

<表4 ステロイド剤が継続して減量されていた症例の割合 (CD) >

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 (%)	ステロイドの減量 (50%以下) となった症例 ^c の割合 (%)	ステロイドが継続して減量されていた症例の割合 ^d (%)
0<用量<40mg/kg/日	3/7 例 (42.9)	3/3 例 (100.0)	3/3 例 (100.0)
40≦用量≦60mg/kg/日	7/14 例 (50.0)	6/7 例 (85.7)	4/6 例 (66.7)
60mg/kg/日<用量	6/16 例 (37.5)	6/6 例 (100.0)	6/6 例 (100.0)
合計	16/37 例 (43.2)	15/16 例 (93.8)	13/15 例 (86.7)

a~d <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) >と同様。

<表5 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 (クローン病) >

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<40mg/kg/日	3/3 例 (100.0)	0/3 例 (0.0)	0/3 例 (0.0)
40≦用量≦60mg/kg/日	4/6 例 (66.7)	2/6 例 (33.3)	0/6 例 (0.0)
60mg/kg/日<用量	1/6 例 (16.7)	3/6 例 (50.0)	2/6 例 (33.3)
合計	8/15 例 (53.3)	5/15 例 (33.3)	2/15 例 (13.3)

a及びb <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 (潰瘍性大腸炎) >と同様。

機構は、特定使用成績調査成績から、本剤の使用下でステロイド剤が減量された症例が認められることを確認した。しかし、特定使用成績調査は情報が限定的であるため、本調査結果から本剤によるステロイド減量効果が明確に示されたとは判断できない。ステロイド剤は成長障害の副作用を有し、小児患者においてステロイド剤の減量が可能となることは大きな臨床的意義があるため、今後実施予定の製造販売後調査においても長期的な経過の中で確認していくことが望ましいと考える。

(3) 安全性について

① 重要な有害事象について

申請者は、本剤の小児に対する安全性について、成人を対象とした使用成績調査及び特別調査 (長期に関する調査) における小児症例の成績と小児に対する特定使用成績調査における成績から、重要と思われる事象に関して以下のように検討している。なお、調査対象症例数は、使用成績調査はUC患者8例及びCD患者2例、特別調査はUC患者11例及びCD患者4例、特定使用成績調査はUC患者97例及びCD患者37例であり、計159例である。

i) 腎臓関連の有害事象

間質性腎炎が1件 (処置なしで本剤投与中止99日後に軽快)、間質性腎炎及び腎性尿崩症が各1件 (プレドニゾロン40mg/日を1週間静注し、本剤投与中止20日後に軽快) 認められ、本剤と「因果関係あり」と判定された。腎性尿崩症は成人において報告されていないものの、腎尿細管壊死、尿細管間質性腎炎などは既に報告されているため、小児に認められた腎臓関連の有害事象は小児特有のものである可能性は低いと考察している。

ii) 肝臓関連の有害事象

ALT増加が4件認められ、2件は本剤との「因果関係あり」と判定された。血中ALP増加は2件認められ、いずれも「因果関係なし」と判定された。

iii) 過敏症状 (発熱、腹痛、下痢、好酸球増加及び発疹) に関する事象

発熱が6件 (「因果関係あり」2件、「因果関係の記載なし」2件)、腹痛が7件 (「因果関係あり」2件、「因果関係の記載なし」3件)、下痢が4件 (「因果関係あり」3件、「因果関係の記載なし」1件)、発疹が1件 (因果関係なし)、発疹・皮膚潰瘍及び水疱が各1件 (因

果関係あり)に認められた。

iv) 肺関連の有害事象

間質性肺炎が1件(因果関係なし)認められたが、併用薬のアザチオプリンによるものと判定されている。

v) 心・循環器系関連の有害事象

心膜炎が1件に認められたが、「因果関係なし」と判定された。心電図T波振幅減少及びST部分下降が各1件認められ、「因果関係あり」と判定された。当該症例では、横紋筋融解、血中CPK増加、血中CPK-MB増加も発現していた。これらの有害事象は、本剤投与中止13日後には回復した。

vi) 血球減少関連の有害事象

貧血が1件(因果関係の記載なし)、血小板減少1件(因果関係あり)、白血球数及び好中球数減少各1件(因果関係あり)、汎血球減少症1件(因果関係あり)が認められた。

vii) 膵臓関連の有害事象

膵臓障害が2件(因果関係の記載なし)、急性膵炎が1件(因果関係あり)、慢性膵炎が1件(因果関係あり)、血中アミラーゼ増加が1件(因果関係なし)、血中アミラーゼ増加及びリパーゼ増加が各2件(「因果関係あり」2件、「記載なし」2件)認められた。

