

審査報告書

平成 20 年 1 月 21 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記に医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	ペンタサ錠 250
[一 般 名]	メサラジン
[申 請 者 名]	日清キョーリン製薬株式会社
[申請年月日]	平成 18 年 6 月 14 日
[剤型・含量]	1 錠中メサラジン 250mg を含有する錠剤
[申請区分]	1-(6) 新用量医薬品
[特記事項]	「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及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 20 年 1 月 21 日

[販売名] ペンタサ錠 250
[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 18 年 6 月 14 日
[特記事項] 「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及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請

[審査結果]

平成 11 年 2 月 1 日付 研第 4 号、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」の通知に基づいた申請であり、提出された資料を医薬品医療機器総合機構において審査した結果、「小児の潰瘍性大腸炎及びクローン病における本剤の有効性及び安全性は医学薬学上の公知である」との申請者の主張は妥当と考えられ、新たなる臨床試験を課することなく、本品目を以下の用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【用法・用量】

潰瘍性大腸炎：

通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1,500mg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 2,250mg を上限とする。

通常、小児には、メサラジンとして 1 日 30～60mg/kg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 2,250mg を上限とする。

クローン病：

通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1,500mg～3,000mg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。

通常、小児にはメサラジンとして 1 日 40～60mg/kg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減する。

(今回、下線部追加)

審査報告 (1)

平成 19 年 12 月 21 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ペンタサ錠 250
[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 18 年 6 月 14 日
[剤型・含量]	1 錠中メサラジン 250mg を含有する錠剤
[申請時効能・効果]	潰瘍性大腸炎（重症を除く）、クローン病
[申請時用法・用量]	潰瘍性大腸炎： 通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1,500mg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 2,250mg を上限とする。 <u>小児には、年齢、症状に応じて、メサラジンとして 1 日 30～60mg/kg（ただし、1 日 2,250mg を上限とする）を 3 回に分けて食後経口投与する。</u> クローン病： 通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1,500mg～3,000mg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜減量する。 <u>小児には、年齢、症状に応じて、メサラジンとして 1 日 40～60mg/kg（ただし、1 日 3,000mg を上限とする）を 3 回に分けて食後経口投与する。</u> (今回、下線部追加)
[特 記 事 項]	「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及び医薬安全局審査管理課長通知) に基づく申請

II. 提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎〈以下、UC : ulcerative colitis〉及びクローン病〈以下、CD : Crohn's disease〉）は、下痢や下血が頻回に発生し、社会生活に支障をきたす難治性疾患である。CD は小腸及び大腸を主体として、食道・胃など消化管すべての部位で発生し、消化管全層にわたる炎症性変化を特徴とする。UC は主として大腸、特に直腸にびらんや潰瘍を形成する原因不明の難治性炎症性腸疾患であり、血便、粘血便、下痢又は血性下痢を呈する。UC 及び CD ともに病因が特定されておらず根本的治療法がないものの、TNF α 抗体製剤、ステロイド製剤やメサラジン（以下、5-ASA : 5-aminosalicylic acid）製剤等により、活動期症状を抑え、緩解に導入すること及び緩解状態を維持することが治療目標となっている。

国内における 5-ASA 製剤であるペンタサ[®]錠（以下、本剤）はデンマークの Ferring 社で開発され、1993 年 11 月に希少疾病用医薬品の指定を受け、1996 年 4 月に UC 及び CD 治療薬として製造承認を取得したが、小児に対する用法・用量は設定されていない。しかし、「難治性炎症

