

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

	頁
1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	イ-1
(1) 起原又は発見の経緯	イ-1
(2) 開発の経緯	イ-2
(3) メサラジン注腸剤が医学薬学上公知と考える事由	イ-5
(4) メサラジン注腸剤の臨床的位置付け	イ-12
2. 特徴及び有用性	イ-14
(1) 非臨床試験成績から見た特徴及び有効性	イ-14
(2) 臨床試験成績から見た特徴及び有用性	イ-14
3. 外国における使用状況 (2001年8月現在)	イ-15
4. 一般的名称	イ-17
(1) JAN	イ-17
(2) INN	イ-17
5. 同種同効薬一覧表	イ-17

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

(1) 起原又は発見の経緯

潰瘍性大腸炎及びクローン病は、炎症性腸疾患と総称され、病状が治まっている緩解期と下痢や下血が頻回に起き、社会生活にも障害をきたす活動期を繰り返す難病で、病因が特定されていないこと、根本治療がないことから厚生省の特定疾患に指定されている。本疾患治療の目的は、活動期症状を抑えて緩解導入を図り、緩解期間を維持することであり、内科治療として、ステロイド剤や1996年にオーファンドラッグとして弊社が承認を受けた経口剤・ペンタサ®錠250(メサラジン製剤：化学名；5-アミノサリチル酸)等が広く使用されている。

メサラジンの潰瘍性大腸炎に対する有用性評価の歴史は、1977年にAzad Khanら¹⁾が潰瘍性大腸炎の治療薬として古くから汎用されていたサラゾスルファピリジンの有効成分はメサラジンであることを報告したことに始まる。サラゾスルファピリジンは腸内細菌によりスルファピリジンとメサラジンに分解される。そこで、彼らは潰瘍性大腸炎患者に対しサラゾスルファピリジン液、スルファピリジン液、メサラジン液の注腸を試み、その治療効果がサラゾスルファピリジン液とメサラジン液では同等であったが、スルファピリジン液では有意に効果が低かったことを見出した。この報告はサラゾスルファピリジンの有効成分がメサラジンであることを示したにとどまらず、メサラジン注腸が潰瘍性大腸炎に有効であることを初めて提示した論文となった。その後、服用のしやすさから、多くの経口メサラジン製剤が開発されたが、メサラジンの注腸剤も経口剤と並行して研究開発が進められた。メサラジン注腸剤の最初の大規模な臨床試験成績は、1981年にCampieriら²⁾により発表されており、4gのメサラジンの注腸剤と100mgのハイドロコチゾン注腸剤(共に100mL)を比較し、メサラジン注腸剤が圧倒的に高い効果を示した(S状結腸鏡改善率：メサラジン93%、ハイドロコチゾン54%)。ペンタサ®錠250の開発元である は、メサラジン経口剤(Pentasa® Tablet)の開発と共に注腸剤(Pentasa® Enema)の開発に着手し、1982年にはデンマークでメサラジン注腸剤の臨床試験を開始している。

わが国では患者数が欧米に比して少ないこともあってメサラジンの経口剤の開発は欧米より10年以上遅れ、またメサラジンの注腸剤についてはいまだ市販されるに至っていない。このため医療現場ではやむを得ず、試薬の5-アミノサリチル酸や市販されている経口剤のペンタサ®錠250をすり潰し、水や緩衝液に溶解した注腸液を投与するなどの院内調剤が広く行われている。院内調剤を紹介する「病院薬局製剤」(日本病院薬剤師会編、薬事日報社刊)³⁾にも「アミノサリチル酸注腸液」として調剤法が掲載されており、特に経口剤のペンタサ®錠250が上市された1996年以降、炎症性腸疾患の専門医を中心に院内調剤によるメサラジン注腸剤の試みが広がりつつある⁴⁾。

において開発されたメサラジン注腸剤は潰瘍性大腸炎に対し、 また数多くの臨床試験の公表論文、総説など科学的根拠が既に欧米において得られていることから、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて(平成11年2月1日、医薬審第104号)」を踏まえ、弊社において開発を進めることとした。

-
- 1) Azad Khan AK, Piris J and Truelove SC: An experiment to determine the active therapeutic moiety of sulphasalazine. Lancet, 2, 892-895, 1977
 - 2) Campieri M, Lanfranchi GA and DalMonte PR et al: Treatment of ulcerative colitis with high-dose 5-aminosalicylic acid enemas. Lancet, 2, 270-271, 1981
 - 3) (社)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，薬事日報社(東京)，152-153, 1997
 - 4) 棟方昭博：5-ASA製剤の正しい使い方と工夫，Mebio, 17, 38-42, 2000

(2) 開発の経緯

【経口剤の開発】

メサラジンの経口剤「ペンタサ®錠 250」は、日清製粉株式会社が 1993 年 11 月 15 日に希少疾病用医薬品の指定を潰瘍性大腸炎及びクローン病について受け、海外導入品として開発し、1996 年 4 月に製造承認を受けた後、同年 7 月より販売を開始した。その後、1996 年に日清製粉株式会社と杏林製薬株式会社との対等出資により設立した日清キョーリン製薬株式会社が、1998 年にペンタサ®錠 250 を承継している。ペンタサ®錠 (Pentasa® Tablet) の開発元である

は 1986 年デンマークでの承認以来、2000 年 8 月 31 日現在、本剤を世界 42 箇国で販売している。

【注腸剤の開発】

はメサラジンの注腸剤 (Pentasa® Enema、1997 年以降名称を Pentasa® Rectal Suspension に変更) を経口剤と同時期に開発を進め、1986 年デンマークで最初に承認を受けた後、フランス (1987 年 2 月承認、1989 年 2 月上市)、英国 (1988 年 11 月承認、1989 年 5 月上市)、ドイツ (1992 年 1 月承認、1992 年 9 月上市) を始め 2001 年 8 月末現在、世界 36 箇国で承認、22 箇国で上市されている (表 1-2)。米国では他社との特許の関係から申請上市はされていないが、メサラジン注腸剤としては別ブランド製品 が 1987 年承認 1988 年 1 月に上市されている。今回、直近の承認例として 1997 年 からスウェーデンの審査当局へ申請、1999 年 9 月に承認された資料を入手し、それを本資料概要の作成の参考とした。

メサラジンは 1977 年 Azad Khan ら¹⁾により潰瘍性大腸炎に有効であることが報告されて以来、単純な構造で公知の物質であったため、1980 年代初めから 以外でも、ほぼ同時に欧米の複数の製薬会社においてメサラジンの経口剤、注腸剤などの開発が進められた結果、非常に多くの臨床試験が実施、報告されている。

