、複数回投与が単回投与に比較して有効性において優れていること及び炎症の重症度により投与量の増減が必要であることについて科学的な根拠が示されていないこと、並びに本剤の単回投与においてもステロイド注腸剤と同等の有効性が認められていることから、複数回投与する妥当性は根拠に乏しいと考える。本剤の用法・用量については、適宜増減とすることの可否、経口剤との併用投与も含め、専門委員の意見を参考にして設定したいと考えている。

4)緩解維持療法について

本剤の緩解維持療法における有用性は、申請者により提出された資料 (ト-7、ト-12、ト-14) の他にも複数報告され、その有用性が示唆されている。しかしながら、各試験の用法・用量は、①メサラジン 4g/100mL 注腸剤を 1 日 1 回又は隔日投与 (ト-7)、②メサラジン 4g/100mL 注腸剤を 1 日 1 回毎月最初の 7 日間のみ投与 (ト-12)、③メサラジン

4g/100mL 注腸剤を 1 日 1 回週に 2 日投与 (ト-14)、④メサラジン 1g/60mL 注腸剤を 1 日 1 回投与 (Biddle WL, et al. *Gastroenterology* 1988; 94: 1075-1079)、⑤メサラジン 4g/60mL 注腸剤を 3 日に 1 回投与 (Mantzaris GJ, et al. *Dis Colon Rectum* 1994; 37: 58-62) 等、統一性がない。

申請者は、緩解維持療法における本剤の使用方法について、上記の如くこれまでに実施されてきた臨床試験におけるメサラジン製剤の用法・用量は統一性がないものの、いずれもその有用性が示されており、緩解維持療法に本剤を用いることは妥当であるとし、その用法・用量については、緩解導入時と同様に 1 日 1 回 1g/100mL 投与が望ましいとの見解を示した。

緩解維持療法を行う場合、それは長期間にわたるものであることから、緩解維持療法における用法・用量、その効果と副作用、さらにいつまで治療を継続するかといったことを理解しておくことが重要である。審査センターは、上記にあげた文献から本剤が緩解維持に有用であるとするについては妥当と評価するものの、申請者の示す緩解維持療法の用法・用量についてはその設定根拠が不明確であると考え。したがって、本剤を長期連日投与した場合の安全性評価については市販後の情報収集が必要であり、その際、緩解維持療法における本剤の適切な用法・用量についても、併せて調査・検討する必要があると考える。

5) メサラジン経口剤との併用療法について

メサラジン経口剤との併用による治療効果については、軽症から中等症の活動性大腸炎患者を対象に、2.4g 経口剤 (分 3) 及び 4g/60mL 注腸剤 1 日 1 回をそれぞれ単独若しくは併用して 6 週間投与した場合の 3 群比較試験 (ト-15; 炎症部位は遠位大腸に局在) 並びに、経口剤 4g (分 2) とプラセボ注腸剤 1 日 1 回の経口単独群と経口剤 2g (分 2) と 2g/60mL 注腸剤 1 日 1 回の併用群に対して 6 週間投与した 2 群比較試験 (ト-16; 全大腸型を含む) が報告されている。有効性については、3 群比較試験で血便の消失において併用療法が有意に優れていた以外に各群に有意な差は認められていない。

一方、緩解維持における併用療法については、メサラジン経口剤 1.6g にメサラジン 4g/100mL 注腸剤又はプラセボ注腸剤週 2 回投与を 12 カ月間併用したときの再発率を比較した試験 (ト-14) において、メサラジン経口剤と注腸剤を併用した場合には経口剤単独群と比較して有意に再発が抑制されたことが報告されている。

併用することによる安全性上の問題は、市販後も含めこれまでに特に報告されていない。併用した場合に危惧される点として、両投与経路において最大投与量がそれぞれ投与された場合、結果的に本剤の最大投与用量を超えて投与されてしまう可能性があること、局所における薬物濃度が単一経路から予測した以上に上昇する可能性があることなどが挙げられるが、本剤の薬物動態を考慮すると、安全性上重大な問題が生じる危険性は低いと考えられる (二項参照)。

以上より審査センターは、併用投与の安全性に関しては重大な問題が発生する可能性は低いと考えるが、単独投与に勝る有効性を示すか否かは未だ科学的には明らかにされていないと判断している。しかしながら、国内外で既に本剤と経口剤の併用療法が行われている実態があること（イー3、7、8、9）及び全大腸炎型等、炎症部位が直腸を含めた広範囲にわたる場合には、経口剤との併用が治療上必要となることが十分予想されることから、本剤の用法・用量範囲内で経口剤と併用することに特別な規制をつける必要はないと考える。