性腸管障害に関する調査研究」班による小児潰瘍性大腸炎治療指針案¹（2002年厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業）、日本小児栄養消化器肝臓学会潰瘍性大腸炎治療指針作成ワーキンググループによる小児潰瘍性大腸炎治療指針案²（日本小児科学会雑誌 108: 611-614, 2004）、小児潰瘍性大腸炎治療指針改訂案（平成18年度厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業）及び日本小児栄養消化器肝臓学会クローン病治療指針作成ワーキンググループによる小児クローン病治療指針案（日本小児科学会雑誌 109: 815-820, 2005）においては、緩解期及び活動期の治療薬として位置付けられており、医療現場では、本剤は小児の炎症性腸疾患治療の主な選択肢となっている。また、2003年12月に日本小児科学会及び日本小児栄養消化器肝臓学会から、「小児科領域におけるペンタサ[®]錠 250 適応拡大に関する要望書」が厚生労働省に提出されている。

そのため、申請者は、海外における小児対象の臨床試験成績、国内治療指針（案）、海外治療指針、国内外の成書及び海外の総説、並びに国内における製造販売後調査の成績を取り纏め、臨床試験を新たに実施することなく、「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日付 研第4号、医薬審第104号）の記の2(2)及び(3)に基づいて一部変更承認申請するに至った。

なお、本剤は1986年デンマークにおいて承認され、2007年12月現在、成人におけるUCに対してはデンマーク、米国、ドイツ等、43カ国で、成人におけるCDに対してはデンマーク、ドイツ等、39カ国で、小児における炎症性腸疾患に対してはデンマーク、スイス等、33カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料及び非臨床に関する資料

本申請では、品質に関する資料及び非臨床に関する資料は提出されていない。

3. 臨床に関する資料

1) 臨床薬物動態及び臨床薬理の概要

<提出された資料の概略>

1980年1月～2005年10月までの期間で「mesalamine」、「pentasa」、「pharmacokinetics」、「English」、「infant 又は child 又は adolescent」及び「Humans」をキーワードとしてPubMedを用いて検索し、本剤の小児における薬物動態に関する報告1報が選定された。また、「gastrointestinal transit」、「hydrogen-ion concentration」、「child 又は children 又は childhood」、「English」、「infant 又は child 又は adolescent」及び「Humans」をキーワードとしてPubMedを用いて検索し、小児の消化管内pHプロファイル及び消化管内通過時間に関する報告1報が選定された。

(1) 小児における薬物動態<Dig Dis Sci 38: 1831-1836, 1993 : 5.4.1-2>

本剤及びスルファサラジン製剤経口投与時の5-ASA及びN-アセチル-5-ASA（以下、Ac-5-ASA）の小児における薬物動態を比較する目的で健康小児9例を対象にクロスオーバー試験が実施された。

用法・用量は本剤250mgを1日4回1週間、及びスルファサラジン製剤（以下、SAZ）500mgを初日1日2回、2日目1日3回、3日目から1日4回、計1週間、それぞれ経口投与された（いずれも5-ASAとして20～48mg/kg/日）。

^{1,2} 両指針案は同一のワーキンググループによって報告されており、1は2の一部を報告したものである。

薬物動態において、投与6日目の糞中5-ASA濃度（中央値、以下同様）は本剤4.44mM及びSAZ6.25mMで、投与7日目の尿中5-ASA排泄率は本剤1.3%及びSAZ1.1%、尿中Ac-5-ASA排泄率は本剤31.9%及びSAZ23.8%であった（尿中総5-ASA（5-ASA+Ac-5-ASA）排泄率：本剤32.4%及びSAZ25%）。また、反復投与6日後の血中5-ASAトラフ濃度は本剤約1.3 μ M及びSAZ約1.5 μ Mであった。

安全性として、SAZ2,000mg投与時にdyspepsiaが1例に認められ、試験終了2日後に発疹が1例に認められた。

申請者は、健康成人における尿中総5-ASA（5-ASA+Ac-5-ASA）排泄割合が約30%（本剤500mg単回投与時）及び31.6%（中央値、本剤500mg1日4回1週間投与時）であること、本剤500mg1日4回投与6日後の血中5-ASAトラフ濃度が0~5 μ M³で、6日目の1回目投与5時間後の血中5-ASA濃度が2 μ M（0~5 μ M）であることから、小児と成人で本剤を投与した際の薬物動態が同等であると判断している（Aliment Pharmacol Therap 4: 523-533, 1990; Scand J Gastroenterol 23: 107-112, 1988 : 5.4.1-4 及び 5）。