現在欧米ではメサラジン注腸剤は、今回申請するペンタサ (Pentasa®) 以外に が市販されている。どの注腸剤もメサラジンを緩衝液に懸濁させていることでは大きな差はなく、異なるのは 1 回に投与する容器 1 本当たりのメサラジン量とその液量である。ペンタサにおいては、今回申請する製剤はメサラジン 1 g/100 mL であるが、海外ではこの他に 2 g/100 mL と 4 g/100 mL の 2 種類の製剤が 2 箇国 (イタリア、カナダ) で承認を受け販売されている。なお、 は 4 g/60 mL、 は 2 g/30 mL と 4 g/60 mL が販売されている。

日本においては、2000 年 4 月に日本消化器内視鏡学会及び日本消化器病学会から、更に 2000 年 10 月に再度日本消化器病学会から、メサラジン注腸剤の適応外使用に関する要望書が提出され、2000 年 5～6 月に厚生省 (当時) 健康政策局研究開発振興課及び同省医薬安全局審査管理課から弊社に対し、申請を検討するよう要請があった。弊社では開発元の の資料、国内の状況などを検討し、医薬安全局審査管理課と相談の結果、以下の理由からメサラジン注腸剤は医薬審第 104 号通知 (平成 11 年 2 月 1 日) の 2 の (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」、及び (1) 「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、その審査当局に対する承認申請に添付されている資料が入手できる場合」に該当し、潰瘍性大腸炎に対し医学薬学上公知であると考えに至った。

なお、今回資料を整理するに当たっては、外国審査当局に対する のペンタサ注腸剤の申請資料を含めて、広くメサラジン注腸剤全体に対して国内外の臨床論文などを検索し、検討して資料をまとめた。

【各試験の概要】

規格及び試験方法は、の規格及び試験方法を参考に、製剤の規格及び試験方法を設定した。

安定性試験は、において、最近容器の変更がなされ、それに伴って新しい容器での安定性試験が実施された。これは材質は同じポリエチレンであるが、使いやすい形に変え、またつけたもので、その容器における加速試験、長期保存試験が実施され安定であることが確認されている。長期保存試験において、3年間の安定性が確認されたことから有効期間を3年間とした。なお、苛酷試験については新容器でのデータがなかったため、国内で実施した。

毒性試験は、メサラジンをし、ウサギでの局所刺激性試験を国内で実施した結果、病理組織学的観察でごく軽度の表面上皮の変性などが認められたが、休薬後は回復していた。海外では実際のヒトの注腸剤と同じ組成のものをを用いてウサギでの局所刺激性試験が実施され、異常は認められていない。

薬効薬理試験は、2種の実験的大腸炎モデルにおいて、メサラジンの経直腸投与について国内で検討した。いずれも 8.33 mg/mL (25.0 mg/kg) を 1 日 2 回投与で有意な障害の抑制効果が認められた。

薬物動態試験は、国内においてラットにメサラジン標識体を、カニクイザルにメサラジンを経直腸投与し検討した結果、体内暴露の程度は、経口投与より少ないことが示唆された。海外ではヒトにメサラジン注腸剤を反復投与したとき、メサラジン錠を経口投与したときより体内暴露量が低いことが確認された。また、日本人におけるメサラジン錠投与時の吸収性は海外での成績と同様であったことより、メサラジン注腸剤投与時の吸収性は日本人においても低くなると推定された。

第Ⅰ相臨床試験：1982 年にデンマークで活動期の潰瘍性大腸炎患者（軽～中等症）を対象に、メサラジン懸濁液を 1 g 単回注腸投与したときの体内動態と安全性が検討され、さらに注腸剤を 1 日 1 回 1 g、10 日間反復投与を実施し、副作用が少なく安全に投与できることが示された。

メサラジン注腸剤がデンマークにて上市（1986 年）された後の 1989 年以降、ペンタサ注腸剤をほかの各種メサラジンの経直腸投与製剤と比較した臨床薬理試験がデンマーク、フランスで実施された。これらの結果メサラジン注腸剤は、メサラジン錠を経口投与した時より血漿中濃度は低く、全身性の吸収が低いことが示された。

第Ⅱ相臨床試験：1983 年より英国とイタリアで実施されたプラセボ対照二重盲検試験の結果、メサラジン注腸剤 1 日 1 g の活動期潰瘍性大腸炎（軽～中等症）に対する有効性が報告された。1986 年、米国で実施されたプラセボ対照二重盲検法での用量反応比較試験により、メサラジン注腸剤の 1 日 1 g、2 g、4 g 投与はいずれもプラセボに比較して有意に症状を改善させるが、1～4 g の間では有意な差は認められないことが、また安全性においてはいずれの群もプラセボ群と副作用発現率に差がないことが報告された。

第Ⅲ相臨床試験：1984 年以降メサラジン注腸剤の実薬対照による比較試験が、ステロイドの注腸剤を対照として欧州各国で実施され、プレドニゾロン（1984～85 年、デンマーク）、ハイドロコチゾン（1987 年、イタリア）、プデソナイド（1987～88 年、フランス、ベルギー）に対し、同等の有効性を有する結果が報告された。更に、1987 年米国で長期試験が実施され、潰瘍性大腸炎（軽～中等症）の活動期から緩解期にかけて 12 箇月以上の長期投与（緩解期では間歇投与）においても問題となる副作用を認めず、長期投与の有用性が確認された。

以上の海外成績で第Ⅱ相臨床試験では、メサラジン注腸剤の 1 日 1～4 g までの臨床的有效性及び臨床的安全性は既に欧米で確立されていることが確認された。第Ⅲ相臨床試験では本剤 1 g の 1 日 1 回投与によって、軽～中等症の潰瘍性大腸炎に対してステロイド注腸剤と同等の

有効性、安全性が示されている。また、メサラジン錠と比較しても、体循環に吸収される量が低く安全性は高いと考えられる。更に国内において報告されたメサラジン注腸剤の臨床成績からも、海外と同様に有効性、安全性が認められていることから、新たに国内での臨床試験は追加実施することなく、早期に医療現場に提供するため、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて(平成11年2月1日、医薬審第104号)」を踏まえ、また既に国内でメサラジン注腸剤を適応外で使用している専門医の意見も考慮して以下の内容で輸入承認申請を行うこととした。

承認申請品目：ペンタサ注腸1g

効能及び効果：潰瘍性大腸炎(重症を除く)

用法及び用量：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。

本剤の開発経緯図を図Ⅰ-1に示す。

図Ⅰ-1 メサラジン注腸剤の開発の経緯

(3) メサラジン注腸剤が医学薬学上公知と考える事由

1) 米国における潰瘍性大腸炎の標準的治療法

米国においては潰瘍性大腸炎の標準的治療法にメサラジン注腸剤が組み入れられている。

米国における潰瘍性大腸炎の診断・治療指針としては、1997年に American College of Gastroenterology とその臨床指針委員会 (Practice Parameters Committee) の支援により作成されたものが発表されている^{参考資料(1-2)}。