6) 小児の用法・用量について

小児の軽症潰瘍性大腸炎の遠位病変に対するメサラジン注腸剤の投与に関して、成書及び公表論文に記載があるが（Ulshen M, et al. *Nelson Textbook of Pediatrics*, 16th ed. 2000, Hyams JS, et al. *J Pediatr* 1996; 129: 81-88）、その用法・用量に関する情報は極めて少ない。小児に対しては炎症の重症度及び本剤の保持能力の問題等から、投与量を減量する場合が生ずると考えられるが、具体的な減量方法を含めた小児の用法・用量に関する情報提供の必要性については、専門家の意見を参考に判断したいと考える。

7) 本剤の安全性について

申請者は安全性に関する参考資料として、ペンタサ注腸剤の申請時点における最新の海外 PSUR（トー18）及びペンタサ錠 250 の国内における定期安全性報告（トー19）を提出した。審査センターは、経口剤の市販後の安全性報告を含む上記 2 件の参考資料のみでは本剤の安全性に関する情報としては不足していると考え、本剤の投与経路や用量等も考慮して、文献検索等も含めたうえで本剤の安全性について再度調査・検討するよう求めた。これに対して申請者は以下のように回答した。

1986年9月から1999年12月までのPSURを調査した結果、本剤に関する副作用として報告されたのは19例33件であり、その内容は消化器症状、膵炎、頭痛、皮膚色素沈着、無顆粒球症、無精子症、アレルギー症状（多型紅斑、顔面浮腫、発熱）等である。このうちペンタサ錠 250 の添付文書に記載されていないものは、精子減少症、溶血性貧血、肛囲搔痒症及び流産の4件であり、注腸剤一般に生ずると考えられる肛囲搔痒症以外は本剤との因果関係は明らかにされていない。調査期間中の注腸剤の推定患者暴露数を63,000件あまりとすると、副作用発生頻度は0.03%であった。

参考資料とした臨床試験に関する文献報告のうち副作用に関する記述のある15報についても検討した結果、副作用の発現率は12%（116/968）と、国内のペンタサ錠 250 の使用成績調査等における副作用発現率（10.9%）とほぼ同等であり、副作用の内容も類似していた。また投与量と投与期間についても検討したところ、それらと相関する副作用発生率の増加は認められなかった（投与量別副作用発現率：1g 投与群 15.1%（58/383）、2g 投与群 10.3%（15/146）、4g 投与群 9.8%（43/439）、プロトコール上の投与期間別副作用発現率：7～14

日間投与群：31.3% (20/64)、15～30 日間投与群：10.9% (28/258)、31 日間～8 週間投与群：10.2% (16/157)、8 週間以上投与群：10.6% (52/489))。またペンタサ錠 250 の添付文書に記載されていないものとして、背部痛及び直腸障害 (Kam L, et al. *Am J Gastroenterol* 1996; 91(7): 1338-1342)、直腸痛、傾眠、喀痰増加、体重減少及び結膜炎 (ト-4) が各 1 件ずつあるが、いずれも重篤なものではない。さらに、メサラジン経口剤との併用については、経口剤との併用が本剤単独よりも副作用発生率が高いとの報告がある (ト-15) 一方、そうでないとする報告もあり (ト-14、ト-16) 定かではない。申請者は以上のように回答した。

審査センターは、経口剤と比較して注腸剤特有の副作用や注腸剤のみに発現率の高い副作用は、肛門掻痒症を除いて特に認められないことから、現段階で本剤の安全性に大きな問題点はないと考える。しかし、4)で述べたように本剤を緩解維持に用いる際などの長期投与における安全性の評価、また、経口剤であるペンタサ錠 250 等他剤との併用時における安全性の評価等を評価項目に含め、市販後の副作用情報の収集が必須と考える。

3. 医薬品機構における資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

提出された申請資料について医薬品機構において適合性書面調査を実施した結果、薬事法施行規則第 18 条 4 の 3(申請資料の信頼性の基準)に違反する事実はないと報告された。したがって、審査センターでは提出された資料に基づいて審査を行うことに支障はないと判断した。

4. 総合判断

審査センターは、本剤の潰瘍性大腸炎の治療薬としての有用性について、以下の理由により医学薬学上の公知とすることは差し支えなく、本申請について適応外使用通知の 2(2)「外国において、既に当該効能又は効果等により承認され、医療における相当の使用実績があり、国際的に信頼できる学術雑誌に掲載された科学的根拠となり得る論文又は国際機関で評価された総説等がある場合」を適用することは妥当であると判断した。