(2) 小児における消化管内 pH プロファイル及び消化管内通過時間<J Pediatr Gastroenterol Nutr 11: 211-214, 1990 : 5.4.1-3>

小児における消化管内の pH プロファイル及び医薬品の消化管内通過時間を検討する目的で、pH測定カプセル（radiotransmitting pH-sensitive capsule）を用いた試験が健康小児12例を対象に実施された。

消化管各部位の pH（平均値）は、それぞれ胃内 pH3 以下、十二指腸 pH6.4、小腸下部 pH7.4、盲腸 pH5.9、S 字結腸及び直腸 pH6.5 であった。各部位の滞留時間（中央値）は、胃内 1.1 時間、小腸内 7.5 時間及び大腸 17.5 時間であった。

申請者は、健康成人における消化管内 pH（中央値）が、胃内 pH3 以下、十二指腸 pH6.4、小腸下部 pH7.3、盲腸 pH5.7、S 字結腸及び直腸 pH6.6 であったこと、各部位の滞留時間（中央値）は、胃内 0.9 時間、小腸内 8.0 時間及び大腸 17.5 時間であったことから、小児における消化管内 pH 及び消化管内滞留時間は成人と同様であると判断している（Aliment Pharmacol Therap 3: 605-613, 1989 : 5.4.1-8）。

2) 有効性及び安全性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

今回の申請にあたり、新たに実施された臨床試験はない。本申請は「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日付 研第4号、医薬審第104号）の記の2(2)及び(3)に該当する医薬品であるという申請者の判断のもとに行われたものである。

臨床に関する資料として、国内治療指針（案）、海外治療指針、国内外の教科書、海外の総説、公表論文及び本剤の調査成績が提出された。公表論文については、以下の条件でPubMedを用い検索された。

1980年1月から2005年10月までの期間で「colitis, ulcerative 又は ulcerative colitis 又は crohn

³ 申請者は、通常、定常状態の血中5-ASA濃度は血中As-5-ASA濃度よりも低くなることを理由に5.4.1-5 Fig.5の上段と下段の図が入れ替わっている誤植であると説明している。

disease 又は crohn's disease 又は inflammatory bowel diseases 又は inflammatory bowel disease)、
「child 又は children 又は childhood 又は pediatric」、 「mesalamine 又は mesalazine 又は
5-aminosalicylic acid 又は 5-ASA」、 「English」、 「infant 又は child 又は adolescent」及び「Humans」
をキーワードとして検索し、小児炎症性腸疾患における本剤の有効性及び安全性に関する報
告3報が選定された。

(1) 国内成書及び治療指針 (案)

- 5.4.1-9 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」班 分担報告書 小児潰瘍性大腸炎治療指針案: 19-22, 2002
- 5.4.1-37 日本小児科学会雑誌 108: 611-614, 2004)
- 5.4.1-41 小児消化器肝臓病マニュアル: 134-140, 診断と治療社, 2003
- 5.4.1-42 小児科学 第2版: 1058-1061, 医学書院, 2002
- 5.4.1-51 日本小児科学会雑誌 109: 815-820, 2005
- 5.4.1-72 小児消化器肝臓病マニュアル: 140-147, 診断と治療社, 2003
- 5.4.1-73 小児科学 第2版: 1055-1058, 医学書院, 2002
- 5.4.1-80 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 難治性炎症性腸管障害に関す
る調査研究 18年度研究報告書 小児潰瘍性大腸炎治療指針改訂案: 30-32, 2007

(2) 海外成書及び治療指針

- 5.4.1-43 Inflammatory Bowel Disease 6th ed.: 555-565
- 5.4.1-44 Rudolph's Pediatrics 21st ed.: 1435-1444, McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2003
- 5.4.1-45 Oski's Pediatrics Principles and Practice 4th ed: 1954-1962, Lippincott Williams & Wilkins,
2006
- 5.4.1-74 Oski's Pediatrics Principles and Practice 4th ed: 1962-1972, Lippincott Williams & Wilkins,
2006

