

審査報告書

平成 20 年 11 月 13 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の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、同錠 500
[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 (現 杏林製薬株式会社)
[申請年月日]	平成 19 年 12 月 3 日 (ペンタサ錠 250)、平成 20 年 3 月 19 日 (ペンタサ錠 500)
[剤型・含量]	1 錠中に、メサラジンを 250mg 又は 500mg 含む錠剤
[申請区分]	1-(6) 新用量医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 20 年 11 月 13 日

[販売名] ペンタサ錠 250、同錠 500
[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（現 杏林製薬株式会社）
[申請年月日] 平成 19 年 12 月 3 日（ペンタサ錠 250）、平成 20 年 3 月 19 日（ペンタサ錠 500）
[特記事項] なし

[審査結果]

有効性について、潰瘍性大腸炎患者（重症を除く）を対象とした国内用量比較試験（BT20）で、主要評価項目である UC-DAI スコアの改善度において本剤 2,250mg/日群と本剤 4,000mg/日群間に有意差が認められたこと、また、各評価項目においても本剤 2,250mg/日群と比べ改善傾向が認められたことから、本剤 4,000mg/日は本剤 2,250mg/日に比較し高い有効性が認められると判断した。

安全性について、今回提出された臨床試験成績からは、本剤 4,000mg/日群では本剤 2,250mg/日群と比較して腎臓に関する有害事象発現頻度が高い傾向が認められたが、いずれも軽度であり、臨床検査値の推移に十分注意することで臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考えた。その他、特段注意すべき事象は現時点で認められないと考えた。

以上の医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・効果】

潰瘍性大腸炎（重症を除く）、クローン病
（変更なし）

【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。ただし、活動期には、必要に応じて 1 日 4,000mg を 2 回に分けて投与することができる。

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。

(下線部追加)

審査報告 (1)

平成 20 年 10 月 16 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ペンタサ錠 250、同錠 500
[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 (現 杏林製薬株式会社)
[申請年月日]	平成 19 年 12 月 3 日 (ペンタサ錠 250)、平成 20 年 3 月 19 日 (ペンタサ錠 500)
[剤型・含量]	1 錠中に、メサラジンを 250mg 又は 500mg 含む錠剤
[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>ただし、炎症が再燃し、症状の程度が中等度の場合は、1 日 4,000mg を 2 回に分けて投与することができる。</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。 (下線部追加) (ペンタサ錠 250 申請時用法・用量)
[特記事項]	なし

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に関する資料

潰瘍性大腸炎 (以下、UC : ulcerative colitis) は主に大腸、特に直腸にびらんや潰瘍を形成し、下痢や下血が頻回に発生することで、社会生活に支障をきたす難治性炎症性腸疾患である。病因は特定されておらず、根本的治療法はないものの、ステロイド製剤やメサラジン製剤等により、活動期の状態を抑え、緩解状態へ導入すること及び緩解状態を維持することが治療目標になっている。

メサラジンを有効成分とするペンタサ錠 (以下、本剤) はデンマークの Ferring 社で開発され、本邦では 1996 年 4 月に UC 及びクローン病の治療薬として製造承認を取得し、UC に対する用法・用量は「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」と設定された。

一方、米国で実施された臨床試験において、1 日 2,000mg よりも 1 日 4,000mg の有効性が高い傾向にあり、有害事象発現率には大きな差が認められないことが示唆され (Ferring 社 社内資料 試験番号 500-67C-386-1 〈Am J Gastroenterol 88:1188-1197,1993〉及び PAPR0001 〈Gastroenterol 100: A231, 1991; Am J Gastroenterol 85:1279,1990〉)、現在では、米国、ドイツ等の主要な国において、本剤 1 日 4,000mg (1 日 2～4 回) まで承認されている。以上から、申請者は本剤 1 日

2,250mg までの用量で病状のコントロールが困難であった本邦の活動期の患者に対しても、1日 4,000mg の用量を追加することにより、新たな治療の選択肢が提供できると考え、UC に対する本剤高用量の開発に至った。

なお、本剤は、本邦において 1996 年 4 月に「潰瘍性大腸炎（重症を除く）及びクローン病」の効能・効果で承認され、その後、2008 年 2 月に UC 及びクローン病に対する小児用量が承認されている。海外では 1986 年デンマークにおいて承認され、2008 年 9 月現在、成人における UC に対しては世界 79 カ国で承認されている。

2. 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

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は提出されていない。

3. 非臨床に関する資料

非臨床に関する資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

1) 生物薬剤学試験成績の概要

生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。

2) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

本剤の血漿中及び尿中の未変化体（以下、5-ASA：5-aminosalicylic acid）及び主代謝物（以下、アセチル 5-ASA）の濃度は、高速液体クロマトグラフィー（HPLC）法により測定された。

(1) 第 I 相単回投与試験（試験番号 BT12：5.3.3.1 5-1<19■■年■■月～19■■年■■月>）

健康成人男子（目標症例数 18 例）を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1,000mg、2,000mg 又は 3,000mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

総投与症例 18 例（1,000mg 群 6 例、2,000mg 群 6 例及び 3,000mg 群 6 例）全例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。

安全性について、有害事象は 1,000mg 群 33.3%（2/6 例）、2,000mg 群 0.0%（0/6 例）及び 3,000mg 群 50.0%（3/6 例）に認められ、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、副作用）は 1,000mg 群 16.7%（1/6 例）、2,000mg 群 0.0%（0/6 例）及び 3,000mg 群 50.0%（3/6 例）に認められた。2 例以上に認められた有害事象は 3,000mg で軟便 2 例及び CRP 値上昇 2 例であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、5-ASA 及びアセチル 5-ASA の薬物動態パラメータ及び累積尿中排泄率を表 1 に示した。

<表1 5-ASA 及びアセチル 5-ASA の薬物動態パラメータ及び累積尿中排泄率>

	投与群	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	投与後 72 時間までの 累積尿中排泄率 (%)
5-ASA	1,000mg 群	1,053.3±492.7	3.2±1.8	4.0±3.1	4,146.8±1,294.5	0.2±0.3
	2,000mg 群	3,567.0±1,662.3	2.2±0.8	10.6±8.5	15,786.7±7,610.0	1.8±1.7
	3,000mg 群	6,993.8±3,104.7	2.5±0.6	21.9±34.8	31,407.4±10,955.7	3.0±2.1
アセチル 5-ASA	1,000mg 群	2,020.5±619.6	3.7±2.1	12.9±7.2	17,399.4±3,388.6	20.9±7.3
	2,000mg 群	4,582.5±1,180.3	2.5±0.6	10.3±4.8	40,138.6±10,439.2	24.1±6.6
	3,000mg 群	7,080.2±2,686.8	2.8±0.8	8.8±5.7	63,069.7±14,547.3	21.6±8.8

平均値±標準偏差、n=6

(2) 第 I 相単回投与試験 (試験番号 BT19 : 5.3.3.1 5-2 <20 年 月 ~ 20 年 月>)

健康成人男子 (目標症例数 6 例) を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1,000mg を空腹時に単回経口投与することとされた。

総投与症例 6 例全例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。

安全性について、有害事象及び死亡例は認められなかった。

薬物動態について、血漿中 5-ASA 及びアセチル 5-ASA の薬物動態パラメータ及び累積尿中排泄率を表 2 に示した。

<表2 5-ASA 及びアセチル 5-ASA の薬物動態パラメータ及び累積尿中排泄率>

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₄₈ (ng·h/mL)	投与後 48 時間までの 累積尿中排泄率 (%)
5-ASA	2,457.0±2,028.3	2.5±1.0	10.2±5.3	8,581.5±2,663.4	1.30±1.22
アセチル 5-ASA	3,081.0±1,253.7	3.0±1.8	12.1±3.9	30,760.8±4,975.9	34.36±7.06

平均値±標準偏差、n=6

(3) 第 I 相反復投与試験 (試験番号 BT13 : 5.3.3.1 5-3 <19 年 月 ~ 19 年 月>)

健康成人男子 (目標症例数 6 例) を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1,000mg を 1 日 4 回 (毎食後及び就寝前) 6 日間反復経口投与することとされた (1 日目及び 6 日目は 1 日 1 回朝食後投与とされた)。

総投与症例 6 例全例が安全性解析対象とされ、有害事象 (心室性期外収縮及び不整脈) のため中止された 1 例を除く 5 例が薬物動態解析対象とされた。

安全性について、有害事象及び副作用は 50.0% (3/6 例) に認められ、2 例以上に認められた有害事象は軟便及び心室性期外収縮で、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、投与 1 日目及び 6 日目における血漿中 5-ASA 及びアセチル 5-ASA の薬物動態パラメータ及び累積尿中排泄率を表 3 に示した。