米国の潰瘍性大腸炎の治療方針は、臨床的な重症度に加え急性期の罹患範囲により決定される。それは、

- 1) 炎症範囲が限局しているか：炎症範囲が脾湾曲部より肛門側に限局している（遠位型）場合、治療薬剤の局所投与が可能となる。
- 2) 広範囲に及ぶか：炎症範囲が脾湾曲部より口側まで及ぶ場合、薬剤の全身投与が必要になる。

上記2つのケースそれぞれに、緩解導入時と緩解維持療法について治療指針が示されている。

1-a) 軽症～中等症の遠位型潰瘍性大腸炎の治療指針：

アミノサリチル酸類(メサラジン、サラゾピリン等)の経口投与、メサラジンやステロイドの局所投与(経肛門投与)がある。アミノサリチル酸類の経口投与やステロイドの局所投与に抵抗性を示す患者にはメサラジン注腸療法が効果的なことがある。経口、局所療法共に効果が期待できるので、どちらの治療方法を選ぶかは患者の好みによるところが大きい。2～4gのメサラジン注腸は、脾湾曲部より肛門側の大腸(左半結腸)には到達し、同部位の炎症の緩解導入と緩解維持に効果がある。また1gのメサラジン注腸が標準的な4gのメサラジン注腸と同様の効果があることが最近確かめられている。局所投与の利点は、経口投与と比較して一般的に効果がより早く、用量設定が容易なことである。患者によっては、経口投与と局所投与の併用で最大の効果が得られる場合がある。

1-b) 遠位型潰瘍性大腸炎に対する緩解維持療法指針：

2～4gのメサラジン注腸は、脾湾曲部より肛門側の遠位型潰瘍性大腸炎の緩解維持に効果がある。1日2～4gのサラゾピリン経口投与や1日1.5～4gのメサラジン経口投与も緩解維持に効果がある。

2-a) 軽症～中等症の広範囲潰瘍性大腸炎の治療指針：

初期治療には、1日4～6gまでのサラゾピリン経口投与、あるいは1日4.8gまでのメサラジンの経口投与を用いる。局所療法(注腸剤、坐剤等)は経口投与との併用で用いるが、炎症が局所療法の作用する左半結腸より更に口側に及んだ場合、経口投与が必要になる。一般的にステロイド経口投与は局所療法の併用の有無に関わらず、アミノサリチル酸類経口投与に抵抗性を示す患者や、症状から迅速な緩解導入が必要な患者に用いるべきである。

2-b) 軽症～中等症の広範囲潰瘍性大腸炎に対する緩解維持療法指針：

サラゾピリン、オルサラジン(日本未承認)、メサラジンすべてに再燃予防効果がある。原則的に漫然とステロイド投与を継続すべきではない。

以上のように、メサラジン注腸剤は遠位型潰瘍性大腸炎はもちろんのこと、広範囲潰瘍性大腸炎に対してもメサラジン経口剤との併用で、急性期治療及び緩解維持療法の薬剤として位置付けられ、必須の治療薬とされている。

2) 海外の臨床使用成績

メサラジン注腸剤の有用性を証明する多くの臨床試験成績が公表されている。

メサラジンの注腸について国内外の論文を以下の検索式で検索した。

検索対象データベース： Pub Med (MEDLINE)

検索式： (mesalamine OR mesalazine OR (5-aminosalicylic acid)) AND enema

対象期間は特に制限せず。したがって MEDLINE がカバーしている 1966 年以降の文献が対象。

検索結果：164 件ヒット

上記 164 件から、メサラジン注腸剤の臨床成績に関係している海外文献を、以下 3 つのレベルに分けて整理した。

i) 大規模な比較臨床試験(基本的に二重盲検試験)

ii) 上記に当てはまらない他の臨床試験

iii) 症例報告

以下、これら海外における臨床使用成績の概略を主題ごとにまとめた。

① 活動期潰瘍性大腸炎に対する有効性、用量について

メサラジン注腸剤が潰瘍性大腸炎に対して有効であることを大規模な二重盲検試験で実証したのは、1987 年カナダの Sutherland¹⁰⁾で、メサラジン注腸剤とプラセボの多施設二重盲検比較試験により報告された。活動期の遠位潰瘍性大腸炎患者に対し 4g/60 mL メサラジン注腸剤 (Rowasa[®]) 群 76 例、プラセボ群 77 例について検討され、3 週後、6 週後ともプラセボに対して有意な差で有効性を証明した。

この時期には、ステロイド剤等との比較試験も数多く実施された。例えば 1987 年イタリアの Campieri¹¹⁾によるハイドロコチゾン注腸剤との多施設二重盲検比較試験 (全 86 例)では、4g/100mL メサラジン注腸剤は 100mg/100mL ハイドロコチゾン注腸剤に対して有意に病態を改善したことを報告している。また、1988 年オランダの Mulder¹²⁾により報告されたリン酸プレドニゾロン注腸剤との二重盲検比較試験 (全 29 例)では、3g/40mL メサラジン注腸剤は 30mg/40mL リン酸プレドニゾロン注腸剤と同等の効果を示した。

一方ペンタサ注腸剤についても、1987 年デンマークの 5-ASA グループ¹³⁾はプレドニゾロン注腸剤との多施設二重盲検比較試験 (全 123 例)において、1g/100mL メサラジン注腸剤が 25mg/100mL プレドニゾロン注腸剤と同等の効果を示したことを報告している。

以上のように、この当時メサラジン注腸剤の用量は治験によって 1~4g までさまざまであり、ペンタサ注腸剤が最初にデンマークで承認になった 1986 年前後、他のメサラジン注腸剤もヨーロッパ各国で承認されたが、各製剤で用量が異なる結果になった。

その後、メサラジン注腸の至適用量を検討する大規模な二重盲検試験が実施された。即ち、1991 年イタリアの Campieri¹⁴⁾は、プラセボとメサラジン注腸剤の 1g、2g、4g/各 100mL の 4 群比較多施設二重盲検比較試験 (全 113 例)を実施し、メサラジン投与群はプラセボ群に比べ病態を有意に改善したが、1~4 g の用量間に差はなかったことを報告している。更に 1998 年米国の Hanauer¹⁵⁾は、上記 Campieri らの報告と同様にペンタサ注腸剤の 1~4 g/各 100mL の 4 群比較多施設