(3) 総説及び公表論文等

- 5.4.1-31 J Pediatr Gastroenterol Nutr 17: 441-444, 1993
- 5.4.1-46 Inflamm Bowel Dis 9: 34-58, 2003
- 5.4.1-47 Neth J Med 53: S13-S18, 1998
- 5.4.1-53 J Pediatr Gastroenterol Nutr 17: 186-192, 1993

(4) 調査成績

UC 及び CD の効能承認後に、使用成績調査及び特別調査（長期使用に関する調査）が実
施された。当該調査は、主に成人を対象に実施されたが、調査対象の中に含まれていた小児
患者計 25 例について抽出した調査成績が、本申請に際し提出された。また、平成 〇〇年 〇
月から平成 〇〇年 〇月までの間に 15 歳未満の患者を対象とした特定使用成績調査も実施された。
以上の調査においては、調査期間内に様々な用量が使用されていたため、有効性評価時に使
用された用量で集計された。また、安全性については、調査期間内に同一症例に複数の用量
が投与されている場合には、それぞれの用量が 1 症例として集計された。

① 使用成績調査⁴ (5.4.1-81<19■■年■■月～20■■年■■月>)

UC 及び CD 患者 (目標症例数 1,440 例) を対象に、本剤の臨床使用実態下において、副作用の発現状況の把握、未知の副作用、安全性に影響を与えると考えられる要因及び有効性に影響を与えると考えられる要因について問題点、疑問点等を把握することを目的として、使用成績調査が国内 318 施設で実施された。調査期間は 4 週間以上とされた。本調査のうち、特殊な患者に対する調査 (特別調査) として小児 (投与時の年齢が 15 歳未満) に対する調査結果がまとめられ、提示された。

登録症例は 1,084 例であり、調査票回収不能症例 31 例を除いた調査症例数は 1,053 例であった。集積された症例のうち、UC 及び CD の小児患者は、それぞれ、8 例及び 2 例であったが、契約関係の不備により、UC の小児患者の 3 例が除外されたため、UC 及び CD の小児患者は、それぞれ 8 例及び 2 例が安全性解析対象とされた。また、投与期間 14 日以内であった CD の小児患者 1 例が有効性解析対象から除外されたため、UC 及び CD の小児患者は、それぞれ 8 例及び 1 例が有効性解析対象とされた。

本剤の用量は、UC 患者においては 500～4,500mg/日 (10～90mg/kg/日) であった。CD 患者においては、1,000～2,250mg/日 (29～65mg/kg/日) であった。

有効性について、6 段階の全般改善度 (著明改善、改善、やや改善、緩解継続、不変、悪化) が評価され、「緩解継続」を「改善」と判定された 5 段階の全般改善度 (著明改善、改善、やや改善、不変、悪化) に集計され、有効性評価が行われた (以下、② 特別調査及び ③ 特定使用成績調査においても同様)。UC 及び CD における有効性について、全般改善度における「改善」以上の症例割合は 62.5% (5/8 例) 及び 100.0% (1/1 例) であった。

安全性について、有害事象は UC 患者 11 例中に 9 件及び CD 患者 5 例中に 5 件報告され、副作用は UC 患者 11 例中に 3 件及び CD 患者 5 例中に 5 件報告された。UC 患者で報告された副作用は UC (病態の悪化)、下痢及び腹痛各 1 件で、CD 患者で報告された副作用は腹痛、血便排泄、CD (病態の悪化)、発熱及び ALT 増加各 1 件であった。重篤な有害事象は UC 患者及び CD 患者いずれにも認められなかった。

② 特別調査⁵ (長期使用に関する調査) (5.4.1-82<19■■年■■月～20■■年■■月>)