<表3 5-ASA 及びアセチル 5-ASA の薬物動態パラメータ及び累積尿中排泄率>

	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)	最終投与後 72 時間までの 累積尿中排泄率 (%)
5-ASA	1 日目	5,936.6±3,202.8	2.0±1.0	16.3±30.0	15,903.8±4,223.1 ^{a)}	14.7±2.6
	6 日目	8,025.0±1,094.3	3.0±1.4	9.0±12.5	28,810.9±8,082.0 ^{b)}	
アセチル 5-ASA	1 日目	6,800.2±2,376.2	3.0±1.0	6.0±1.9	31,252.7±9,116.1 ^{a)}	37.5±5.8
	6 日目	8,297.4±2,337.7	3.4±0.9	10.4±9.3	58,879.9±24,394.7 ^{b)}	

平均値±標準偏差、n=5

^{a)} AUC₀₋₂₄

^{b)} AUC₀₋₇₂

(4) 第 I 相反復投与試験 (試験番号 BT18 : 5.3.3.1 5-4 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

健康成人男子 (目標症例数 6 例) を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1,000mg を 1 日 4 回 (毎食後及び就寝前) 6 日間反復経口投与することとされた (1 日目及び 6 日目は 1 日 1 回朝食後投与とされた)。

総投与症例 6 例全例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。

安全性について、有害事象は 33.3% (2/6 例) に認められ、副作用は 16.7% (1/6 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は認められなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、投与 1 日目及び 6 日目における血漿中 5-ASA 及びアセチル 5-ASA の薬物動態パラメータ及び累積尿中排泄率を表 4 に示した。

<表 4 5-ASA 及びアセチル 5-ASA の薬物動態パラメータ及び累積尿中排泄率>

	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₂₄ (ng·h/mL)	最終投与後 48 時間までの 累積尿中排泄率 (%)
5-ASA	1 日目	1,908.2±544.9	3.2±1.2	1.4±0.4	4,447.7±1,403.2	1.9±1.4
	6 日目	2,068.7±427.4	3.8±1.2	2.9±1.5	7,717.3±1,690.8	
アセチル 5-ASA	1 日目	2,687.3±608.0	3.5±1.0	10.8±7.0	13,793.3±3,045.2	19.8±3.1
	6 日目	3,612.2±394.6	4.0±1.1	9.7±4.1	29,938.0±8,410.0	

平均値±標準偏差、n=6

(5) 第 I 相反復投与試験 (試験番号 BT17 : 5.3.3.1 5-5 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

健康成人男子 (目標症例数 6 例) を対象に、本剤の安全性及び薬物動態を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 2,000mg を 1 日 2 回朝食及び夕食後に 6 日間反復経口投与することとされた (1 日目及び 6 日目は 1 日 1 回朝食後投与とされた)。

総投与症例 6 例全例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。

安全性について、有害事象は 16.7% (1/6 例) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、投与 1 日目及び 6 日目における血漿中 5-ASA 及びアセチル 5-ASA の薬物動態パラメータ及び累積尿中排泄率を表 5 に示した。

<表 5 5-ASA 及びアセチル 5-ASA の薬物動態パラメータ及び累積尿中排泄率>

	投与日	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₄ (ng·h/mL)	最終投与後 72 時間までの 累積尿中排泄率 (%)
5-ASA	1 日目	7,189.5±5,093.1	2.8±0.8	6.0±3.8	23,065.7±12,961.4 ^{a)}	9.1±2.4
	6 日目	7,242.0±3,334.5	3.0±0.9	5.3±1.4	30,563.7±10,722.4 ^{b)}	
アセチル 5-ASA	1 日目	7,676.0±4,671.4	3.0±0.9	7.9±2.7	44,063.7±18,400.0 ^{a)}	25.8±3.6
	6 日目	7,385.3±3,142.5	2.8±0.8	5.8±1.4	56,552.5±14,999.3 ^{b)}	

平均値±標準偏差、n=6

a) AUC₀₋₂₄

b) AUC₀₋₇₂

(6) UC 患者を対象とした薬物動態試験 (試験番号 BT21 : 5.3.3.1 5-6 < 20 年 月 ~ 20 年 月 >)

20 歳以上 65 歳未満で活動期又は緩解期の UC 患者 (目標症例数 10 例) を対象に、本剤の

安全性及び薬物動態を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、本剤 2,000mg を朝食後に単回経口投与することとされた。

総投与症例 10 例全例が安全性及び薬物動態解析対象とされた。

安全性について、有害事象は 10.0% (1/10 例) に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

薬物動態について、血漿中 5-ASA 及びアセチル 5-ASA の薬物動態パラメータ及び累積尿中排泄率を表 6 に示した。

＜表 6 5-ASA 及びアセチル 5-ASA の薬物動態パラメータ及び累積尿中排泄率＞

	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC ₀₋₁₂ (ng·h/mL)	投与後 12 時間までの 累積尿中排泄率 (%)
5-ASA	5,196.8±3,344.7	2.5±1.4	2.7±1.2	22,805.3±11,439.2	6.3±3.2
アセチル5-ASA	5,614.9±3,144.1	2.7±1.1	4.7±1.6	36,244.5±17,263.0	18.8±4.2

平均値±標準偏差、n=10

＜機構における審査の概略＞

(1) 本剤 4,000mg/日投与時の血中濃度の増加と安全性との関係について

申請者は、本剤 4,000mg/日投与時に血中濃度が増加した際の安全性への影響について、以下のように説明している。

健康成人を対象とした各臨床薬理試験において、5-ASA 及びアセチル 5-ASA の血中濃度 (C_{max} 及び AUC₀₋₁) と有害事象の発現との相関を検討した結果 (反復投与試験については投与 1 日目のデータを用いた)、明確な相関関係は認められなかった。また、健康成人を対象とした各臨床薬理試験における全被験者の C_{max} 及び AUC₀₋₁ の平均値を境界として 2 つの集団に分け、それらの集団と器官別分類ごとの有害事象の発現率との関連性を検討した結果、明確な関連性は認められなかった。

さらに、用量反応試験 (BT15) 及び用量比較試験 (BT20) において、本剤 2,250mg 群と比較して本剤 4,000mg 群の有害事象及び副作用発現率が増加する傾向は認められず、その症状や重症度に差異は認められなかった (「3) 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> (3) 安全性について」の項参照)。

以上より、5-ASA 及びアセチル 5-ASA の血中濃度と有害事象の発現に関連性はないことが示唆された。

機構は、以下のように考える。

申請者の説明は、単回投与試験及び反復投与試験の投与 1 日目に得られた薬物動態パラメータを用いて血中濃度と有害事象発現率との関連性を検討していることから、本剤 4,000mg/日反復投与時の血中濃度と有害事象発現率との関係は明確になっていないと考える。しかし、本剤 4,000mg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与したときに反復投与による著しい血中濃度の上昇が認められないこと (BT17 試験)、UC 患者と健康成人の薬物動態に大きな差異は認められないこと (BT17 試験の投与 1 日目のデータ及び BT21 試験)、本剤 2,250mg/日と比較し、本剤 4,000mg/日の有害事象が増加する傾向は認められないこと (BT15 及び BT20 試験) から、UC 患者に本剤 4,000mg/日を 1 日 2 回に分けて経口投与することについて、血中濃度の増加

に伴う安全性上の懸念は少ないと考えた。

(2) UC 患者を対象とした薬物動態試験 (BT21) について

UC 患者を対象とした薬物動態試験 (BT21) において、申請者は、メサラジンは 12 時間、サラゾスルファピリジンは 72 時間のウォッシュアウトを行うことで、5-ASA の血中濃度の評価にほぼ影響はないと考え (BT17 試験: 5.3.3.1 5-5; 臨床薬理 21: 377-389, 1990)、① 治験薬投与開始前 12 時間以内にメサラジン (経口剤、注腸剤及び坐剤) の投与を受けた患者、② 治験薬投与開始前 72 時間以内にサラゾスルファピリジン (経口剤及び坐剤) の投与を受けた患者、を除外基準として設定している。なお、実際に試験に組み入れられた総ての患者が前治療薬として本剤の経口剤の投与を受けていた。

機構は、第 I 相反復投与試験 (BT17) 成績から、6 日間の反復経口投与 12 時間後の 5-ASA の血中濃度 (平均値) は C_{max} (7,242.0ng/mL) の 4.9%程度 (353.2ng/mL) であるものの、アセチル 5-ASA の血中濃度は C_{max} (7,385.3ng/mL) の 17.4% (1283.4ng/mL) であるため、5-ASA 及びアセチル 5-ASA の薬物動態パラメータ及び累積尿中排泄率の評価については、治験薬投与前に投与されていた本剤の影響を受ける可能性があると考えた。

しかし、本剤 2,000mg 単回経口投与時の薬物動態パラメータを健康成人 (BT17 試験の投与 1 日目のデータ) と UC 患者 (BT21 試験) で比較すると、本剤の薬物動態は時間依存型放出製剤という本剤の特性から個体差が大きいものの、健康成人と UC 患者間で安全性の評価に影響する程の顕著な差異は認められていないことから、今回の試験結果の解釈においては特段懸念すべき内容ではないと判断した。なお、本来であれば前投与薬の影響は完全に排除できる試験計画を立案すべきであったと考える。