機構は、横紋筋融解症が認められていることから、海外及び成人での発現状況について、申請者に説明を求めた。

横紋筋融解症は、海外での報告は認められないものの、国内で47歳男性と今回の調査における11歳女性の2例が報告されている。両症例とも、本剤の服用中止後に速やかに回復した。横紋筋融解症については、その指標ともなるCPK上昇について既に添付文書のその他の副作用に記載して注意喚起を行っているものの、今後も注意して情報の収集を行うこととしたいと考えている。

機構は、国内外の成書及び治療指針には、5-ASAの安全性について、小児に対し特段の問題点が記載されていないことを確認した。また、機構は、使用成績調査、特別調査(長期使用に関する調査)及び特定使用成績調査で確認された小児の有害事象は、概ね成人で既に報告されている事象であり、成人に比較して発現頻度や重篤度が増強する傾向や、小児特有の事象が発現する傾向は特段認められていないため、成人と同様の注意喚起を行うことが適当であると考えている。しかし、成人に比較して小児の使用実績は限られているため、今後、小児における製造販売後調査において有害事象については十分注意して確認していくことが望ましいと考えるが、本剤の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

② 小児に対する長期投与の影響について

機構は、UC及びCDは難治性疾患であり、本剤を長期間服用する可能性が高いと考えられることから、小児へ長期投与が成長に与える影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

今回実施した15歳未満の小児を対象とした特定使用成績調査について、本剤を長期に服用した際の成長への影響を、測定項目として設定されていた体重から考察した。

特定使用成績調査において、評価時期12ヵ月目又は24ヵ月目の体重データがある66例の

うち、体重増加が標準体重の増加量の 1/2 以下である 13 例は、いずれも調査期間中にステロイド剤が投与されていたか、疾患自体の病勢の悪化が認められた。また、ステロイド剤を併用していない 19 例のうち 18 例では、標準体重と同程度の体重増加量が認められたが、CD 患者 1 例では調査期間途中までは体重は増加していたが、その後病勢の悪化に伴い体重減少に至ったものと推察された。

UC 及び CD においては、疾患自体が栄養状態の悪化を伴うこと、ステロイド剤が成長に影響を及ぼすことを考慮すると、本剤が小児の発育に影響を及ぼす危険性はないと考えた。

また、個々の症例の投与期間が把握でき、かつその投与期間が 1 年間以上である公表論文は確認できなかった。しかし、本剤は小児の UC 及び CD に対して海外で既に 20 年以上の使用実績があり、これまで当社で集積した安全性情報において、本剤が小児の成長に影響を及ぼす旨の報告は認められていない。

一方、その他の長期投与による安全性については、成人において認められるものと特段の違いは認められず、小児患者が本剤を長期服用することの安全性に特段問題はないと考えた。

以上より、本剤の長期投与による成長への影響はないと考えるが、製造販売後調査では、成長の指標となる身長、体重や第二次性徴についても調査項目に含める予定である。(「(6) 製造販売後調査について」の項参照)

機構は、特定使用成績調査において、ステロイド剤が投与されていない小児患者における体重変動は標準体重と大きく変わらず、また、その他小児患者における長期使用に関する安全性についての問題は現時点までに確認されていないとする申請者の回答を確認した。機構は、UC 及び CD の小児患者に対する本剤の使用は成長期を挟んで長期間に及ぶことから、本剤の長期使用に関する安全性情報を今後も継続して確認することは重要と考える。