UC 及び CD 患者を対象 (目標症例数 160 例) として、本剤の長期使用例における安全性及び有効性について確認する目的で、特別調査 (長期投与) が、国内 106 施設で実施された。調査期間は投与開始後 6 ヶ月間以上とされた。本調査のうち、小児 (投与時の年齢が 15 歳未満) に対する調査結果が提示された。

登録症例は 1,262 例であり、調査票回収不能症例 75 例を除いた調査症例数は 1,187 例であった。登録された症例のうち、UC 及び CD の小児患者は、それぞれ、11 例及び 4 例であり、安全性解析対象とされた。UC の小児患者で全般改善度評価違反症例が 1 例有効性解析対象から除外されたため、UC 及び CD の小児患者、それぞれ 10 例及び 4 例が有効性解析対象とされた。

本剤の用量は、UC 患者においては 750～2,250mg/日 (15～50mg/kg/日) であり、CD 患者においては 1,500～3,000mg/日 (23～53mg/kg/日) であった。

UC 及び CD における有効性について、全般改善度における「改善」以上の症例割合は 60.0%

^{4,5} 使用成績調査及び特別調査では、医師が有害事象及び副作用の記載欄に記載した事象をそれぞれ、有害事象及び副作用と定義した

(6/10例)及び75.0%(3/4例)であった。

安全性について、有害事象はUC患者13例中に16件及びCD患者8例中に9件報告され、副作用はUC患者13例中に3件報告されたが、CD患者には報告されなかった。UC患者で報告された副作用は、UC(病態の悪化)、下痢及びメレナ各1件であった。重篤な有害事象はUC患者及びCD患者いずれにも認められなかった。

③ 特定使用成績調査(5.4.1-83<20■■年■■月~20■■年■■月>)

本調査は、小児潰瘍性大腸炎治療指針(案)及び小児クローン病治療指針(案)の浸透状況を確認すること、また、本剤によるステロイド剤の漸減効果について確認することを目的として、過去2年間1度でも本剤が投与され、かつ、投与時の年齢が15歳未満であるUC及びCD患者を対象に国内16施設で実施された。

本剤の用量は、UC患者においては250~4,000mg/日(5~136mg/kg/日)であり、CD患者においては125~4,000mg/日(9~100mg/kg/日)であった。

UC患者98例のうち注腸投与のみで本剤を経口投与されていない1例を除く97例が安全性評価対象とされ、投与期間が2週間未満で評価不能と考えられた7例及び初回来院後、次回来院前に調査終了日を迎え有効性評価データが収集されなかった1例の計8例を除く89例が有効性解析対象とされた。CD患者は、37例が有効性及び安全性解析対象とされた。

UC及びCDにおける有効性について、全般改善度における「改善」以上の症例割合は75.3%(67/89例)及び78.4%(29/37例)であった。

安全性について、有害事象はUC患者196例中に28件及びCD患者74例中に6件報告され、因果関係が否定できない有害事象(以下、副作用)はUC患者196例中に7件報告されたが、CD患者では報告されなかった。UC患者において報告された副作用は、血便排泄、嘔吐、血中アミラーゼ増加、リパーゼ増加、好中球数減少、白血球数減少及び間質性腎炎が各1件であった。重篤な有害事象はUC患者でUC(病態の悪化)7件、血便排泄、嘔吐、メレナ、胃腸出血、腹痛、単純ヘルペス、ウイルス性気管支炎、細菌性胃腸炎、ショックの各1件について因果関係は否定されたが、間質性腎炎1件の因果関係は否定されなかった。また、CD患者で認められた重篤な有害事象はCD(病態の悪化)1件で、因果関係は否定された。

ステロイド減量について、UC患者65.2%(58/89例)及びCD患者43.2%(16/37例)に経口又は静注投与ステロイド剤(ステロイドパルス療法を除く)が併用されており、このうち89.7%(52/58例)及び93.8%(15/16例)で、調査期間中に投与されていたステロイド剤が1度は50%以下に減量又は中止された。