3) 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>

用量反応試験 (BT15) 及び用量比較試験 (BT20) 成績が評価資料として提出された。

(1) 用量反応試験 (試験番号 BT15 : 5.3.5.1 5-7 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

15 歳以上 65 歳未満で UC-DAI (disease activity index) スコア*が 4 以上 8 以下の活動期の UC 患者 (直腸炎型を除く) (目標症例数 80 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間試験が国内 31 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 2,250mg を 1 日 3 回に分けて (以下、2,250mg 群) 又は 4,000mg を 1 日 2 回に分けて (以下、4,000mg 群)、食後に 8 週間経口投与することとされた。

総投与症例数 86 例 (2,250mg 群 44 例及び 4,000mg 群 42 例) が安全性解析対象とされ、投与開始後 2 週未満で中止された 3 例及び選択基準に抵触した 2 例 (1 例重複) の計 4 例 (2,250mg 群 3 例及び 4,000mg 群 1 例) を除く 82 例 (2,250mg 群 41 例及び 4,000mg 群 41

* 排便回数、血便、内視鏡検査による粘膜所見、医師による全般的評価の各項目を 0~3 の 4 段階でスコア付けし、合計したスコア (0~12)。メサラジン製剤の同等性試験 (Inflamm Bowel Dis 7: 237-242, 2001) を参考に設定された。なお、医師による全般的評価は申請者が改変し、UC の臨床症状を基に設定された (「<機構における審査の概略> (2) 有効性について ① 主要評価項目について」の項参照)。以下、本報告書において、当該評価方法を用いた UC-DAI スコアを「UC-DAI スコア」と定義した。

例) が Full Analysis Set (以下、FAS) とされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目である UC-DAI スコアの改善に関する成績は、表 7 のとおりであった。なお、各群の投与前後の UC-DAI スコアの変化量の比較は計画されていなかった。

<表7 UC-DAIスコアの改善に関する試験成績>

投与群	例数	UC-DAIスコア		投与前後の UC-DAI スコアの変化量
		投与開始日	投与8週後 (又は中止時)	
		平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	
2,250mg 群	41	6.3±1.4	5.3±3.4	-1.0 [-2.1, 0.0]
4,000mg 群	41	6.9±1.0	4.4±2.9	-2.5 [-3.4, -1.5]

安全性について、有害事象は 2,250mg 群 77.3% (34/44 例) 及び 4,000mg 群 76.2% (32/42 例) に認められ、副作用は 2,250mg 群 27.3% (12/44 例) 及び 4,000mg 群 21.4% (9/42 例) に認められた。いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表 8 及び表 9 に示した。

<表8 いずれかの群で 5.0%以上に認められた有害事象>

有害事象名	2,250mg 群 (44 例)			4,000mg 群 (42 例)		
	解析例数	発現率	例数	解析例数	発現率	例数
全体	44	77.3%	34	42	76.2%	32
鼻咽頭炎	44	15.9%	7	42	19.0%	8
頭痛	44	11.4%	5	42	19.0%	8
発熱	44	29.5%	13	42	11.9%	5
血中鉄減少	41	12.2%	5	39	10.3%	4
CRP 増加	43	18.6%	8	42	9.5%	4
尿中 NAG 増加	40	2.5%	1	37	8.1%	3
咽喉頭疼痛	44	15.9%	7	42	7.1%	3
咳嗽	44	11.4%	5	42	7.1%	3
鼻漏	44	9.1%	4	42	4.8%	2
悪心	44	13.6%	6	42	2.4%	1
血中アミラーゼ増加	42	11.9%	5	41	2.4%	1
体温上昇	44	6.8%	3	42	2.4%	1
上腹部痛	44	9.1%	4	42	0.0%	0
嘔吐 NOS	44	9.1%	4	42	0.0%	0

欠測のため、解析対象例数が安全性解析対象例数と異なる

<表9 いずれかの群で 5.0%以上に認められた副作用>

副作用名	2,250mg 群 (44 例)			4,000mg 群 (42 例)		
	解析例数	発現率	例数	解析例数	発現率	例数
全体	44	27.3%	12	42	21.4%	9
尿中 NAG 増加	40	2.5%	1	37	8.1%	3
血中アミラーゼ増加	42	11.9%	5	41	2.4%	1

欠測のため、解析対象例数が安全性解析対象例数と異なる

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、「発熱・CRP 増加」及び「血中アミラーゼ増加・CRP 増加・急性膵炎」が 2,250mg 群で各 1 例に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

(2) 用量比較試験 (試験番号 BT20 : 5.3.5.1 5-8 <20 ■年■月~20 ■年■月>)

15 歳以上 65 歳未満で UC-DAI スコアが 6 以上 8 以下の活動期の UC 患者 (直腸炎型を除く) (目標症例数 120 例) を対象に、本剤 4,000mg 群の本剤 2,250mg 群に対する優越性を

検証し、各群の安全性を比較する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内42施設で実施された。

用法・用量は、本剤2,250mgを1日3回に分けて（以下、2,250mg群）又は4,000mgを1日2回に分けて（以下、4,000mg群）、食後に8週間経口投与することとされた。

総投与症例数123例（2,250mg群63例及び4,000mg群60例）が安全性解析対象とされ、投与開始後15日未満で中止された4例及び4週以降来院しなかった1例の計5例（2,250mg群4例及び4,000mg群1例）を除く118例（2,250mg群59例及び4,000mg群59例）がFASとされ、有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目であるUC-DAIスコアの改善度[†]は、表10のとおりであり、2,250mg群と4,000mg群のUC-DAIスコア改善度に有意差が認められた。

<表10 UC-DAIスコアの改善度>

投与群	例数	UC-DAIスコア		UC-DAIスコアの改善度	UC-DAIスコアの改善度における両群間の差	p値 ^{a)}
		投与開始日	投与8週間後 (又は中止時)			
		平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	平均値 [95%信頼区間]	平均値 [95%信頼区間]	
2,250mg投与群	59	7.0±0.8	6.1±3.6	-0.8 [-1.8, 0.1]	-2.2 [-3.4, -1.0]	p<0.001
4,000mg投与群	59	7.0±0.8	4.0±2.9	-3.0 [-3.8, -2.3]		

^{a)} t検定

安全性について、有害事象は2,250mg群82.5%（52/63例）及び4,000mg群76.7%（46/60例）に認められ、副作用は2,250mg群25.4%（16/63例）及び4,000mg群21.7%（13/60例）に認められた。いずれかの群で5.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表11及び表12に示した。

<表11 いずれかの群で5.0%以上に認められた有害事象>

有害事象名	2,250mg群 (63例)			4,000mg群 (60例)		
	解析例数	発現率	例数	解析例数	発現率	例数
全体	63	82.5%	52	60	76.7%	46
鼻咽頭炎	63	31.7%	20	60	23.3%	14
尿中NAG増加	61	6.6%	4	60	16.7%	10
CRP増加	63	14.3%	9	60	8.3%	5
頭痛	63	9.5%	6	60	8.3%	5
リンパ球百分率減少	63	4.8%	3	60	8.3%	5
好中球百分率増加	63	1.6%	1	60	6.7%	4
血中ビリルビン増加	63	1.6%	1	60	5.0%	3
好酸球百分率増加	63	7.9%	5	60	3.3%	2
白血球数増加	63	6.3%	4	60	3.3%	2
血中鉄減少	63	9.5%	6	59	1.7%	1
血小板数増加	61	6.6%	4	59	1.7%	1

欠測のため、解析対象例数が安全性解析対象例数と異なる

<表12 いずれかの群で5.0%以上に認められた副作用>

副作用名	2,250mg群 (63例)			4,000mg群 (60例)		
	解析例数	発現率	例数	解析例数	発現率	例数
全体	63	25.4%	16	60	21.7%	13
尿中NAG増加	61	6.6%	4	60	10.0%	6
血中ビリルビン増加	63	1.6%	1	60	5.0%	3

欠測のため、解析対象例数が安全性解析対象例数と異なる

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、「鼻咽頭炎」及び「潰瘍性大腸炎（原疾患の悪化）」が4,000mg群で各1例に認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

[†] (投与8週間後又は中止時のUC-DAIスコア) - (投与開始日のUC-DAIスコア)

<機構における審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

(1) 本申請用法・用量の位置づけについて

機構は、UCの治療体系における、本剤4,000mg/日投与の位置づけについて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、潰瘍性大腸炎治療指針改訂案（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」平成17年度研究報告書:10-15,2006）（以下、治療指針改訂案）及び「潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン」（エビデンスとコンセンサスを統合した潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班プロジェクト研究グループ,2006）を参考に、以下のように説明した。