(4) 用法・用量について

機構は、国内治療指針（案）、海外治療指針、成書及び調査成績等から、本剤の用量について、活動期と緩解期に分けて説明するよう、申請者に求めた。

① UC について

申請者は、以下のように説明した。

国内治療指針（案）、国内外の成書及び申請時用量について、その用量範囲を表 6 に示した。

<表 6 小児 UC における申請用量と国内治療指針（案）、海外治療指針及び成書における用量>

出典	病期	用量 (mg/kg/日)								
		10	20	30	40	50	60	70	80	90
国内小児治療指針（案）（2002 年）	活動期									
	緩解期									
国内小児治療指針改訂（案）（2006 年）	活動期									
	緩解期									
小児科学 第 2 版	活動期									
	緩解期									
小児消化器肝臓病マニュアル	活動期									
	緩解期									
Rudolph's pediatrics 21st ed.	区分なし									
Inflammatory Bowel Disease 6th ed.	区分なし									
Oski's Pediatrics Principles and Practice 4th ed.	区分なし									
申請時用量	区分なし									

特定使用成績調査、並びに使用成績調査及び特別調査の小児症例について、病期（調査開始時の区分：活動期、緩解期）別に投与量（10mg/kg 毎）と有効性の関係を表に示した（表7及び8）。その結果、小児潰瘍性大腸炎治療指針（案）に記載の用量（活動期及び緩解期とも30～60mg/kg/日）は、医療現場の使用実態を反映しており、また成人と概ね同様の有効性が期待できることから、小児の潰瘍性大腸炎（重症を除く）に係る用法・用量を「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」とした（申請時から変更）。

<表7 特定使用成績調査、使用成績調査及び特別調査における用量別有効性（UC：活動期）>

用量 ^{a, b} (mg/kg/日)	全般改善度					合計	「改善」以上の 症例数(有効率%)
	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化		
0< <10	0	0	0	0	0	0	0(-)
10≤ <20	1	2	0	0	0	3	3(100.0%)
20≤ <30	3	1	3	0	0	7	4(57.1%)
30≤ <40	7	9	7	4	1	28	16(57.1%)
40< <50	7	2	1	1	1	12	9(75.0%)
50≤ <60	1	10	0	2	1	14	11(78.6%)
60<	3	5	1	4	0	13	8(61.5%)
合計	22	29	12	11	3	77	51(66.2%)

a 同一症例が複数の用量を投与されている場合には、有効性評価時点の用量を採用

b 平成16年度 学校保健統計調査報告書 (http://www.mext.go.jp/b_menu/toukei/001/h16.htm) に基づき算出した、推定体重当たりの用量

<表8 特定使用成績調査、使用成績調査及び特別調査における用量別有効性（UC：緩解期）>

用量 ^{a, b} (mg/kg/日)	全般改善度 ^c					合計	「改善」以上の 症例数(有効率%)
	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化		
0< <10	0	1	0	0	0	1	1(100.0%)
10≤ <20	1	0	0	0	0	1	1(100.0%)
20≤ <30	0	6	0	0	0	6	6(100.0%)
30≤ <40	0	8	0	0	0	8	8(100.0%)
40< <50	0	2	0	0	1	3	2(66.7%)
50≤ <60	0	7	0	0	1	8	7(87.5%)
60<	0	2	0	0	1	3	2(66.7%)
合計	1	26	0	0	3	30	27(90.0%)

a 同一症例が複数の用量を投与されている場合には、有効性評価時点の用量を採用

b 平成16年度 学校保健統計調査報告書 (http://www.mext.go.jp/b_menu/toukei/001/h16.htm) に基づき算出した、推定体重当たりの用量

c 「緩解継続」は「改善」と判定

機構は、本剤のUCにおける用量については、以下のように考える。

国内調査の集計からは、活動期80例では30～60mg/kg/日の使用割合が多い傾向はあるものの、20～30mg/kg/日と60mg/kg/日超の使用例もそれぞれ10%程度占めていた。また、緩解期31例については、30～40mg/kg/日が8例と最も多かったものの、20～30mg/kg/日及び50～60mg/kg/日も7例と、使用用量には幅があり、一定の傾向が得られていると判断することは困難である。

国内の成書では、病期毎に用量を区別し、活動期は概ね30～60mg/kg/日、緩解期は30mg/kg/日、30～40mg/kg/日又は30～60mg/kg/日と設定されているが、海外の成書等では、本剤の用量は活動期と緩解期で明確に区別されていない。機構は、国内の小児患者は限られており、国内での使用実績も少数であることから、小児用量は国内外の成書等を参考に設定せざるを得ないと考え、上記の情報から、概ね30～60mg/kgが病期に拠らず本剤の小児用量と設定されていると考える。また、小児潰瘍性大腸炎治療指針改訂（案）（2006年）には最大用量が4,000mgとされているが、小児での投与経験は非常に限られていること、国内の成人における承認用量の上限は2,250mg/日とされており、4,000mg/日投与の有効性及び安全性は確