¹¹⁾ Mulder CJ, Tytgat GN et al.: Comparison of 5-aminosalicylic acid (3 g) and prednisolone phosphate sodium enemas (30 mg) in the treatment of distal ulcerative colitis. A prospective, randomized, double-blind trial. Scand J Gastroenterol, 23(8), 1005-8, 1988

二重盲検比較試験(全 287 例)を実施し、有効性においていずれのペンタサ注腸剤群もプラセボ群に対して有意な差を示したが1~4 gの用量間に差はなく、安全性においてはいずれの用量でもプラセボと差がなかったことを報告している。

イ-5 頁で説明した米国の治療指針においては、2~4 gのメサラジン注腸を投与するとの記述があるが、以上の最新の結果からメサラジン注腸剤の至適用量は1gと考える。

② 緩解維持療法について

メサラジン注腸剤が緩解維持効果を持つことを二重盲検試験で最初に実証したのは、1988 年米国の Biddle ら²⁾であった。メサラジン注腸剤で緩解導入した左側大腸炎型潰瘍性大腸炎患者に対し、プラセボ注腸剤を対照としてメサラジン注腸剤1g/60mLを1日1回就寝時に1年間投与し、1年後の緩解維持率はメサラジン注腸剤が有意に高かったことを報告(全 25 例)している。

その後イタリアの d'Albasio ら^{参考資料ト-12}は、既に緩解維持効果があることが証明されていたスルファサラジン経口剤を対照として、メサラジン注腸剤4gを毎月最初の 7 日間だけ投与する間歇投与により、2年間投与観察を続けた。本試験は無作為化比較試験により60例の症例を集め、両群間で緩解維持効果に差がないことを1990年に報告している。

更に同じくイタリアの d'Albasio ら^{参考資料ト-14}は、1992~1993 年にかけて二重盲検試験(全 72 例)で、メサラジン経口剤単独群とメサラジン経口剤にメサラジン注腸剤を週2回だけ併用投与する群の2群を設定し、1年間投与を続けて緩解維持効果を検討した。その結果、併用群が有意に緩解維持率が高いことを報告している。

以上の結果から、メサラジン注腸剤は緩解維持効果があること、及びその投与方法は間歇投与でも良いと考えられる。

③ メサラジン経口剤との併用療法について

メサラジン注腸剤とメサラジン経口剤との併用療法については比較的最近報告されており、1997 年の Safdi ら^{参考資料ト-15}及び2001年の Vecchi ら^{参考資料ト-16}の報告がある。

米国の Safdi ら^{参考資料ト-15}は遠位潰瘍性大腸炎に対する効果を確認するため、①経口剤単独群(2.4g/日)、②注腸剤単独群(4g/日)、③併用群の3群を二重盲検試験で比較し、併用群が経口剤単独群に比較して有意に血便の消失を促すこと、及びその期間が短縮されることを報告した。また、注腸剤単独群との比較においても、併用群でより良好な成績が示されたものの有意差は認められなかった(全 60 例)。

イタリアの Vecchi ら^{参考資料ト-16}は Safdi らの報告を受け、経口剤群と併用剤群の1日メサラジン投与総量を同じにして両群を比較した。即ち、活動期潰瘍性大腸炎患者における①経口剤4 g/日、②経口剤2 g/日+注腸剤2g/日の有効性を二重盲検試験で比較した(全 130 例)。その結果、臨床的緩解率、改善率、改善までの期間、内視鏡的緩解率において、両群とも高い緩解導入・改善率を示したが、両群間での有意な差は認められなかった。

以上の結果から、注腸剤と経口剤の併用は経口剤単独よりも高い効果を現わすと考えられる。また併用により新たな副作用やその頻度の上昇は認められず、患者への受容性は良好であることが示されている。

²⁾ Biddle WL, Greenberger NJ et al. : 5-Aminosalicylic acid enemas, effective agent in maintaining remission in left-sided ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 94(4),1075-9,1988, Erratum in: *Gastroenterology*, 96(6),1630, 1989

3) 国内での使用状況

国内においてもメサラジン注腸剤の有用性を示す多くの臨床試験成績が報告されている。

またメサラジン注腸剤に関する国内の公的な研究事業としては、平成 12 年度の厚生省特定疾患・難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班(下山班)(以下難病研究班)の分担研究として慶応大学の長沼らが「潰瘍性大腸炎に対するメサラミン(メサラジンの米国一般名)注腸の効果の検討」と題し、1 g メサラジンを 20 例の患者に注腸投与した成績を報告している^{参考資料イ-3)}。

更に文献検索の結果、国内の臨床使用経験としては、上記の難病研究班の成績を含め、以下に示す 16 報が確認された。

① 難病研究班で発表された 20 例の成績^{参考資料イ-3)}について

同研究班の事業報告及び日本消化器病学会雑誌に発表された^{参考資料ト-17)}論文「ステロイド抵抗性・依存性遠位潰瘍性大腸炎に対するメサラミン注腸の有用性」によると、ステロイド抵抗性又は依存性の潰瘍性大腸炎 20 例にメサラミン注腸 1 g を投与し、中止した 4 例を除いた 16 例中、2 週間後に 3 例(19%)、4 週間後に 8 例(50%)で肉眼的血便が消失し、4 週間以上継続し得た 13 例全例で、プレドニゾロンの減量が可能であった。中止した 4 例は、いずれも 3 日以内に中止されており、理由として 3 例(15%)は「注腸の刺激による腹部の不快感・違和感」の訴え、1 例(5%)は発疹と 38℃ 台の発熱であった。この症例は、スルファサラジンによる発疹の既往があった症例で同剤のアレルギーを有する患者ではじゅうぶんな注意が必要であることが報告されている。その他の 4 日以上投与可能であった症例では副作用は認められていない。以上の結果から、メサラジンの注腸剤は軽～中等症の潰瘍性大腸炎に有効であり、また血便が持続したステロイド使用例のステロイド減量及び、長期のステロイド使用による副作用防止に適した治療法であると結論している。