<機構における審査の概要>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 小児のUC及びCDの特徴と、治療における本剤の位置づけについて

申請者は、小児UC及びCDの特徴について、以下のように説明している。

小児の場合、成人の炎症性腸疾患と異なる点は、小児の難治性疾患に共通している事項としては、発育や就学等に与える影響が挙げられる。各疾患の特徴としては、小児UCは成人に比べて重症例が多く、軽症で発症しても重症化しやすい、全大腸炎型に進展しやすいとされている(日本小児科学会雑誌 108: 611-614, 2004)。また、小児CDについては、多くは10代以降

の発症であるが、近年初発年齢が低下しており、消化器症状を主徴とせずには体重減少、原因不明の発熱、貧血などの腸管以外に発症する症状が先行することがあり、診断が遅れることがあるなどの問題点が指摘されている（日本小児科学会雑誌 109: 815-820, 2005）。乳児期 CD は極めて稀で、発症から診断までに時間を要し、また、薬物療法の効果は限定的で最終的に外科的療法の施行される例が少なくないという報告がある（日本臨床免疫学会誌 28: 92-98, 2005）。

また、申請者は、小児の UC 及び CD 治療における本剤の位置づけについて、以下のように説明している。

本剤は 1986 年にデンマークで成人及び小児を対象に承認されて以来、海外では既に約 20 年の使用実績がある。一方、本邦における小児の炎症性腸疾患の治療については、2002 年に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」班及び日本小児栄養消化器肝臓学会潰瘍性大腸炎治療指針作成ワーキンググループの小児潰瘍性大腸炎治療指針（案）、及び厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業の小児潰瘍性大腸炎治療指針改訂（案）（平成 18 年度）において、本剤は UC の活動期では軽症～中等症の第一選択薬及び中等症～重症のステロイド剤の補助療法と位置づけられ、また、UC の緩解期では緩解維持療法の第一選択薬と位置づけられている。さらに、日本小児栄養消化器肝臓学会クローン病治療指針作成ワーキンググループより報告された小児クローン病治療指針（案）において、本剤は CD の活動期では病勢が重篤でない場合における第一選択薬及び重篤な場合における完全中心静脈栄養と併用する薬剤として位置づけられ、また、CD の緩解期では栄養療法と併用する薬剤として位置づけられている。

機構は、国内外の小児 UC 及び CD に対する治療体系の国内外における差異について説明を求め、申請者は、以下のように回答した。

海外の治療方針は、使用薬剤の用量について詳細な記載のある米国の総説（Neth J Med 53: S13-S18, 1998）と比較した。

UC の治療については、軽症の場合に 5-ASA か SAZ を基本とし、無効な場合にステロイド剤を使用すること等は国内外で共通していた。国内外で異なる点は、UC の重症患者に対する治療としてステロイドパルス療法が米国の治療指針には記載されていないが、国内の治療指針（案）には記載されていること、ステロイド治療が無効な場合の治療として、国内の治療指針（案）には免疫抑制剤及び血球成分除去療法が記載されているが、米国の治療指針には免疫抑制剤のみが記載されていることである。

CD の治療については、軽症（病勢が重篤で無い場合）は 5-ASA（米国では 5-ASA 又は SAZ）を基本とし、本剤が無効の場合又は重篤な場合にはステロイド剤を使用することは国内外で共通していた。国内外で異なる点は、国内の治療指針（案）では病勢や病期にかかわらず栄養療法（経腸栄養剤、クローン病食）が併用されるが、米国では栄養療法が重視されていないこと、また、ステロイド剤が無効な場合の治療として、国内の治療指針（案）では免疫抑制剤及びインフリキシマブが記載されているが、米国の治療指針では免疫抑制剤のみが記載されていることである。

機構は、国内外の小児 UC 及び CD に対する治療体系と本剤の位置づけについて、以下のよう
に考える。重症例に対する治療法及び CD に対する栄養療法には国内外の治療方針に差異が認められるものの、本剤を含む 5-ASA 製剤は海外で約 20 年前から、国内で約 10 年前から UC