認められていないことから、現時点では、最大用量は現在の成人における上限と同様の2,250mgとすることが適当と考える。

以上から、小児の用法・用量は、病期に拠らず30～60mg/kgと設定することで差し支えないと考えているが、本剤の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

② CD について

申請者は、以下のように説明した。

国内小児治療指針（案）、国内外の成書及び申請時用量について、その用量範囲を表9に示した。

<表9 小児 CD における申請用量と国内治療指針（案）、海外治療指針及び成書における用量>

出典	病期	用量 (mg/kg/日)								
		0	20	30	40	50	60	70	80	90
国内小児治療指針（案）	区分なし									
小児科学 第2版	活動期									
	緩解期									
小児消化器肝臓病マニュアル	活動期									
Rudolph's pediatrics 21st ed.	区分なし									
Inflammatory Bowel Disease 6th ed.	区分なし									
Osiki's Pediatrics Principles and Practice 4th ed.	活動期									
	緩解期									
申請時用量	区分なし									

特定使用成績調査、並びに使用成績調査及び特別調査の小児症例について、活動期、緩解期別に投与量（10mg/kg 毎）と有効性の関係を検討した（表10及び11）。その結果、活動期においては、国内小児治療指針（案）の用量（活動期及び緩解期とも、40～60mg/kg/日）にて、効果が期待できると考えられた。また、緩解期においても、当該用量にて緩解維持効果が認められた。

<表10 特定使用成績調査、使用成績調査及び特別調査における用量別有効性（CD：活動期）>

用量 ^{a, b} (mg/kg/日)	全般改善度					合計	「改善」以上の 症例数（有効率%）
	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化		
0< <10	0	0	0	0	0	0	0(-)
10≤ <20	1	0	0	0	0	1	1(100.0%)
20≤ <30	0	0	0	0	0	0	0(-)
30≤ <40	1	0	0	1	0	2	1(50.0%)
40≤ <50	3	2	1	0	0	6	5(83.3%)
50≤ ≤60	2	2	0	2	0	6	4(66.7%)
60<	1	4	3	1	0	9	5(55.6%)
合計	8	8	4	4	0	24	16(66.7%)

a 同一症例が複数の用量を投与されている場合には、有効性評価時点の用量を採用

b 平成16年度 学校保健統計調査報告書（http://www.mext.go.jp/b_menu/toukei/001/h16.htm）に基づき算出した、推定体重当たりの用量

<表11 特定使用成績調査、使用成績調査及び特別調査における用量別有効性（CD：緩解期）>

用量 ^{a, b} (mg/kg/日)	全般改善度 ^c					合計	「改善」以上の 症例数（有効率%）
	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化		
0< <10	0	0	0	0	0	0	0(-)
10≤ <20	0	1	0	0	0	1	1(100.0%)
20≤ <30	0	2	0	0	0	2	2(100.0%)
30≤ <40	0	1	0	0	0	1	1(100.0%)
40≤ <50	0	4	0	0	0	4	4(100.0%)
50≤ ≤60	0	3	0	0	0	3	3(100.0%)
60<	0	6	0	0	1	7	6(85.7%)
合計	0	17	0	0	1	18	17(94.4%)

a 同一症例が複数の用量を投与されている場合には、有効性評価時点の用量を採用

b 平成16年度 学校保健統計調査報告書（http://www.mext.go.jp/b_menu/toukei/001/h16.htm）に基づき算出した、推定体重当たりの用量

c 「緩解継続」は「改善」と判定

機構は、本剤の CD に対する用量については以下のように考える。

製造販売後調査からは、活動期 25 例では 40~60mg/kg/日が 13 例と多い傾向はあるものの、60mg/kg/日超の使用例も 9 例確認された。また、緩解期 18 例については、40~60mg/kg/日が 7 例であったが、60mg/kg/日超は 7 例と、緩解期でも 40mg/kg/日以上用量が使用される症例が多かった。