- ② 1985 年、日本医大多摩永山病院薬剤科の村田^{参考資料イ-5)}は、メサラジン 4 g を 100mL の緩衝液に懸濁して 3 名の被験者に注腸投与し、血中濃度を測定した結果、吸収が低いことを報告した。
- ③ 1990 年、日本医大多摩永山病院外科の田中^{参考資料イ-6)}は、院内調剤したメサラジン 4 g 及び 8 g 注腸剤を活動期潰瘍性大腸炎患者 20 名(男性 11 例、女性 9 例)に投与し、軽～中等症の患者(13 例)では平均 35 日間、重症の患者(7 例)では平均 86 日間投与して約 70%に有効であったことを報告している。注腸療法による副作用を認めていない。
- ④ 1999 年、市立小樽病院小児科の石黒^{参考資料イ-7)}は、緩解に導かれた 13 歳の女兒に対して、維持療法としてステロイド注腸剤からメサラジン注腸剤に切り替え 2 g を投与したところ、6 箇月以上緩解を維持したことを報告している。
- ⑤ 2000 年、宮崎医大第二内科の山本^{参考資料イ-8)}は、ステロイド坐剤が無効であった中等度活動性左側結腸炎型潰瘍性大腸炎に対し、メサラジン注腸剤 1 g が著効であった 1 例を報告している。
- ⑥ 2000 年、川崎医大消化器内科の古賀^{参考資料イ-9)}は、それまでステロイド注腸剤では効果がなく抵抗性を示していた中等症の遠位潰瘍性大腸炎 3 例にメサラジン注腸剤 1 g を投与し、全例で下血の消失など臨床症状改善を得、1 箇月以内に臨床的な緩解を得たと報告している。
- ⑦ 2000 年、札幌厚生病院消化器科の栃原^{参考資料イ-10)}は、ステロイド剤投与の代わりに、メサラジン注腸剤やメサラジン・サラゾスルファピリジン増量及び併用法などにより効果を認めたと報告している。
- ⑧ 2000 年、宮崎医大第二内科の山本^{参考資料イ-11)}は、S 状結腸に高度の狭窄を認めた潰瘍性大腸炎患者にメサラジン注腸療法を試み(投与量不明)、狭窄が改善したことを報告している。
- ⑨ 2000 年、日本医大多摩永山病院薬剤科の高田^{参考資料イ-12)}は、ステロイドホルモンで改善が見られない 3 症例に対してメサラジン注腸療法を施行し(投与量不明)、3 例とも炎症が軽減され、副作用は特に認められなかったことを報告している。

- ⑩ 2001 年、宮崎医大第二内科の山本ら^{参考資料イ-13}は、種々の従来の治療では緩解導入が困難であった潰瘍性大腸炎患者 4 例に対してメサラジン注腸療法を施行し(投与量不明)、いずれも有効であったことを報告している。
- ⑪ 2001 年、三州病院の黒木ら^{参考資料イ-14}は、ステロイド内服・注腸では改善が乏しかった直腸炎型潰瘍性大腸炎患者 1 例に対してメサラジン注腸療法を在宅で施行し(投与量不明)、2 箇月後に改善したことを報告している。
- ⑫ 2001 年、大阪医大第二内科の森田ら^{参考資料イ-15}は、潰瘍性大腸炎手術後の直腸・S 状結腸粘液瘻よりの出血、びらん・潰瘍形成に対して、メサラジン注腸(750mg/日)及びベタメタゾン坐剤 2mg/日で軽快し、その後もメサラジン注腸のみでコントロール良好であると報告している。
- ⑬ 2001 年、日本医大多摩永山病院消化器科の松田ら^{参考資料イ-16}は、25 例の潰瘍性大腸炎患者にメサラジンとして 2～4 g/60mL、1 日 1 回の割合で 2～4 週間のメサラジン注腸療法を施行した結果、直腸炎型では 14 例中 11 例有効(78.5%)、全大腸炎型は 11 例中 4 例(36.4%)に有効という結果を得た。臨床経過別では再燃緩解型 62.5%(16 例中 10 例)、初回発作型 55.6%(9 例中 5 例)に有効であった。重症度別では軽症 81.8%(9/11)、中等症 62.5%(5/8)、重症 16.7%(1/6)で有効と判定された。なお、特記すべき副作用は認められていないと報告している。
- ⑭ 2001 年、兵庫医大消化器内科の小坂ら^{参考資料イ-17, 18}は、難治性痔瘻や肛門痛などの症状を有するクローン病患者 20 例に対し、メサラジン 750mg を 20mL の微温湯に懸濁して注腸した。20 例中 12 例(60%)で肛門部痛の改善や二次口からの分泌物の減少を見たことを報告している。
- ⑮ 2001 年、岡山大学消化器内科の野崎ら^{参考資料イ-19}は、再燃した左側大腸炎型の患者で、ベタメタゾン注腸、内服により治癒傾向にあったものの漸減により再び悪化しサラゾピリン坐剤 1 g を追加投与するも効果がなかった症例に対し、メサラジン注腸 1 g に変更したところ緩解に導入できたと報告している。他にメサラジン注腸施行例 14 症例を報告しているが詳細は不明である。
- ⑯ 2001 年、宮崎医大第二内科の山本ら^{参考資料イ-20}は、遠位大腸に病変の主座があり、従来の治療では緩解導入が困難であった潰瘍性大腸炎患者 8 例に対し、メサラジン 1 g を微温湯 50～250mL に懸濁して注腸した。症例毎の活動性病変範囲により、液量を決定し、原則的に 1 日 1 回就寝前に行い注腸後 30 分はベッド上安静とした。8 例中 2 例は手技的煩雑さや肛門不快感のため 1 週間以内で中止した。残り 6 例では 4 週間以上治療が継続でき、全例 2 週間以内に血便は消失し、5 例で便回数の改善が見られたと報告している。

一方、実際にメサラジンの注腸投与をペンタサ錠を粉砕又はメサラジンの試薬を用いて、院内調剤により実施している専門医にインタビューし、その使用実態を調査した結果を以下に示す。

①

【使用用量、液量】 1 回 1 g を 50～100mL に懸濁して投与する。液量は炎症が比較的上部の下行～横行結腸にある場合は 100mL に増やしている。

【用法、用量】 1 回/日(1 g/日)又は 2 回/日(2g/日)。少し症状が重いかなという時は 1 日 2 回を採用している。

【投与期間】 緩解維持にも使っている。その場合投与回数は週 2～3 回の間歇投与にしている。

【適応患者】 直腸、左側大腸炎型の患者はもちろんだが全大腸炎型の患者にも使う。遠位の炎症を抑えることにより下血、腹痛など臨床症状はかなり抑えられ、患者の QOL は大きく改善されることが多い。したがって、脾湾曲部より上部に炎症がある場合はメサラジン経口剤と併用して使用する。

【経験症例】 10～20 例

【副作用】 1 例アレルギー反応が出た経験がある。

②

【使用用量、液量】 1 回 1 g を 100mL に懸濁して投与するのが標準だが、海外の文献を参考に 4 g まで投与した経験はある。液量は 50～200mL まで経験がある。

【用法、用量】 1 日 1 回投与が普通だが、症状が重い場合は 1 日朝晩 2 回の場合もある。しかし中等症までで重症患者には使用しない。

【投与期間】 緩解になっても継続して 1 日 1 回投与を続けている。患者自身の効いているという実感があるので続けているが、長期使用には使いにくいのは事実である。