及びCDの基本治療薬として用いられており、5-ASA製剤による治療方針及びその位置づけには国内外で大きな差異はないと考える。また、UC及びCDにおいて、国内外でインフリキシマブ等の抗体製剤が近年医療現場に登場しているため、治療体系が大きく変わりつつあるが、5-ASA製剤が軽症例や緩解期における第一選択薬であるという治療方針及びその位置づけは現時点においても大きな変化は認められていないと考える。

(2) 有効性について

① 国内外の成書及び公表論文における有効性について

機構は、これまでに小児UC及びCD患者を対象とした本剤の有効性を二重盲検比較試験において検討された試験成績の報告は認められないものの、提出された国内外の成書、海外の総説、国内治療指針（案）及び海外治療指針から、本剤は小児UC及びCDに対する薬物療法の中で治療薬の選択肢の一つとして認知されていると考える。

② 調査成績について

機構は、国内の臨床使用実態下における本剤の有効性を確認するため、成人の使用成績調査及び特別調査の成績及び小児の特定使用成績調査の成績について説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

成人のUC及びCD患者を対象に実施した使用成績調査及び特別調査と小児（15歳未満）を対象に実施した特定使用成績調査の活動期及び緩解期の有効率（全般改善度⁶を指標）を表1に示したが、UC及びCDともに成人と小児で差は認められないと考える。

<表1 使用成績調査、特別調査及び特定使用成績調査における病期別有効率>

対象疾患	有効率（症例数）			
	UC		CD	
病期	活動期	緩解期	活動期	緩解期
使用成績調査 ^a	73.0% (443/607例)	75.0% (138/184例)	65.3% (32/49例)	76.2% (16/21例)
特別調査 ^{a, b}	68.8% (269/391例)	83.1% (108/130例)	61.2% (93/152例)	75.9% (44/58例)
特定使用成績調査	68.3% (41/60例)	89.7% (26/29例)	65.0% (13/20例)	94.1% (16/17例)

a 使用成績調査及び特別調査は、小児（15歳未満）を除外した症例にて集計

b 活動期・緩解期が不詳の症例2例（特別調査<長期>の15歳以上のUC1例、特別調査<長期>の15歳以上のCD1例）を集計から除外

機構は、有効性評価が担当医の評価に基づく「全般改善度」により行われていること、さらに設定された全般改善度の評価方法も調査によって異なることなどから、成人を対象とした調査結果との比較は困難であるが、小児に対する調査結果において有効性の面で成人に比べて特段問題となる成績は示されていないと考える。しかし、今後実施する製造販売後調査では、本剤の小児における有効性についてより客観的な指標⁷を用いて情報を収集していく必要はあると考える。

⁶ 使用成績調査及び特別調査においては本剤の有効性を7段階の全般改善度（著明改善、改善、やや改善、緩解継続、不変、悪化、判定不能）を用いて評価し、活動期患者については「著明改善、改善」を「有効例」とし、緩解期患者については、「著明改善、改善、緩解継続」を「有効例」とした。また特定使用成績調査においては、本剤の有効性を6段階の全般改善度（著明改善、改善、やや改善、緩解継続、不変、悪化）を用いて評価し、活動期患者については「著明改善、改善」を「有効例」とし、緩解期患者については、「緩解継続」を「有効例」とした。

⁷ UCでは重症度分類（潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン・厚生省山下班）、CDではクローン病活動性指数（以下、CDAI: Crohn's Disease Activity Index）スコア

また、機構は、小児の炎症性腸疾患の治療に際し、ステロイド剤の長期使用については成長障害をはじめとする副作用発現が重要な課題であり、小児においてステロイド剤減量が可能となることは臨床的意義が大きいことから、公表論文及び特定使用成績調査における本剤のステロイド剤減量効果について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