国内外の成書等の記載は、活動期は概ね 30 又は 40~60mg/kg/日であるが、緩解期について活動期と明確に区別して設定されているものは小児科学 第 2 版 (1058-1061, 医学書院, 2002) のみであった。機構は、国内での CD における本剤の使用実績は UC よりさらに少数であり、小児用量は国内外の成書等を参考に用量を設定せざるを得ないと考え、概ね 40~60mg/kg が病期に抛らず本剤の小児用量と設定されていると考える。また、現時点では、最大用量は現在の成人における上限と同様の 3,000mg とすることが適当と考える。

以上から、小児の用法・用量は、病期に抛らず 40~60mg/kg と設定することで差し支えないと考えているが、最終的には専門協議の議論を踏まえて判断したい。

(5) 2 歳未満への本剤の使用について

機構は、欧州では本剤の 2 歳未満の小児への投与を避けるよう設定されているが、その経緯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。本剤の年齢制限は国によって異なっており、「2 歳未満への投与は避けることが望ましい (デンマーク)」、「2 歳未満の小児への使用禁止 (ドイツ)」等がある。これについては、本剤の海外導入元である Ferring 社より、乳児及び幼児を対象とした試験成績がなく、使用経験からの情報にとどまるため、国によって年齢制限が課されたとの情報を得ている。したがって、国によって本剤の安全性が異なったわけではなく、各国の承認制度上の理由で異なる年齢制限が設定されたものであると考えられた。

機構は、乳児 CD については成人及び小児と同じ病態であるのか現時点で明確ではないため、2 歳未満の乳児患者の病態及び本剤の使用経験について調査した上で、乳児 CD 患者に本剤を適用することの可否について、見解を示すよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。CD の多くは 10 代以降に発症するため、乳児 CD は極めて稀であること、また病態については、症例毎に臨床症状、臨床経過はかなり異なることが報告されている (J Pediatr Gastroenterol Nutr 31: 80-82, 2000、Nutrition 11: 758-760, 1995)。

また、本剤の特定使用成績調査には、2 歳未満の症例として CD 患者 3 例 (活動期 2 例、緩解期 1 例) が含まれており、有効性については、「改善」「緩解継続」「やや改善」が各 1 例で、いずれの症例においても有害事象は認められていない。3 例とも栄養療法を併用しており、2 例ではさらに免疫抑制剤も併用していた。

以上の海外及び国内における使用経験より、2 歳未満の患者についても本剤の適用は可能と考えるが、調査症例数も極めて少なく、2 歳未満の症例への投与については、注意を喚起することとしたい。

機構は、UC 及び CD とともに 2 歳未満の発症症例は非常に少なく、また、国内外における 2 歳未満の患者への本剤の使用経験も非常に少ないため、有効性及び安全性については不明な点が多いと考える。しかし、これまで安全性において 2 歳未満で特段の懸念事項も認められてい

ないことから、専門医の管理下でリスクベネフィットを十分に考慮の上必要に応じて本剤の使用を可能とすることは差し支えないと考える。機構は、2歳未満のUC及びCD患者に対する本剤の使用の必要性については、専門協議の議論も踏まえて判断したい。

(6) 製造販売後調査について

機構は、本剤の製造販売後調査の概要を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

UC又はCDと診断され、本剤の治療が必要と判断された15歳未満の患者を対象として、小児科領域における使用実態下での副作用発現状況及び有効性、並びに小児の発達に及ぼす影響について検討する。

UC及びCDの発症年齢分布から考えて、調査開始からプロスペクティブに6年間調査を行った場合、65%以上の患者が18歳に達することが予測され、さらに各症例についてレトロスペクティブ（目安として過去4年間以上）に過去の病歴と成長に係る指数（体重や身長等）を調査することにより、各症例について10年間（又はそれ以上）の調査に匹敵するだけの情報が収集でき、小児期の全年齢域において本剤の発育に及ぼす影響を検討することが可能と考える。また、10歳未満の症例の割合は少ないものの、4年間のレトロスペクティブな情報を加味することにより、10歳未満の年齢層についても、収集される情報量はさらに充実すると考える。以上より、個々の患者の調査期間は、プロスペクティブに6年間（又は18歳に達するまで）及びレトロスペクティブに最大限（目安として過去4年間以上）とし、登録期間1年間、総調査期間7年間、目標症例数150例とする製造販売後調査を、日本小児栄養消化器肝臓学会から推薦された20施設を対象に実施する予定である。計画している調査の概要を表12に示した。