【適応患者】 直腸、左側大腸炎型を中心に全大腸炎型でも直腸などに炎症があれば使う。ただし、経口剤との併用であり、補助的に使っている。

【経験症例】 約 10 例

【副作用】 1 例アレルギー反応を経験した。

③

【使用用量、液量】 1 回 250mg 又は 500mg を 10mL 又は 20mL に懸濁して投与する。通常成人には 1 回 500mg、小児には 1 回 250mg を投与する。液量に関しては、基本的には 20mL であるが、患者が薬液を保持できるかどうかを目安に調節している。潰瘍性大腸炎の患者は、健常人に比べ、一般的に保持することが難しい。

【用法、用量】 1 回/日 (500mg/日) 又は 2 回/日 (1 g/日、朝、夕) 投与する。患者の生活パターンに応じて両者は区別している。患者が通勤・通学をしている場合等には、朝に注腸を行うと“もれ”の問題があるので、1 日 1 回を採用している。

【投与期間】 緩解導入されれば基本的には中止する。

【適応患者】 直腸、S 状結腸に炎症を持つ患者。20mL であっても S 状結腸の下部まではカバーできる。

【経験症例】 40 例以上

【副作用】 特に問題になったことはない。

④

【使用用量、液量】 1 回 1 g を 100mL に懸濁して投与する。

【用法、用量】 1g を 1 日 1 回又は 500mg ずつ朝晩 2 回に分けて投与する。

【投与期間】 ステロイドから離脱することを目的として使用することが多く、離脱できれば投与を中止する。

【適応患者】 直腸炎～左側大腸炎型を中心に使用する。メサラジン経口剤も併用して使用する。

【経験症例】 約 10 例

⑤

【使用用量、液量】 1 回 1 g を 50mL に懸濁して投与する。横行結腸まで届かそうとするなら 100mL でも良いと思う。

【用法、用量】 1 回/日 (1 g/日)。効果の面からは 1 日 3 回投与が常に炎症部位に薬剤が存在して良いと考えられるが、患者が注腸剤は嫌うので 1 日 1 回としている。

【経験症例】 3 例

以上各施設の使用実態の要点を次頁の表Ⅰ-1 に示す。

表1-1 メサラジン注腸剤の国内における使用実態

病院 医師名	経験症例	使用用量 液量	用法・1日用量	投与期間、 緩解期の投与方法	適応患者
	10 ～ 20 例	1回 1 g 50～100mL	1回/日(1 g/日) 又は 2 回/日 (2g/日)	緩解期も投与する。 投与回数は週2～3 回程度	直腸、左側大腸炎型及び 全大腸炎型に経口剤と併 用して用いる。
	約 10 例	1回 1 g (4g の経験あり) 50～200mL	1回/日又は2回 /日	緩解期も投与する。 投与回数は 1 回/1 日のまま。	直腸、左側大腸炎型及び 直腸などに炎症がある全大 腸炎型に経口剤と併用して 用いる。
	40 例以上	1回 250～ 500mg 10～20mL	1回/日(500mg/ 日)又は2回/日 (1g/日)	緩解導入されれば 基本的には中止	直腸、S 状結腸に炎症を持 つ患者
	約 10 例	1回 1 g 100mL	1 g/日を1回/日 又は2回に分け て	ステロイドから離脱 するまで	直腸炎～左側大腸炎型を 中心に使用。経口剤も併用 して使う。
	3 例	1回 1 g 50mL	1回/日(1 g/日)		

なお、日本消化器内視鏡学会及び日本消化器病学会からもメサラジン注腸剤の早期使用の強い要望が出されており、医学専門家、難病研究班の分担研究者など専門医から、使用実態を踏まえた具体的使用方法の提案^{参考資料(1-22)}がなされている。

(4) メサラジン注腸剤の臨床的位置付け

本邦における潰瘍性大腸炎に対する治療指針は、厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班（下山班）から平成 10 年度に改訂案^{参考資料イ-1)}が出されている。このフローチャートを図イ-2 に示す。

潰瘍性大腸炎の治療に当たっては、主として重症度に応じて薬物の種類とその使用方法を選択する。治療指針では軽症、中等症、重症、激症型の 4 つに分類し、このうち軽症、中等症では外来治療が中心となり、ペンタサ錠又はサラゾピリン錠を中心に治療を開始する。