UCの治療は、主として臨床的重症度を基準に、病変範囲と病期に応じて治療薬剤・治療法が選択されている。本邦において、軽症から中等症の活動期患者に対する治療として、5-ASA製剤（メサラジン及びサラゾスルファピリジン）の経口製剤と局所製剤、又はステロイドの局所製剤が病変範囲に応じて使い分けられ、局所5-ASA製剤は直腸炎型や左側大腸炎型に、経口剤は病変範囲によらず選択される。また、5-ASA製剤で効果が得られない場合や、CRP1.0mg/dL以上又は赤沈30mm/h以上の炎症反応を有する場合は、ステロイド剤の経口投与が併用される。重症例に対しては5-ASA製剤の経口剤単独治療は推奨されておらず、ステロイド剤の経口投与又は点滴静注が行われる。

緩解期の治療に関しては、ステロイド剤を併用している場合は減量・中止し、5-ASA製剤による緩解維持療法が行われる。ステロイド依存例や抵抗例、また重症例に対しては、5-ASA製剤とアザチオプリン又はメルカプトプリンの併用による維持療法が推奨されている。

今般、用量比較試験（BT20）において、UC-DAIスコアが6以上8以下の活動期UC患者に対し、本剤4,000mg/日では2,250mg/日に比較して高い有効性が認められ、安全性上の懸念も認められなかったため、既承認用量では臨床症状の改善が得られず、ステロイド剤又は免疫抑制剤等のより強力で副作用の多い治療法に移行せざるを得なかった患者に対して、新たな緩解導入治療法を提供することになり得ると考える。

機構は、以下のように考える。

治療指針改訂案等より、現在、本邦において本剤は承認用量である2,250mg/日を上限用量として、軽症から中等症のUC患者に対する緩解導入及び緩解維持の第一選択薬とされていると考えられる。今回、UC-DAIスコア6以上8以下で再燃緩解型の活動期のUC患者を対象とした用量比較試験（BT20）において、本剤4,000mg/日は本剤2,250mg/日より高い有効性を示したと考えられるため（「(2) 有効性について」の項参照）、本剤4,000mg/日は活動期のUC患者に対し、緩解導入療法の選択肢の1つとなり得ると考える（対象患者については「(4) 効能・効果について ① 臨床試験における対象患者について」の項参照）。

(2) 有効性について

機構は、本剤の有効性について、主要評価項目やその他の評価項目に基づき以下の検討を

行った結果、活動期の UC 患者に対する本剤 4,000mg/日の本剤 2,250mg/日より高い有効性は認められると考える。しかし、主要評価項目に用いられた UC-DAI スコアが一般的に用いられる UC-DAI スコアと異なり、構成要素の一つである「医師による全般的評価」の評価指標を変更していたため、この主要評価項目の適切性も含め、有効性について、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

① 主要評価項目について

用量反応試験 (BT15) 及び用量比較試験 (BT20) の主要評価項目に用いられた UC-DAI スコアは、海外で実施された臨床試験 (Inflamm Bowel Dis 7: 237-242, 2001) において用いられた UC-DAI スコアを参考に設定された。UC-DAI スコアの構成要素の一つである「医師による全般的評価」について、申請者は医師の主観による影響を軽減するため、UC-DAI スコアを構成する評価項目 (排便回数、血便) 以外の UC に関連する臨床症状から共通の間診項目 (腹痛/肛門痛の程度、下痢の程度、残便感/便意切迫感の程度) を設定し、合計点数 (3 項目を各 0~2 点の 3 段階で判定) に基づいて算出している (スコア 0: 0 点、スコア 1: 1~2 点、スコア 2: 3~4 点、スコア 3: 5 点以上)。

機構は、用量反応試験 (BT15) 及び用量比較試験 (BT20) で用いられた UC-DAI スコアを構成する「医師による全般的評価」は、一般的に用いられている UC-DAI スコアである Sutherland Index (Gastroenterology 92: 1894-1898, 1987) を構成する「医師による全般的評価」 (スコア 0: 正常、スコア 1: 軽症、スコア 2: 中等症、スコア 3: 重症) とは異なるため、両 UC-DAI スコア間に差が生じる可能性はあると考える。しかし、今回用いられた UC-DAI スコアは、「医師による全般的評価」を病状に対する評価を主により明確に規定したものであるため、当該 UC-DAI スコアを臨床試験の評価指標として用いたことは差し支えないと考える。

UC-DAI スコアの改善度の差を主要評価項目として実施された用量比較試験 (BT20) において、4,000mg 群と 2,250mg 群の UC-DAI スコアの改善度の差 [95%信頼区間] は -2.2 [-3.4, -1.0] で、有意差 ($p < 0.001$, t 検定) が認められている (「<提出された資料の概略> (2) 用量比較試験」の項参照)。

② UC-DAI スコアを構成している各スコアについて

「① 主要評価項目について」の項で記載したように、今回設定された UC-DAI スコアは一般的に用いられている UC-DAI スコアである Sutherland Index (Gastroenterology 92: 1894-1898, 1987) と異なるため、今回用いられた UC-DAI スコアと Sutherland Index が同様の傾向を示すか確認することはできなかった。そこで、UC-DAI スコアを構成している各項目 (排便回数、血便、内視鏡検査による粘膜所見及び医師による全般的評価) のスコアの変化量についても、確認する必要があると考え、表 13 に UC-DAI スコア、UC-DAI スコアを構成する各項目 (排便回数、血便、内視鏡検査による粘膜所見及び医師による全般的評価) のスコア及び患者の印象スコア[‡]の変化量を示した。総ての評価項目において、4,000mg 群は 2,250mg 群より大きな変化量を示し、改善傾向が認められた。

[‡] 0~3 の 4 段階でスコア付け (0: よい、1: 比較的良好、2: 比較的悪い、3: 悪い)

<表 13 BT20 試験における各スコアの変化量>

評価項目	投与群	投与開始日のスコア (平均値±標準偏差)	投与8週後(又は中止時) のスコア (平均値±標準偏差)	スコア変化量	
				平均値 [95%信頼区間]	平均値の群間差 [95%信頼区間]
UC-DAI スコア	2,250mg 群	7.0±0.8	6.1±3.6	-0.8 [-1.8, 0.1]	-2.2 [-3.4, -1.0]
	4,000mg 群	7.0±0.8	4.0±2.9	-3.0 [-3.8, -2.3]	
排便回数	2,250mg 群	1.8±0.8	1.5±1.1	-0.3 [-0.6, 0.1]	-0.5 [-0.9, -0.1]
	4,000mg 群	1.9±0.8	1.2±1.0	-0.7 [-1.0, -0.4]	
血便	2,250mg 群	1.6±0.6	1.4±1.2	-0.2 [-0.5, 0.1]	-0.7 [-1.0, -0.3]
	4,000mg 群	1.5±0.7	0.6±0.7	-0.9 [-1.1, -0.7]	
内視鏡検査による 粘膜所見	2,250mg 群	1.8±0.4	1.7±1.0	-0.1 [-0.3, 0.1]	-0.4 [-0.8, -0.0]
	4,000mg 群	1.9±0.6	1.4±1.1	-0.5 [-0.8, -0.2]	
医師による全般的評価	2,250mg 群	1.7±0.6	1.4±1.0	-0.3 [-0.6, -0.0]	-0.6 [-1.0, -0.3]
	4,000mg 群	1.8±0.6	0.9±0.8	-0.9 [-1.2, -0.7]	
患者の印象スコア	2,250mg 群	1.8±0.6	1.4±1.0	-0.4 [-0.7, -0.1]	-0.3 [-0.7, 0.1]
	4,000mg 群	1.8±0.6	1.1±1.0	-0.7 [-1.0, -0.4]	

③ 緩解率と有効率について

用量比較試験 (BT20) における内視鏡的緩解率 (内視鏡検査による粘膜所見スコアが 0 : 活動性病変が認められない (血管透見像が認められ、粘膜顆粒像及び易出血性が認められない)) を表 14 に、臨床的改善度 (投与開始日と投与 8 週後又は中止時の UC-DAI スコア及び患者の印象スコアの合計スコア (0~15) の差から 4 段階で判定: 申請者が定義した指標) の分布、緩解率及び有効率 (臨床的改善度における緩解及び改善の合計) を表 15 に示した。緩解率及び有効率ともに 4,000mg 群では 2,250mg 群より高い傾向が認められた。

<表 14 用量比較試験における内視鏡的緩解率>

	内視鏡的緩解率 (例数)	[95%信頼区間]	群間差 [95%信頼区間]
2,250mg 群 (59 例)	10.2% (6 例)	[3.8%, 20.8%]	15.3% [1.7%, 28.8%]
4,000mg 群 (59 例)	25.4% (15 例)	[15.0%, 38.4%]	