- 1) 大規模比較臨床試験をはじめとする多数の試験成績が国際的な学術雑誌等で報告されており、教科書等の成書にも本剤の適応に関する記載があるなど、本剤の有効性・安全性に関する科学的検討結果は国際的評価を受けている。
- 2) 本剤は米国消化器科学会作成の潰瘍性大腸炎の治療及び緩解維持に対するガイドラインにおいて、軽症から中等症の潰瘍性大腸炎で遠位に炎症部位を有する症例に対する治療薬として推奨されている。
- 3) 欧州・米国をはじめとする数十カ国において潰瘍性大腸炎の治療薬として 1986 年より承認・市販されており、長い使用経験がある。
- 4) 国内においても既に海外の論文を引用するなどして院内調剤された製剤が使用

され、その実績が成書、論文等により示されている。

5) 日本消化器病学会から、早期承認に対する要望書が提出されている。

したがって、審査センターは、新たに臨床試験を実施することなく本剤を承認することは可能と考える。

さらに以下の点に関する審査センターの判断に関して専門委員の意見を踏まえ、本邦における本剤の医療上の位置付けを明らかにし、使用の適正化に資するよう検討したいと考えている。

1) 効能・効果

「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」

<効能・効果に関連する使用上の注意>

「本剤は脾彎曲部までの主として下行結腸までしか到達しないため、脾彎曲部より口側の炎症には効果が期待できない。」

2) 用法・用量

「通常、成人には1日1個（メサラジンとして1g）を、直腸内に注入する」

3) その他の問題点

① 緩解維持療法について

緩解維持の目的に本剤を使用することは可能と考える。しかしながら、適切な用法・用量及び投与期間は確立していないため、市販後における情報収集と、調査結果を臨床現場へ速やかに提供することが必要である。

② 経口剤との併用について

炎症部位の広がりに応じて、適宜メサラジン等の経口剤と併用することは可能であり、その際に各々の投与量を通常の用量から減ずる必要はないと考える。しかしながら、併用時の有効性及び安全性に関してはそれを裏付ける試験成績が不足しているため市販後における情報収集と、調査結果を臨床現場へ速やかに提供することが必要である。

審査報告(2)

平成 14 年 8 月 13 日

1. 申請品目

[販売名] ペンタサ注腸 1g
[一般名] メサラジン
[申請者] 日清キョーリン製薬株式会社
[申請年月日] 平成 13 年 8 月 31 日

2. 審査の概要

審査センターは審査報告(1)をもとに専門にかかわる委員へ意見を求めた。専門委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

ロ. 規格及び試験方法について

抗酸化剤の について含量規格が広く設定されていたため、申請者に規格値設定の妥当性に関する説明を求めたところ、申請者は、長期保存試験の結果、 の含量が mg まで低下した製剤で品質が維持されていることを踏まえ、この含量までは品質に影響がないと判断し規格値を設定した、と回答した。さらに、抗酸化剤は経時的に含量が低下する性質のものであるので、製剤輸入時の受け入れ規格の に設定することで、その後 3 年間に渡り規格限度値を下回らない抗酸化剤濃度を維持できることが安定性試験の結果から推定される、とした。審査センターでは、本剤の製造元における出荷時規格及び申請者が輸入する際の受け入れ規格に関して確認し、回答を了承した。

また、規格に溶出試験を設定することについて、申請者は、腸内条件及びメサラジンの溶解度の pH 依存性を考慮し、一般試験法の溶出試験法に準じて本剤中のメサラジンの溶出について検討した結果、試験液に水を用いて 分間の溶出率を規定する規格を設定すると回答した。審査センターは回答を了承した。

以上より、本製剤の規格及び試験方法は適切に設定されていると判断した。

ト. 臨床について

(1) 本剤の臨床上の必要性について

審査センターは、専門委員に対して本申請効能を公知とすることの是非について意見を求めた。

専門委員より、本剤の医学薬学上の有用性を公知とすることについて、審査センターが審査の根拠とした資料は妥当なものであり、また、メサラジン注腸剤の国内使用実態等を踏まえると、本剤の必要性について臨床現場との認識とも一致しているとの意見が出され、

審査センターの判断は支持された。

(2) 効能・効果及び用法・用量について

効能・効果について、「遠位大腸炎」や「S状結腸及び直腸炎」等の対象となる炎症部位を明記することにより、対象患者から全大腸炎型の患者が除かれることは望ましくないが、本剤の作用部位について情報提供をしたいとする意見は、専門委員と審査センターで一致した。これを踏まえ、審査センターでは、効能・効果については申請時と同様「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」とするものの、作用部位とその科学的根拠（参考資料へー2から抜粋）を添付文書に記載し情報提供することが適当であると判断した。