<表12 本剤の調査計画の概要(案)>

項目		設定	
対象患者		15歳未満のUC患者又はCD患者 (既に本剤の投与を行っている患者を含む)	
調査項目	患者の状態	病歴、重症度（UCのみ）、病変の範囲、臨床経過（UCのみ）、病期（活動期、緩解期）、合併症、副作用歴、アレルギー歴等	
	本剤の使用状況に関する事項	1日投与量、体重、投与期間等	
	併用薬剤等	併用薬剤・併用療法（ステロイド剤、免疫抑制剤、抗TNF α 抗体製剤、血球成分除去療法、栄養療法等）に関する事項	
	発達に関する調査項目	発達指数	身長、体重、骨年齢、乳児においては頭囲及び腹囲
		第二次性徴	男子：陰毛及び陰茎のタナーステージ、嗄声年齢 女子：乳房及び陰毛のタナーステージ、初潮年齢
	有効性	有効・無効・悪化の3段階で評価	
安全性	有害事象の有無、病状名、発現日、転機、本剤との因果関係等		
調査期間	個々の患者の調査期間	プロスペクティブに6年間（又は18歳に達するまで）及びレトロスペクティブに最大限（目安として過去4年間以上）	
	登録期間	1年間	
	総調査期間	7年間	
調査頻度		6箇月に1回、調査票の記載を依頼	
調査患者数		調査対象患者数：150例	

機構は、以下のように考える。小児UC及びCDは難治的で長期的に罹患する疾患であるため、本剤は患者の成長期にかけて長期間使用されるが、未だに本剤が長期的に使用されたときの安全性及びステロイド剤減量効果を含む有効性について体系的に調査された成績はない。製

造販売後調査において、これらの影響について調査することは、小児における本剤の使用に対し非常に有益な情報になりうると考える。

以上から、申請者の提示した製造販売後調査を実施することについて、機構は了承するものの、その他に追加が推奨される調査事項については、専門協議での議論を踏まえて判断したいと考える。

III. 資料適合性調査結果及び機構の判断

本申請には適合性調査の対象となる資料は提出されていないことから、適合性調査は実施されていない。

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、本剤の小児における UC 及び CD に対する有効性及び安全性について、「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) に基づき医学薬学上公知であると判断することは可能と考え、承認して差し支えないと判断する。なお、以下の点については専門協議における議論を踏まえ、最終的に判断したい。

- ・ 本剤の有効性及び安全性について
- ・ 本剤の用法・用量について
- ・ 2 歳未満の患者への本剤の使用について
- ・ 製造販売後調査について

審査報告 (2)

平成 20 年 1 月 21 日

1. 申請品目

[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

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告 (1) をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、「平成 19 年 5 月 8 日付「医薬品医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1 及び 2 (1) 各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 有効性について

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、本剤は小児潰瘍性大腸炎（以下、UC : ulcerative colitis）及びクローン病（以下、CD : Crohn's disease）に対する薬物療法の中で治療薬として認知されているとする機構の判断は、専門協議において支持された。

なお、専門委員から、国内外共に小児 UC 及び CD 患者を対象としたエビデンスレベルの高い二重盲検比較試験はなく、本薬の用量や投与期間と有効性との関係やステロイド減量効果についても明確となっていないため、製造販売後調査において更に確認する必要があるとの意見が出された。

機構は、本薬の用量や投与期間と本薬の有効性の関係やステロイド減量効果について、製造販売後調査で確認し、必要に応じて情報提供する必要があると考える。

2) 安全性について

製造販売後調査で確認された小児の有害事象は、概ね成人で既に報告されている事象であり、成人と比較して発現頻度や重篤度が増強する傾向や、小児特有の事象が発現する傾向は特段認められていないため、成人と同様の注意喚起を行うことが適当であるとする機構の判断は、専門協議において支持された。

3) 用法・用量について

① UC について

機構は、国内の小児患者は限られており、国内での使用実績も少数であることから、小児用量は国内外の成書等を参考に設定し、病期に抛らず 30～60mg/kg/日、最大用量は現在の成人における上限と同様の 2,250mg/日と設定することで差し支えないとする機構の判断は、専門協議において支持された。なお、専門委員から、「適宜増減」を付記するべきと考えたとの意見が出された。