<表 15 用量比較試験 (BT20) における臨床的改善度の分布、緩解率及び有効率>

	臨床的改善度 (例数)					Wilcoxon 順位和検定
	緩解	改善	不変	悪化	合計	
2,250mg 群	9	18	16	16	59	Z=2.852 p=0.004
4,000mg 群	13	32	7	7	59	
	緩解率 [95%信頼区間]	緩解率の群間差 [95%信頼区間]	有効率 [95%信頼区間]	有効率の群間差 [95%信頼区間]		
2,250mg 群	15.3% [7.2%, 27.0%]	6.8% [-7.2%, 20.8%]	45.8% [32.7%, 59.2%]	30.5% [13.8%, 47.2%]		
4,000mg 群	22.0 [12.3%, 34.7%]		76.3% [63.4%, 86.4%]			

緩解: 投与 8 週後 (又は中止時) に 0 又は 1 ポイント
 改善: 投与 8 週後 (又は中止時) に投与開始日と比較し 2 ポイント以上の減少
 不変: 投与 8 週後 (又は中止時) に投与開始日と比較し ±1 ポイント以内の増減
 悪化: 投与 8 週後 (又は中止時) に投与開始日と比較し 2 ポイント以上の増加
 緩解率: 臨床的改善度が「緩解」の被験者の割合
 有効率: 臨床的改善度が「緩解」及び「改善」の被験者の割合

(3) 安全性について

用量反応試験 (BT15) と用量比較試験 (BT20) における主な有害事象及び副作用を統合して用量毎で表 16 に示した。重篤な有害事象は、用量反応試験 (BT15) では 2,250mg 群に「発熱・CRP 増加」及び「血中アミラーゼ増加・CRP 増加・急性膵炎」が各 1 例認められ、いずれも副作用とされた。用量比較試験 (BT20) では、4,000mg 群に「鼻咽頭炎」及び「潰瘍性大腸炎 (原疾患の悪化)」が各 1 例認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<表 16 用量反応試験 (BT15) 及び用量比較試験 (BT20) における有害事象及び副作用>

	有害事象						副作用						
	2,250mg 群 (107 例)			4,000mg 群 (102 例)			2,250mg 群 (107 例)			4,000mg 群 (102 例)			
	解析 例数	発現率	例数	解析 例数	発現率	例数	解析 例数	発現率	例数	解析 例数	発現率	例数	
全体	107	80.4%	86	102	76.5%	78	107	26.2%	28	102	21.6%	22	
重篤な有害事象	107	1.9%	2	102	2.0%	2	107	1.9%	2	102	0.0%	0	
自覚症状・他覚所見	107	57.9%	62	102	55.9%	57	107	8.4%	9	102	4.9%	5	
臨床検査値・バイタルサイン	107	43.0%	46	102	39.2%	40	107	22.4%	24	102	18.6%	19	
各器官に 関連した 有害事象	腎機能関連	107	7.5%	8	102	14.7%	15	107	5.6%	6	102	9.8%	10
	肝機能関連	107	5.6%	6	102	8.8%	9	107	4.7%	5	102	4.9%	5
	過敏症状関連	107	23.4%	25	102	16.7%	17	107	7.5%	8	102	1.0%	1
	脾臓関連	105	5.7%	6	100	3.0%	3	105	5.7%	6	100	2.0%	2
	肺関連	107	10.3%	11	102	7.8%	8	107	0.0%	0	102	0.0%	0
	心・循環器関連	107	1.9%	2	102	0.0%	0	107	0.0%	0	102	0.0%	0
	血球系関連	107	18.7%	20	102	11.8%	12	107	8.4%	9	102	4.9%	5
	消化器関連	107	15.0%	16	102	19.6%	20	107	3.7%	4	102	1.0%	1
5.0%以上に 認められた 各有害事象	鼻咽頭炎	107	25.2%	27	102	21.6%	22	107	0.0%	0	102	0.0%	0
	頭痛	107	10.3%	11	102	12.7%	13	107	0.9%	1	102	2.0%	2
	尿中 NAG 増加	101	5.0%	5	97	13.4%	13	101	5.0%	5	97	9.3%	9
	CRP 増加	106	16.0%	17	102	8.8%	9	106	1.9%	2	102	1.0%	1
	発熱	107	12.1%	13	102	4.9%	5	107	0.0%	0	102	0.0%	0
	血中鉄減少	104	10.6%	11	98	5.1%	5	104	1.0%	1	98	0.0%	0
	咽喉頭疼痛	106	6.5%	7	102	2.9%	3	106	0.0%	0	102	0.0%	0
	血中アミラーゼ増加	105	5.7%	6	100	3.0%	3	105	5.7%	6	100	2.0%	2
	好酸球百分率増加	105	5.7%	6	102	2.9%	3	105	3.8%	4	102	1.0%	1
	白血球数増加	107	5.6%	6	102	2.9%	3	107	0.9%	1	102	1.0%	1
	悪心	107	6.5%	7	102	2.0%	2	107	0.0%	0	102	0.0%	0

欠測のため、解析対象例数が安全性解析対象例数と異なる

また、本剤の製造承認取得後に UC 及びクローン病を対象に 1996 年より実施された市販後調査（使用成績調査及び特別調査）において、0.5%以上に認められた副作用及び 2 例以上に認められた重篤な有害事象を表 17 及び表 18 に示した。なお、使用成績調査は 2003 年 3 月まで、特別調査は 2004 年 6 月まで実施され、それぞれ 948 例及び 1,073 例の合計 2,021 例が解析対象とされている。

<表 17 市販後調査において 0.5%以上に認められた副作用>

有害事象名	発現率	例数	有害事象名	発現率	例数	有害事象名	発現率	例数
全体	11.2%	227	血便排泄	1.0%	20	肝機能異常	0.7%	14
下痢	3.2%	65	ALT 増加	0.8%	17	発熱	0.6%	13
腹痛	1.2%	24	白血球数増加	0.8%	16	肝障害	0.5%	11
CRP 増加	1.0%	21	発疹	0.7%	15			

解析対象例数 2021 例

<表 18 市販後調査において 2 例以上に認められた重篤な有害事象>

有害事象名	発現率	例数	有害事象名	発現率	例数	有害事象名	発現率	例数
全体	3.6%	72	肝機能異常	0.3%	5	痔瘻	0.1%	2
下痢	0.8%	17	メレナ	0.2%	3	イレウス	0.1%	2
腹痛	0.5%	9	CRP 増加	0.2%	3	腸管閉塞	0.1%	2
潰瘍性大腸炎	0.5%	9	γ-GTP 増加	0.2%	3	悪心	0.1%	2
発熱	0.5%	9	貧血	0.1%	2	肝障害	0.1%	2
血便排泄	0.3%	5	心不全	0.1%	2	便細菌検出	0.1%	2

解析対象例数 2021 例

表 16~18 より、臨床試験において、本剤 4,000mg/日投与時に 2,250mg/日投与時と比べて腎機能関連の有害事象が多く認められる傾向にあるが、その主な事象は軽度の尿中 NAG 増加であった。現行用量においても、間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎機能低下、急性腎不全が報告されていることから、機構は、本剤 4,000mg/日投与中には既存用量使用時以上に注意深く腎機能検査値を確認し、必要に応じて本剤の減量又は投与中止等の処置を行う必要が

あると考える。その他の有害事象については、発現率が増加する傾向はないこと、また発現した事象についても、市販後調査と比べて特段問題となる事象は認められないことから、4,000mg/日投与においても、2,250mg/日投与と同様に注意していくことが必要と考える。

また、国内 UC 患者に本剤 4,000mg/日を投与した経験は限られているため、製造販売後には、有害事象の発現状況について確認する必要があると考える。

安全性に関する機構の考えについては、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(4) 効能・効果について

① 臨床試験における対象患者について

主要な臨床試験である用量比較試験 (BT20) では、直腸炎型の患者、UC-DAI スコアが 6 未満及び 9 以上の患者、並びに初回発作型の患者は対象から除外されていた。この理由について、申請者は以下のように説明している。

病変の広がりによる病型分類について、治療指針改訂案では、直腸炎型の患者に対する薬物療法は経口剤よりもステロイド剤や 5-ASA 製剤の局所投与製剤が基本となっているため、直腸炎型の患者を除外することとした。

UC-DAI スコアについては、用量反応試験 (BT15) では海外で実施された本剤の臨床試験成績 (Inflamm Bowel Dis 7: 237-242, 2001) を参考に臨床症状が軽症から中等症に対応する UC-DAI スコア 4 以上 8 以下を設定したが、投与開始日の UC-DAI スコアが 4 以上 5 以下の患者における UC-DAI スコアの改善は、2,250mg 及び 4,000mg 群のいずれも同様であったため (表 19)、投与開始日の UC-DAI スコアが 5 以下の患者には本剤 2,250mg/日で十分と考え、用量比較試験 (BT20) では対象から除外することとした。