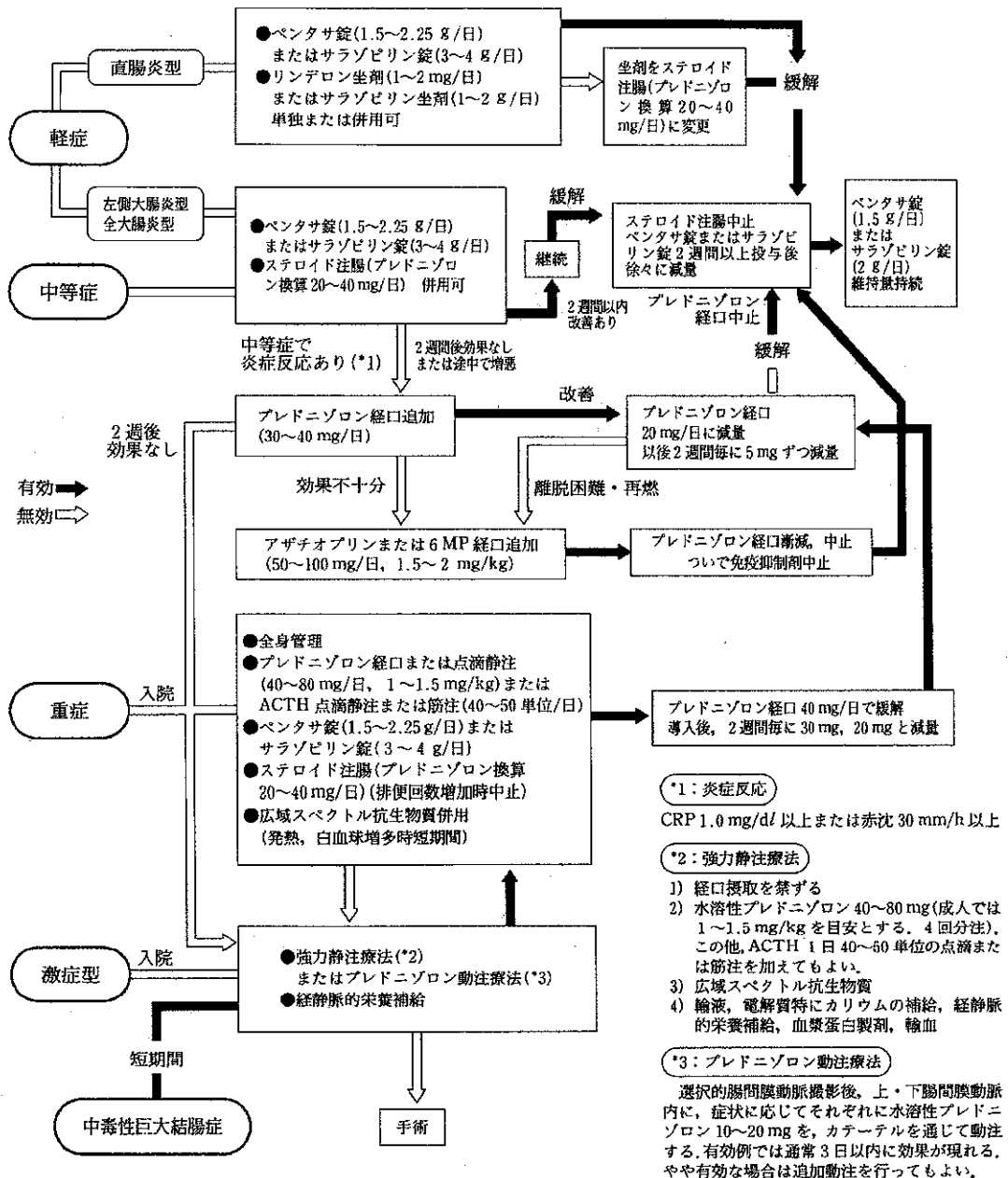


図 イ-2 潰瘍性大腸炎の治療指針改訂案(薬物療法)
〔厚生省特定疾患難治性炎症性腸管障害調査研究班 1999 〕

軽症のうち、直腸炎型ではペンタサ錠又はサラゾピリン錠、もしくはサラゾピリン坐剤又はステロイドであるリンデロン坐剤を単独又は経口剤と併用して治療を開始する。軽症のうち残る左側大腸炎型及び全大腸炎型は、中等症と同様にペンタサ錠又はサラゾピリン錠を使用するが、ステロイド注腸を併用することもある。軽症、直腸炎型で上記治療2週間で改善しない場合は、坐剤をステロイド注腸に代えて治療を続ける。その他それぞれの治療で改善しなかった場合、及び緩解に導入できた場合の治療法はフローチャートに示されたとおりである。

以上の治療ガイドラインから本剤の臨床的位置付けについては、既にメサラジン注腸剤がガイドラインの中に入っている米国のを参考とし、また専門医に相談した結果も踏まえ、日本の治療指針の枠組みに沿って考えたとき、次のようになると思われる。

本剤は軽症～中等症の直腸炎型及び左側大腸炎型の緩解導入には、単独又はペンタサ錠、サラゾピリン錠との併用で用いられ、また緩解維持にも同様に使用可能と考える。軽症～中等症の全大腸炎型には、ペンタサ錠、サラゾピリン錠と併用して使用するが、特に大腸下部に強い炎症がある場合はその部分の炎症を確実に抑える目的で経口剤と併用するのが望ましく、また緩解維持にも同様に使用可能と考える。以上のことを表にまとめると表1-2のようになる。

表1-2 メサラジン注腸剤の臨床的位置付け

	軽～中等症	
	活動期	緩解期(維持)
遠位型 (直腸、左側大腸)	単独又は併用*	単独又は併用*
広範囲型 (全大腸)	併用*	併用*

*ペンタサ錠又はサラゾピリン錠との併用

なお、潰瘍性大腸炎の医療受給書交付件数からの患者数は6万631人(平成11年度末)であるが、治療が必要な活動期の患者は約2割の1.2万人と推定される。

2. 特徴及び有用性

(1) 非臨床試験成績から見た特徴及び有用性

- 1) 室温保存で長期安定であり、院内調剤による用時調製が不要である。・・・ (h-1 頁)
- 2) あらかじめ容器に充てんされたディスポーザブルタイプのため、・・・ (h-27 頁)
 - ① 外来や在宅でも簡便に投与できる。
 - ② 患者による在宅調製が不要であり、微生物汚染や調製過誤のおそれがない。
- 3) モデル動物に対する薬理試験結果から、ステロイドと同様に高い薬効が認められる。・ (h-5 頁)
- 4) 薬物動態の検討から、メサラジン経口剤より未変化体、アセチル体の血漿中濃度は低いことが認められており、より高い安全性が期待できる。・・・ (h-7 頁)

(2) 臨床試験成績から見た特徴及び有用性

- 1) 軽～中等症の活動期潰瘍性大腸炎に対して、メサラジン注腸剤は1日1回1 g 投与で緩解導入できる。・・・ (t-9 頁)
- 2) 活動期潰瘍性大腸炎に対して、ステロイド注腸剤(プレドニゾロン、ハイドロコチゾン)と同等の効果を示し、長期投与してもステロイドのような副作用がない。・・・ (t-14、17 頁)
- 3) ステロイド抵抗性、依存性の潰瘍性大腸炎に対しても有効性が期待できる。・・・ (t-35 頁)
- 4) 経口剤と比較して体循環への吸収量が低く、より高い安全性が期待できる。1日4 g 投与まで副作用の発現率はプラセボと同様であり、広い安全域が確保できる。・・・ (h-12、t-9 頁)
- 4) 経口剤と比較して腸管内局所濃度は高いと推測され、直腸、S状結腸、下行結腸へのより確実な治療効果が期待できる。・・・ (t-32 頁)
- 6) 潰瘍性大腸炎の緩解期の維持にも有効である。・・・ (t-19、29 頁)

3. 外国における使用状況 (2001 年 8 月現在)

外国での承認年月日及び上市年月を表イ-3 に示す。ペンタサ注腸剤 (Pentasa® Rectal Suspension) は、2001 年 8 月末現在、世界 36 箇国で承認され、22 箇国で上市されている。なお米国では、臨床試験は実施したが、メサラジン製剤の特許の関係でペンタサ注腸剤は未発売で、別ブランド製品より 1988 年 1 月から発売されている。

表イ-3 ペンタサ注腸剤の外国における使用状況 (2001 年 8 月現在)