用法・用量については、適宜増減の可否を検討した。専門委員より、メサラジン及びサラゾスルファピリジン経口剤は症状に応じて用量を適宜増減することが認められており、急性期には増量、その後徐々に減量する投与方法がとられていること、坐剤でも同様に急性期には1日2回投与する等症状に応じて1日の投与回数や1回投与量（坐剤の投与個数）を調節する場合もあることから、本剤については科学的根拠はないものの適宜増減の幅を設けることは妥当と考えられるとの意見が出された。審査センターは、症状に応じて増減することについて、委員の指摘のようにその必要性はあるかもしれないと考えるが、現段階では、審査報告(1)で示したようにメサラジン1~4g/100mL間で用量依存性は認められないこと、1回投与容量（本剤は注腸剤であるため、投与容量の増量は薬剤投与量の増大のみならず腸内での薬剤の到達範囲に影響を及ぼすと考えられる）及び1日の投与回数について有効性及び安全性を比較検討した試験結果がないことから、増量の目安を示す科学的根拠は確立していないこと、さらに本剤は公知申請であり海外における承認用法・用量を十分参考にする必要があるが海外においても用量の増量規定はないことから、現段階では本剤の用法・用量は1日1個（メサラジンとして1g）とし、増量の幅は設けないことが妥当であると判断した。

また、緩解維持及び経口剤との併用については、いずれも専門委員から使用は可能であるとされ、市販後においてその実態及び安全性を十分調査することが必要であるとされた。審査センターは、申請者に対して緩解維持及び併用療法時の安全性及び使用実態に関する情報を市販後調査を実施して集積するよう求め、申請者は実施すると回答した。

(3) 小児に対する適用

本剤の小児に対する適用について申請者の見解を求めたところ、申請者は、国内外で本剤を用いた症例報告は数件あるものの本剤を用いた臨床試験の論文はないこと、安全性に関する情報も極めて少ないことから、小児適用の可能性は、成人での有効性及び安全性を十分確認してから検討する旨回答した。

審査センターは、小児に関する情報量が乏しいことは否めないが、メサラジン注腸剤が国内外で既に小児に対しても使用されている実態があること、国内の潰瘍性大腸炎の初発

年齢は 10 歳前後からピークを迎えると報告されており（守田ら、厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班平成 4 年度研究報告書）、小児に対して使用制限を設けることにより、本剤投与が十分可能と考えられる体型の小児に対して本剤使用の制限が生じてしまう可能性があることから、患者の体型等により本剤の保持能力を考慮して投与するよう添付文書上で注意喚起するに留めた。その上で、市販後調査において小児症例を集積し、適切な用法・用量に関する情報を医療現場にフィードバックする必要があると考えている。

(4) クロウン病の適応について

メサラジンの経口剤は潰瘍性大腸炎と同様の難治性腸疾患であるクロウン病に対する効能・効果を取得していることから、審査センターは申請者に、クロウン病に対する本剤の適応について見解を求めた。申請者は、クロウン病の肛門及び直腸病変について適応を取得する要望が医学専門家より出されているが、海外でクロウン病に対する承認を有していないため今回の申請効能には含めなかったとした。

審査センターは、クロウン病の治療にメサラジン注腸剤 1g/100mL を用いることが医学薬学上公知であるか否かについて専門家の意見を求めたところ、国際的な内科学成書にクロウン病治療剤としてメサラジン注腸剤の記載があり有用性が示唆されているとの意見が出された。しかしながら、当該成書に至適用法・用量に関する記述はなく、またこの他に症例研究が複数報告されているもののやはり用法・用量に関する情報並びに有効性・安全性に関して根拠とできる情報が極めて少ないことも指摘され、本邦においてクロウン病に対する適応が公知か否か専門家の間でも異なる見解が示された。審査センターは、クロウン病に対する適応については現段階で医学薬学上の公知と見なすことには問題が残されていると判断し、別途検討が必要であることから本申請における効能には含めないことが適当と判断した。

3. 総合評価

審査センターは以上の審査を踏まえ、提出された資料は本申請効能・効果及び用法・用量が医学・薬学上の公知であることを示す根拠として十分であることから、下記の効能・効果に関連する使用上の注意を付した上で、本剤を下記の効能・効果並びに用法・用量で承認して差し支えないと判断した。また、本剤は新投与経路医薬品であるため医薬品第一部会において審議されることが妥当であり、再審査期間は 6 年間とすることが妥当であると判断した。

[効能・効果]

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

脾彎曲部より口側の炎症には効果が期待できない（【薬物動態】の項参照）

【用法・用量】

通常、成人には1日1個（メサラジンとして1g）を、直腸内注入する。なお、年齢、症状により適宜減量する。