臨床経過による分類については、用量反応試験 (BT15) における UC-DAI スコア 4 以上 8 以下である初回発作型の患者と UC-DAI スコア 6 以上 8 以下である初回発作型の患者に対する UC-DAI スコアの改善を検討したところ、初回発作型に対しては 2,250mg 群及び 4,000mg 群において同様な UC-DAI スコアの改善が確認されたため、初回発作型の患者には本剤 2,250mg/日で十分であると考えた (表 19)。

<表 19 用量反応試験 (BT15) における患者背景別の有効性>

患者背景	投与群 (例数)	UC-DAI スコア		投与前後の UC-DAI スコアの変化量	群間差	
		投与開始日	投与 8 週後 (又は中止時)			
		平均値±標準偏差	平均値±標準偏差	平均値 [95%信頼区間]		平均値 [95%信頼区間]
UC-DAI スコア 4 以上 5 以下	2,250mg 群 (12 例)	4.4±0.5	4.1±3.1	-0.3 [-2.3, 1.7]	0.0 [-3.0, 3.0]	
	4,000mg 群 (6 例)	5.0±0.0	4.7±2.0	-0.3 [-2.4, 1.7]		
UC-DAI スコア 6 以上 8 以下	2,250mg 群 (29 例)	7.1±0.8	5.8±3.5	-1.3 [-2.6, -0.1]	-1.5 [-3.1, 0.0]	
	4,000mg 群 (35 例)	7.2±0.7	4.3±3.1	-2.8 [-3.8, -1.8]		
UC-DAI スコア 4 以上 8 以下	初回発作型	2,250mg 群 (12 例)	5.5±1.6	3.0±2.7	-2.5 [-4.2, -0.8]	-1.1 [-3.5, 1.4]
		4,000mg 群 (9 例)	6.8±1.0	3.2±2.4	-3.6 [-5.5, -1.6]	
	再燃緩解型	2,250mg 群 (29 例)	6.7±1.2	6.2±3.3	-0.4 [-1.7, 0.8]	-1.7 [-3.3, -0.1]
		4,000mg 群 (32 例)	6.9±1.1	4.7±3.0	-2.2 [-3.2, -1.1]	
UC-DAI スコア 6 以上 8 以下	初回発作型	2,250mg 群 (6 例)	6.8±1.0	3.3±2.9	-3.5 [-6.0, -1.0]	-0.4 [-3.3, 2.5]
		4,000mg 群 (8 例)	7.0±0.8	3.1±2.5	-3.9 [-6.0, -1.8]	
	再燃緩解型	2,250mg 群 (23 例)	7.2±0.7	6.4±3.4	-0.7 [-2.2, 0.7]	-1.8 [-3.6, 0.0]
		4,000mg 群 (27 例)	7.2±0.8	4.7±3.2	-2.5 [-3.7, -1.3]	

機構は、以下のように考える。

病変の拡がりによる病型分類については、臨床試験（BT15 及び BT20）において、直腸炎型が対象とされていなかったこと、メサラジンは局所で作用するため、直腸に病変が限局される患者への効率的な薬物送達には局所投与製剤の方が適していると考えられることから、直腸炎型の UC に対して本剤 4,000mg/日 投与の経口投与は推奨せず、5-ASA やステロイドの局所製剤による治療が望ましいと考える。

また、UC-DAI スコアについては、用量反応試験（BT15）成績から UC-DAI スコアが 6 未満の患者では本剤 2,250mg/日 で十分な効果が得られる可能性が高く、一方 UC-DAI スコア 9 以上の患者は臨床症状が重症である可能性が高いため、本剤 4,000mg/日 よりも他の治療法が推奨されると考える。

さらに、臨床経過による分類については、用量反応試験（BT15）成績から、初回発作型の患者では本剤 4,000mg/日 の投与量までが必要となる可能性は低いと考える。

一方、治療指針改訂案及び「潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン」では、重症度（軽症、中等症、重症、激症）に応じた治療法が記されており、臨床現場では UC-DAI スコアを厳密に用いて治療方法が選択されるわけではなく患者の症状や検査所見から臨床的重症度を判断して治療を選択していると考えられることから、臨床試験に組み入れられた対象患者の UC-DAI スコアと UC の重症度分類の関係について、機構は、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

用量比較試験（BT20）に組み入れられた患者の重症度を、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 9 年度研究報告書: 96-99, 1998）（以下、診断基準改訂案）の重症度分類に従って再分類したところ、UC-DAI スコア 6 以上 8 以下の患者は軽症 12.2%（15/123 例）、中等症 87.8%（108/123 例）及び重症 0.0%（0/123 例）であり、中等症が 9 割近くを占めていた。なお、用量比較試験（BT20）では診断基準改訂案に示された評価項目のうち赤沈を測定していないため、重症度判定に際し赤沈による評価は行っていない。

用量比較試験（BT20）の有効性評価解析対象のうち中等症 103 例（2,250mg 群 50 例及び 4,000mg 群 53 例）における投与前後の UC-DAI スコアの変化量 [95%信頼区間] は、2,250mg 群 -0.7 [-1.7, 0.3] 及び 4,000mg 群 -3.0 [-3.8, -2.2] であり、群間差（4,000mg 群 - 2,250mg 群）は -2.3 [-3.6, -1.0] であったため、中等症を本剤 4,000mg/日 投与の対象としたときの治療効果は認められると考えた。なお、軽症患者の有効性評価解析対象である患者は 15 例（2,250mg 群 9 例及び 4,000mg 群 6 例）のみで、投与前後の UC-DAI スコアの変化量 [95%信頼区間] は、2,250mg 群 -1.7 [-4.0, 0.7] 及び 4,000mg 群 -3.5 [-6.6, -0.4] で、群間差（4,000mg 群 - 2,250mg 群）は -1.8 [-5.3, 1.6] であった。

機構は、用量比較試験（BT20）の対象患者は概ね診断基準改訂案の重症度分類による中等症に該当すると考えられ、当該患者に対する有効性は期待できると考える。

以上より機構は、本剤 4,000mg/日 の投与対象は、直腸炎型を除く活動期で再燃緩解型の中

等症 UC 患者が中心になると考える。

② 効能・効果について

機構は、以下のように考える。

本剤の UC に対する既存の効能・効果は「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」であり、①において検討した本剤 4,000mg/日の投与対象は包含されていると考える。本剤 4,000mg/日の投与対象については、添付文書の【用法・用量】、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞、【臨床成績】等で明記し、注意喚起することで既承認用法・用量との使い分けは可能であると考えられるため、現在の効能・効果である「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」を変更する必要はないと考える。

本剤の効能・効果については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

機構は、本剤の用法・用量について以下のように検討し、活動期には 1 日 4,000mg を 2 回に分けて投与することが可能との増量規定を設け、用法・用量に関連する注意事項において、2,250mg/日を超える用量を 8 週間以上投与する場合には、患者の状態を考慮し、漫然と長期投与しないことを注意喚起することが適切と考えた。

以上、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。

① 用法について

申請者は、本剤 4,000mg/日の用法を 1 日 2 回の分割投与と設定した根拠を以下のように説明している。

欧州で実施された 5-ASA 製剤（Ferring 社製のペンタサ製剤）4,000mg の 1 日 2 回投与（顆粒剤）と 1 日 4 回投与（顆粒剤及び錠剤）を比較した臨床試験において、いずれの用法でも有効性及び安全性に差が認められなかったこと（*Inflamm Bowel Dis* 7: 237-242, 2001）、本剤 4,000mg/日以上が承認されている海外の 6 割の国では 1 日 2 回の用法が承認されていることから、各投与時の服用量の均等性と患者の利便性を勘案し、用量反応試験（BT15）及び用量比較試験（BT20）では本剤 4,000mg/日の用法を 1 日 2 回とした。

機構は、用量比較試験（BT20）において、4,000mg/日 1 日 2 回投与の有効性及び安全性が確認されていることから、4,000mg/日の用法は 1 日 2 回とすることで差し支えないと考える。

② 投与期間について

申請者は、用量反応試験（BT15）及び用量比較試験（BT20）の投与期間の設定根拠について、以下のように説明している。

海外で実施された臨床試験（*Am J Gastroenterol* 88: 1188-1197, 1993; *Inflamm Bowel Dis* 7: 237-242, 2001; *Gastroenterology* 92: 1894-1898, 1987）を参考に、治療効果を内視鏡的に評価するために必要な期間として、投与期間を 8 週間とした。

また、本剤 4,000mg/日の使用は緩解導入時を想定しており、長期にわたって漫然と投与さ

れることは避けるべきと考え、本剤 4,000mg/日にて 8 週間治療後、その効果及び安全性を勘案して、新たな治療方針を検討すべきと考えた。なお、欧州のガイドラインでは、緩解維持療法における経口メサラジン製剤の最低有効用量は 1g 程度であるとされているものの、一方で、その投与量は個々の患者によって調整するよう推奨されている (J Crohn's and Colitis 2: 24-62, 2008)。