機構は、専門委員の意見を踏まえて、小児に対し下記のような用法・用量とすることが適当であると判断し、申請者も了解した。

【用法・用量】

潰瘍性大腸炎：

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。

② CD について

機構は、国内の小児 CD 患者は UC よりさらに少数であるため、UC と同様に国内外の成書等を参考に設定せざるを得ないと考え、病期に拠らず概ね 40～60mg/kg/日、最大用量は現在の成人における上限と同様の 3,000mg/日と設定することで差し支えないと考えた。この機構の判断について、専門委員より、40～60mg/kg/日に「適宜増減」を付記することが適当であり、最大用量を成人と同様に記載しないことが適当と考えるとの意見が出された。

機構は、専門委員の意見を踏まえて、下記のような小児の用法・用量とすることが適当であると判断し、申請者も了解した。

【用法・用量】

クローン病：

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。

4) 2歳未満の乳幼児への投与について

機構は、UC 及び CD ともに2歳未満の発症症例及び本剤の使用経験は非常に少ないものの、これまで安全性において2歳未満で特段の懸念事項も認められていないことから、2歳未満の乳幼児へ本剤の使用を制限することなく、専門医の管理下でリスク・ベネフィットが十分に考慮された上で本剤の使用を可能とすることは許容できると、機構は判断したが、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 2歳未満の乳幼児で UC 及び CD の発現は稀であり、UC や CD 発症時に認められる症状が現れていても UC 及び CD ではない可能性が高い。したがって、十分な鑑別がなされないまま UC 又は CD であるとして、本剤が投与されてしまう懸念もあるため、2歳未満の乳幼児への本剤投与は禁止すべきである。
- ・ 現在得られている情報では有効性及び安全性について判断することはできないが、類薬であるサラゾピリン®錠（サラゾスルファピリジン錠）が新生児、低出生体重児に投与禁忌であるため、十分な注意喚起をした上で使用可能とすべきである。
- ・ 2歳未満の乳幼児での使用については使用経験も限られ、不明な点が多いものの、専門医の管理下でリスク・ベネフィットを十分に考慮の上使用するのであれば、2歳未満の乳幼児に投与することは差し支えない。

機構は、専門委員が懸念するように、2歳未満の乳幼児患者に対する本剤の有効性及び安全性の情報が限られていることから、添付文書において、「小児等では、専門医の管理下で安全性と治療上の有益性を考慮した上で本剤を使用すること」と注意喚起することで、2歳未満の乳幼児へ本剤を使用することは差し支えないと考えた。機構は、上記のような注意喚起をするよ

う申請者に求めたところ、上記事項を添付文書に記載して注意喚起する旨の回答が得られたことから、これを了解した。

5) 製造販売後調査等について

申請者は、「審査報告 (1)3. 臨床に関する資料 2) 有効性及び安全性試験成績の概要 <機構における審査の概略> (6) 製造販売後調査について」の項に記載されている製造販売後調査を計画している。専門委員からは、概ね問題ないと考えるが、当該製造販売後調査では発症のピークである 15 歳付近の小児例の情報が多く集積される可能性が高いため、10 歳未満の小児の症例、特に 2 歳未満の乳幼児の症例を積極的に集積してもらいたいとの意見が出された。

機構は、10 歳未満、特に 2 歳未満の患者を登録するための手段を検討するよう申請者に求めたところ、申請者より特定使用成績調査時と同程度の症例数は確保できるものと考えているため、製造販売後調査では、10 歳未満の症例を全体の 25%以上、2 歳未満の症例を 2%以上集積することとする旨の回答が得られたことから、回答を了承し、製造販売後調査の実施について、以下のように指示した。

<指示事項>

小児 UC 及び CD 患者を対象に、本剤を成長期に長期間使用した際の安全性及びステロイド剤減量効果を含む有効性について、製造販売後調査を実施すること。

3. 総合評価

以上の審査の結果、「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、「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)の記の第2の(2)項に該当すると判断し、新たな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)

<指示事項>

小児 UC 及び CD 患者を対象に、本剤を成長期に長期間使用した際の安全性及びステロイド剤減量効果を含む有効性について、製造販売後調査を実施すること。