国 名	承認年月日	上市年月
デンマーク	1986. 08. 28	1986. 11
イスラエル	1987. 01. 01	1987. 03
フランス	1987. 02. 09	1989. 02
フィンランド	1987. 08. 01	1987. 09
オランダ	1987. 09. 16	1987. 12
ニュージーランド	1988. 10. 20	1990. 03
英国	1988. 11. 15	1989. 05
アイルランド	1989. 02. 02	1989. 03
ルクセンブルグ	1989. 03. 01	1992. 01
ノルウエー	1989. 04. 01	1989. 05
アイスランド	1989. 12. 05	1990. 01
イタリア	1990. 03. 01	1991. 03
ベルギー	1990. 04. 11	1992. 01
香港	1992. 01. 01	1995. 05
ドイツ	1992. 01. 16	1992. 09
ポルトガル	1992. 01. 22	1993. 05
マレーシア	1992. 08. 01	—
オーストリア	1993. 01. 18	1993. 01
アラブ首長国連邦	1993. 03. 28	—
スイス	1993. 12. 16	1993. 12
クウェート	1994. 01. 01	—
チュニジア	1994. 06. 16	1996. 03
カナダ	1994. 08. 01	1995. 07
パキスタン	1995. 10	—
スペイン	1996. 01. 31	1996. 03
アルゼンチン	1997. 12. 01	—
モロッコ	1998. 02. 18	1998. 04
ラトビア	1998. 04. 22	—
エストニア	1999. 02. 26	—
リトアニア	1999. 03	—
スウェーデン	1999. 09	—
ポーランド	2000. 07	—
ハンガリー	2000. 08	—
ヨルダン	2000. 09	—
イラク	2000. 10	—
ブラジル	2001. 06	—

海外におけるペンタサ注腸剤の安全性情報については、開発元である から毎年、ペンタサに関する定期安全性最新報告 (PSUR) が報告されている。その最新版は 2001 年 12 月 18 日発行の第 6 版である。

第 5 版によると 1986 年 9 月から 1999 年 12 月 31 日までのペンタサ注腸剤の推定患者暴露数は 63,349 例である。同期間内のペンタサ注腸剤に関する副作用は 19 例 33 件であった。注腸剤特有と考えられる副作用はなく、その発生頻度も 0.03% と大変低い。

におけるペンタサ注腸剤の添付文書の全文を以下に示す。

ペンタサ®注腸剤 1 g 添付文書

語版の翻訳

ペンタサ®注腸剤 1 g

注意：下記に記載する以外の用量、適応について主治医は処方することができる。その場合は医師の処方に従うべきである。

製剤形状：注腸剤

内容物の記載：1 本の注腸剤に有効成分であるメサラジン 1 g を含有する。

エデト酸ナトリウム、ピロ亜硫酸ナトリウム、酢酸ナトリウム、塩酸、精製水を賦形剤として添加している。

作用機序：ペンタサ®注腸剤は慢性の炎症性腸疾患の治療に有効である。

販売許可者：

での販売者：

適応：結腸や直腸に炎症を持つ慢性の炎症性腸疾患 (潰瘍性直腸 S 状結腸炎)

禁忌：ペンタサ®注腸剤は、サリチル酸エステル・塩類、本薬のほかの成分に過敏反応を示す患者、及び重篤な肝疾患・腎疾患患者に投与してはいけない。

使用に際しての特別な注意事項：スルファサラジンにアレルギーの既往のある患者は、ペンタサ®でもアレルギーを起こす可能性がある。(サリチル酸アレルギーによるリスク)

肝臓、腎臓機能への障害が、更に起きた場合は主治医に相談する。本薬は腎機能に障害のある患者には使用を勧めない。腎機能は定期的に観察すべきで、特に治療の初期には実施する。血液分画の重大な変化並びに心筋及び心膜の炎症 (心筋炎及び心膜炎) が稀に見られる。これらの有害反応の疑いがある場合は、主治医と相談し、治療を中止すべきである。症状としては、出血、挫傷、咽頭痛、発熱、また心筋炎及び心膜炎の炎症の場合には発熱と息切れを伴う胸痛が起こりうる。

2 歳以下の幼児への本薬の投与は勧めない。

他剤との相互作用：知られていない。

妊娠及び授乳：限られた経験しかない。ペンタサ®注腸剤は医師からの助言なしに、妊娠及び授乳期に使用すべきではない。

運転・機械の操作への影響：ない。

用量：成人は就寝時に1 g(1本)。

使用上の指示：ペンタサ®注腸剤は、使用直前まで取り出さないようにアルミ袋で包装されている。

1. 注腸剤を投与する前には排便をしておくことを勧める。
2. アルミ袋から取り出す。(図1)
3. 使用前にプラスチック容器をよく振る。
4. 容器の先端の部分を振じ切る。(図2)
5. 注腸剤の注入に適した、例えば下記に示すような左側臥位をとる。
6. 同封してあるプラスチックの袋で手を覆い容器を握る。(図3)
7. ノズル部分を肛門に慎重に挿入し、溶液をゆっくりと押し出す。
8. 圧縮して小さくなった容器と共にノズル部分を引き抜き(図4)、容器を捨てる前に容器を袋で包む。(図5)
9. 5～10分間、又は注腸剤を排泄せざるを得なくなるまで同じ体位を保つ。

注) ペンタサ®注腸剤は布地を変色させる可能性があるため、こぼすことを考慮してベットのシーツや下着を保護することを勧める。もし、布地の上にこぼした場合、直ぐに水などに浸ける。

過量処置：経験が少ない。もしも過量に気づいた場合、医師に相談する。

副作用：ペンタサ®注腸剤は一般的には高い耐薬性が示されている。

患者の1～3%に、下痢、悪心、腹痛、頭痛、嘔吐、蕁麻疹や湿疹等の発疹が見られる。過敏反応が時々発現する。ペンタサ注腸剤の投与のあとに、かゆみ、不快感、便意切迫などの軽い刺激が発現することがある。筋肉や関節の痛み、一過性の脱毛、息切れ、肝及び腎機能の障害、心筋、心膜及び脾臓の炎症、血液分画の変化が非常に稀に見られる。

副作用が発現した場合、医師に相談する。

保管：保存箱を開封しない間は、室温にて保管。

使用期限：包装容器の日付を確認。使用期限を超えて使用してはならない。

添付文書の最新改定日：1997年4月

4. 一般的名称

(1) JAN

平成5年11月4日の医薬品名称調査会で以下のように決定され、平成5年12月17日付薬新薬第107号により通知された。

JAN:	(日本名)	メサラジン	(英名)	mesalazine
化学名:	(日本名)	5-アミノサリチル酸	(英名)	5-aminosalicylic acid

(2) INN

mesalazine [rec. INN List25, WHO Drug Information Vol.39, No.5, p8(1985)]

5. 同種同効薬一覧表

同種同効薬として、既承認の同一成分経口剤であるメサラジン錠、及び同じ注腸剤で潰瘍性大腸炎に効能を有するリン酸ベタメタゾンナトリウム注腸剤を表4-4に示した。