したがって、緩解維持療法における本剤 4,000mg/日投与の必要性については、頻回に再燃を繰り返しながらも本剤 4,000mg/日で緩解導入が可能であった患者、重症で強力なステロイド治療又は白血球除去療法等で緩解導入された患者など、再燃するリスクが高いと考えられる一部の患者には必要である可能性があるものの、多くの患者では必要ないと考えられる。

機構は、本剤の市販後調査結果における、2,250mg/日を超えて投与した UC 患者の安全性の情報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。

本剤の市販後調査（使用成績調査及び特別調査）において、使用成績調査において集積された 948 例のうち 15 歳以上が 858 例、特別調査において集積された 1073 例のうち 15 歳以上が 785 例であり、これらの調査のうち 1 日平均投与量が 2,250mg/日を超えた患者は計 59 例であった。このうち 6 例に副作用が認められたが、表 20 に示すように、重篤な事象は認められず、総て本剤 2,250mg/日以下でも認められる事象であった。

<表 20 市販後調査における本剤 2,250mg/日超投与時の副作用>

症例番号	性別・年齢	平均投与量 (mg/日)	使用期間 (日)	副作用名	投与開始から発現までの期間 (日)	重篤度	転帰
PN1116	男・17	2,492.4	198	潰瘍性大腸炎	不明	非重篤	未回復
PN1276	女・33	2,548.4	372	潰瘍性大腸炎	不明	非重篤	未記載
				CRP 増加	270	非重篤	不明
PK1813	男・46	3,000.0	25	肝障害	7	非重篤	回復
PK1109	男・23	2,944.3	350	頭痛	20	非重篤	回復
PK1366	男・26	4,500.0	25	低タンパク血症	26	非重篤	不明
PK1166	女・34	5,611.1	63	下痢	23	非重篤	未回復

機構は、本剤 2,250mg/日を超える用量を 8 週間以上投与した試験成績はなく、市販後調査においてもほとんど情報は得られていないことから、UC 患者に対して本剤 2,250mg/日を超える用量を 8 週間以上投与した場合の有効性及び安全性は確立していないと考える。したがって、本剤 2,250mg/日を超える用量を、8 週間を超えて投与する場合には、患者の状態を考慮し、漫然と投与を継続しないよう注意喚起することが適切と考える。

(6) 特殊な対象患者について

① 小児 UC 患者について

本剤の小児に対する適用については、「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)に基づき製造販売承認事項一部変更承認申請がなされ、平成 20 年 2 月 29 日に「潰瘍性大腸炎(重症を除く)、クローン病」に対する小児用量が承認

されている。本剤の小児 UC に対する用法・用量は「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。」と設定されている（平成 20 年 1 月 21 日付 ペンタサ錠 250 審査報告書、http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/r07/0105/530116000_20800AMZ00694_A100_1.pdf 及び http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/r07/0105/530116000_20800AMZ00694_A101_1.pdf（2008 年 9 月現在））。

機構は、小児 UC 患者に対し本剤 2,250mg/日を超えて投与したときの情報と 2,250mg/日を超える投与量の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

1996 年 7 月から 2004 年 6 月までに実施された本剤の市販後調査（使用成績調査及び特別調査）では、小児 UC 患者 18 例のうち、本剤 2,250mg/日を超えて投与された患者は 1 例であり、また、小児 UC 及びクローン病患者を対象に 2005 年 9 月から 2006 年 1 月まで実施した市販後調査（特定使用成績調査）では、小児 UC 患者 89 例のうち、本剤 2,250mg/日を超えて投与された患者は 10 例であった。このように、現時点で本邦の小児 UC 患者に対し本剤 2,250mg/日を超えて投与した際の有効性及び安全性に関する知見はほとんど得られていないと考える。

また、小児潰瘍性大腸炎治療指針改訂案（厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服対策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成 18 年度研究報告書: 30-32, 2007）では、本剤の最大用量は 4,000mg/日とされているが、上述のように小児への本剤 2,250mg/日を超える用量の投与経験は非常に限られているため、現時点では、最大用量は現在の成人における上限である 2,250mg/日とすることが妥当と考える。

一方で、14 歳の小児の平均体重は 50kg 前後であるものの、小児 UC 患者に対する現行承認用量からは 60mg/kg/日の用量で投与可能な体重の上限は 37.5kg である。したがって、37.5kg を超える小児患者において本剤 4,000mg/日投与と同様の効果を得るためには、上限量を変更する必要があるが、本剤 4,000mg/日が必要となると考えられる患者は再燃緩解型で臨床症状が中等症の患者であるため該当する小児患者は極めて少ないと考えられる。このため、今後、製造販売後調査において 2,250mg/日以上が投与された小児 UC 患者に対する情報を集積・検討し、開発の必要性について検討することとする。

機構は、以下のように考える。

小児に対する本剤の安全性の点では、国内外の成書及び治療指針には、5-ASA 製剤の安全性について特段の問題が記載されておらず、本剤の小児における有害事象は、概ね成人で既に報告されている事象と同様であり、成人に比較して発現頻度や重篤度が増強する傾向、又は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と考える（平成 20 年 1 月 21 日付 ペンタサ錠 250 審査報告書、http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/r07/0105/530116000_20800AMZ00694_A100_1.pdf 及び http://www.info.pmda.go.jp/shinyaku/r07/0105/530116000_20800AMZ00694_A101_1.pdf（2008 年 9 月現在））。本剤はステロイド剤等に比べると安全性に関する問題が少ないと考えられるため、成長期にある小児 UC 患者に対して十分な投与

量が使用可能になることが望ましいと考えるものの、現時点において小児 UC 患者へ 2,250mg/日を超えた用量の投与経験は非常に限られている。

機構は、小児に対し 2,250mg/日を超える投与量が必要とされる可能性もあるとは考えられるが、現時点において 2,250mg/日を超える投与量を許容するための情報が極めて少ないことを考慮すると、小児に対する高用量投与については、製造販売後調査及び小児に対して実施中の特定使用成績調査の状況を踏まえて、今後検討していく必要があるものとする。

小児用量については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

② 高齢者について

用量反応試験 (BT15) 及び用量比較試験 (BT20) では対象患者が 65 歳未満に限定されていたことから、65 歳以上の UC 患者に対し本剤 4,000mg/日を投与した試験成績はないため、機構は、高齢者に対する本剤 4,000mg/日投与時の有効性及び安全性について考察するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

UC の病態について非高齢者と高齢者で差は認められず、同様の治療で同等の効果が得られると報告されているため (日老医誌 43: 769-772, 2006)、高齢者においても本剤の有効性は得られると考える。

一方、高齢の UC 患者にメサラジンを投与した場合の安全性評価を目的とした報告はほとんどないが、本剤の市販後調査 (使用成績調査及び特別調査) では、副作用発現率と年齢の間に本剤の用量に拘らず一定の傾向は認められていない。また、英国で実施された疫学調査において、メサラジンが投与された炎症性腸疾患患者 19,025 名と投与されなかった患者 4,079 名における腎障害発生について、メサラジン投与の有無にかかわらず加齢とともに腎障害の発生頻度が上昇する傾向が示唆されている (Gastroenterology 126, 1733-1739, 2004)。

以上のような報告が認められるものの、高齢者に対する本剤の安全性の情報は不足していることから、高齢者では生理機能の低下や他の疾患との併存、又は他の薬剤が投与されている可能性が高いこと等を考慮に入れて、慎重に対処する必要があると考えている。

機構は、高齢者に対しては、既承認用量による治療と同様の注意を払うことによって本剤 4,000mg/日までの投与は可能であると考え、製造販売後調査において安全性を確認する必要があると考える。

(7) 製造販売後調査等について

申請者は、表 21 に示すように、製造販売後調査を計画している。

機構は、小児及び高齢者に対する情報の集積が必要であると考え、また、症例数、調査期間等については検討が必要と考えるが、調査計画の詳細については、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

＜表 21 特定使用成績調査実施計画書骨子（案）＞

目的	本剤 4,000mg/日投与時における安全性及び有効性を調査する
調査方法	中央登録方式
対象患者	再燃緩解型で、活動期の潰瘍性大腸炎(重症を除く)患者で、医師により 4,000mg/日 (1回 2,000mg 1日 2回) の投与が必要と認められ、かつ、当該用量を初めて投与される患者
予定症例数	300 例
調査期間	承認後 3 年間 (1 症例における観察期間は 12 週間)
調査事項等	<p>(1) 医師・患者を特定するために必要な情報 施設名及び所在地、担当医師署名(記名・捺印)、患者イニシャル、カルテ番号等</p> <p>(2) 患者の背景因子 年齢又は生年月日、性別、妊娠の有無、入院・外来の別、罹病期間、臨床経過、投与前重症度、合併症(肝・腎障害等)、アレルギー歴、医薬品副作用歴</p> <p>(3) 本剤の使用状況 1 回投与量、1 日投与回数、投与期間(投与開始日、投与終了日)</p> <p>(4) 併用薬剤、併用療法 本剤投与期間中の併用薬剤、併用療法</p> <p>(5) 安全性 本剤投与中又は投与後に発現した有害事象(副作用・感染症、臨床検査値異常を含む)の有無 「有」の場合は以下の項目を調査</p> <p>1) 有害事象の種類、発現年月日、因果関係、転帰、転帰日、重篤性、経過・処置</p> <p>2) 併用薬剤の投与状況(1 日投与量、投与期間、使用理由)、被疑薬の判定</p> <p>3) 有害事象の内容が臨床検査値に関する場合は当該検査項目及び検査値</p> <p>4) 医薬品副作用歴、アレルギー歴、再投与の有無(再発・再発せず)</p> <p>(6) 有効性 本剤の有効性について担当医師の判断で有効・無効・悪化の 3 段階で評価する</p>