公表論文については、1980年1月から2007年12月までの期間で、本剤のステロイド減量効果についてPubMedを用いて検索したが、小児を対象とした公表論文は認められなかった。

また、小児に対する特定使用成績調査について、ステロイド剤が継続して減量されていた症例を集計し、さらに個々の患者におけるステロイド剤の用量について、減量開始前と減量中の平均使用量の比較を行った。本剤を使用中にステロイド剤を減量した症例のうち、一度でも調査開始時点に比べて50%以上減量され、継続して減量されていた症例（「継続減量成功」：表2及び4）は、UCで82.7%（43/52例）、CDで86.7%（13/15例）であった。また、平均使用量が調査開始後の最高用量に比べて50%以下に減量された症例も（表3及び5）、UCで82.7%（43/52例）、CDで86.7%（13/15例）であった。

＜表2 ステロイド剤が継続して減量されていた症例の割合（UC）＞

本剤の用量 ^a	経口又は静注投与 ^b のステロイド剤併用率 (%)	ステロイド剤減量 (50%以下) となった症例 ^c の割合 (%)	ステロイド剤が継続して減量されていた症例の割合 ^d (%)
0<用量<30mg/kg/日	6/13例 (46.2)	6/6例 (100.0)	6/6例 (100.0)
30≦用量≦60mg/kg/日	41/61例 (67.2)	35/41例 (85.4)	28/35例 (80.0)
60mg/kg/日<用量	11/15例 (73.3)	11/11例 (100.0)	9/11例 (81.8)
合計	58/89例 (65.2)	52/58例 (89.7)	43/52例 (82.7)

a 用量は有効評価時の用量を採用した

b ステロイドパルス療法を除く

c 本剤投与時に併用しているステロイド剤の用量が、一度でも50%以下に減量された症例

d 「継続減量成功」の判定基準は、調査期間中に併用しているステロイド剤の用量が一度でも50%以下に減量された症例のうち、

① 調査開始時点又は調査終了時点のステロイド剤投与量が、調査期間中で最も高い用量である場合

調査開始時点を減量開始時点とし、ステロイド剤の用量が50%以下に減量された後、調査期間中に再び50%を越える用量が投与されていない（ステロイドパルス療法及び注腸剤を除く）症例を「継続減量成功」とした。

② 調査期間中に調査開始時点を上回る用量のステロイド剤が使用されている場合

最も高い減量開始前用量から50%以下に減量された後、再び50%を越える用量が投与されていない症例（ステロイドパルス療法及び注腸剤を除く）を「継続減量成功」とした。

＜表3 ステロイド剤の減量開始前用量と調査期間内における減量開始後の平均使用量（UC）＞

本剤の用量 ^a	減量開始前用量に対し、平均使用量≦25%であった症例 ^b の割合 (%)	減量開始前用量に対し、25%<平均使用量≦50%であった症例 ^b の割合 (%)	減量開始前用量に対し、50%<平均使用量であった症例 ^b の割合 (%)
0<用量<30mg/kg/日	5/6例 (83.3)	1/6例 (16.7)	0/6例 (0.0)
30≦用量≦60mg/kg/日	18/35例 (51.4)	11/35例 (31.4)	6/35例 (17.1)
60mg/kg/日<用量	4/11例 (36.4)	4/11例 (36.4)	3/11例 (27.3)
合計	28/52例 (53.8)	15/52例 (28.8)	9/52例 (17.3)

a 用量は有効評価時の用量を採用した

b 減量開始後のステロイド剤の平均使用量の算出は、以下のとおり

① 調査開始時点又は調査終了時点のステロイド剤投与量が、調査期間中で最も高い用量である場合
調査開始時点を減量開始時点とし、それ以降の調査期間中に使用したステロイド剤の平均使用量を算出した。

② 調査期間中に調査開始時点を上回る用量のステロイド剤が使用されている場合

最も高い用量を使用した時点を決して減量開始時点とし、それ以降の調査期間中に使用したステロイド剤の平均使用量を算出した。