III. 承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査の結果、特に問題は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

提出された資料(試験番号 BT12 : 5.3.5.1 5-1、BT19 : 5.3.3.1 5-2、BT13 : 5.3.3.1 5-3、BT18 : 5.3.3.1 5-4、BT17 : 5.3.3.1 5-5、BT21 : 5.3.3.1 5-6、BT15 : 5.3.5.1 5-7 及び BT20 : 5.3.5.1 5-8) に対して GCP 実地調査が実施され、その結果、一部の治験実施医療機関において、治験依頼者より通知された重篤で予測できない副作用等の報告に係る治験審査委員会の調査審議を実施していない事例等が認められたこと、治験依頼者において重篤で予測できない副作用等の情報入手から治験責任医師及び医療機関の長に速やかに通知されていなかったこと等が認められたが、大きな問題は認められなかったことから、承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

IV. 総合評価

以上の検討から、機構は本剤の有効性及び安全性を確認し、承認可能と判断しているが、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、効能・効果、用法・用量の設定等について最終的に判断したい。

- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 効能・効果について
- ・ 用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告 (2)

平成 20 年 11 月 13 日

1. 申請品目

[販売名]	ペンタサ錠 250、同錠 500
[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 (現 杏林製薬株式会社)
[申請年月日]	平成 19 年 12 月 3 日 (ペンタサ錠 250)、平成 20 年 3 月 19 日 (ペンタサ錠 500)

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。専門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

UC-DAI スコアの構成要素の一つである「医師による全般的評価」について、一般的な Sutherland Index (Gastroenterology 92: 1894-1898, 1987) では医師による全般的な判断に基づき「正常、軽症、中等症、重症」の 4 区分でスコア付けされているが、用量比較試験 (BT20) では、UC に関連する臨床症状から共通の問診項目 (腹痛/肛門痛の程度、下痢の程度、残便感/便秘切迫感の程度) を設定し、合計点数に基づいて算出している。

用量比較試験 (BT20) で用いた「医師による全般的評価」について、機構は、UC-DAI スコアで評価される主な臨床症状である排便回数及び血便以外の UC で認められる主な臨床症状に対する評価であり、原スコアの評価方法を改変したものではあるものの、医師による全般的な判断を各症状の程度に基づき、より明確に規定したものであると考えるため、当該 UC-DAI スコアを臨床試験の主要評価項目として用いたことは差し支えないと考えた。

また、機構は、用量比較試験 (BT20) において、主要評価項目である「UC-DAI スコアの改善度」について 2,250mg 群と 4,000mg 群の間に有意差が認められ、UC-DAI スコアを構成している各評価項目及び内視鏡的緩解率等の評価項目においても 2,250mg 群と比べ 4,000mg 群で改善傾向が認められるため、試験の対象とされた UC-DAI スコアが 6 以上 8 以下の活動期 UC 患者 (直腸炎型を除く) に対し、本剤 4,000mg/日投与は 2,250mg/日投与に比し高い有効性が認められると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

2) 安全性について

今回提出された臨床試験では、本剤 2,250mg/日投与時に比べ、4,000mg/日投与時に腎臓に関

する有害事象の発現頻度が高い傾向が認められたが、いずれも軽度であり、主として臨床検査値異常であるため、臨床検査値等の推移に十分注意を払うことで臨床的に大きな問題となる可能性は低いと考えた。その他、今回提出された臨床試験及びこれまでの市販後調査で認められている安全性プロファイルから、本剤 4,000mg/日投与時に 2,250mg/日投与と比較して安全性上の大きな問題点は現時点では認められないと考えた。したがって、機構は、既承認の 2,250mg/日投与時と同様に患者の状態等を観察しながら注意深く対応していくことで問題はないと考えた。

しかし、本剤 2,250mg/日を超える投与量での安全性情報は限られているため、本剤 4,000mg/日投与時の安全性情報については今後も集積する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

3) 効能・効果及び用法・用量について

効能・効果について、用量比較試験 (BT20) における対象患者の中心は、直腸炎型を除く活動期で再燃緩解型の中等症の患者が中心であり、本剤の既承認の効能・効果である「潰瘍性大腸炎 (重症を除く)」に包含されているため、機構は、現在の効能・効果である「潰瘍性大腸炎 (重症を除く)」を変更する必要はないと考えた。

また、用法・用量について、本剤 4,000mg/日への増量効果が認められているのは用量比較試験 (BT20) で対象とされた患者層 (直腸炎型を除く活動期で再燃緩解型の UC-DAI スコアが 6 以上 8 以下の UC 患者) についてのみであり、より軽症の患者及び緩解期の患者における増量効果は不明であることから、UC に対する通常用量は 1,500~2,250mg/日のままとし、活動期には必要に応じて 4,000mg/日に増量することが可能である旨を追記することが適切であると考えた。また、増量を可能とする患者層については、用法・用量に関連する使用上の注意に明記することが適切であると判断した。さらに、本剤 4,000mg/日を、8 週を超えて投与したときの試験成績がないことから、本剤 4,000mg/日投与を漫然と継続することがないよう、注意喚起する必要があると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持されたため、機構は、申請者に本剤の【用法・用量】及び<用法・用量に関連する使用上の注意>を変更するように求めた。

申請者は、本剤の【用法・用量】及び<用法・用量に関連する使用上の注意>を以下のように設定する旨回答したため、機構は、これを了承した。

【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。ただし、活動期には、必要に応じて 1 日 4,000mg を 2 回に分けて投与することができる。

(今回、下線部追加)

(小児の用法・用量については、「4) 小児患者について」の項参照)

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ 1日 4,000mg への増量は、再燃緩解型で中等症の潰瘍性大腸炎患者（直腸炎型を除く）に対して行うよう考慮すること（【臨床成績】の項参照）。
- ・ 1日 4,000mg を、8 週間を超えて投与した際の有効性及び安全性は確立していないため、患者の病態を十分観察し、漫然と1日 4,000mg の投与を継続しないこと。
(今回、下線部追加)

4) 小児患者について

本剤はステロイド剤等に比べると安全性に関する問題が少ないと考えられるため、成長期にある小児 UC 患者に対して十分な投与量が使用可能になることが望ましいと考えるものの、現時点において小児 UC 患者へ本剤 2,250mg/日を超える用量の投与経験は非常に限られている。

機構は、小児に対し 2,250mg/日を超える投与量が必要とされる可能性もあると考えるが、現時点において 2,250mg/日を超える投与量を許容するための情報が極めて少ないことを考慮すると、小児に対する高用量投与については、製造販売後調査及び本剤の小児用量追加の際に指示され現在実施中の特定使用成績調査の状況を踏まえて、開発の可能性を今後検討していく必要があるものと考えた。

以上の機構の意見に対し、専門委員から、小児患者のうち、再燃緩解型は比較的年齢が高いと考えられるため、上限を一律に設定するのではなく成人に準じるとし、医師の判断に任せることが望ましいと考える、との意見が出された。一方で、小児の用法・用量を設定するほどの根拠が現段階では不十分であると考えられるため、製造販売後調査等の情報を集積した上で小児用法・用量を設定することが現段階においては適切であり、製造販売後調査において積極的に小児症例を集積する必要があるとの意見も出された。

以上の専門委員の意見を踏まえ、成人の通常用法・用量と同様に小児用法・用量については、以下のように現状から変更する必要はないと考えるが、小児に対する高用量投与については、製造販売後調査及び小児に対して実施中の特定使用成績調査の状況を踏まえて、今後検討していく必要があるものとする（小児に対する製造販売後調査については、「5) 製造販売後調査等について」の項参照）。

【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。

(今回、変更なし)

(小児用法・用量のみ記載)

5) 製造販売後調査等について

機構は、本剤 4,000mg/日は活動期の患者を対象とした用量であるが、臨床試験で経験のある 8 週間を超えて投与が行われる可能性もあると考え、継続して使用されている症例が認められた場合には、各症例における調査期間を 12 週間に限定することなく、より長期間追跡することが必要と考え、また、小児及び高齢者に対する情報の集積も必要であると考えた。

専門委員からは、以下の様な意見が出された。

- ・ 用量比較試験 (BT20) における本剤 4,000mg 群の 8 週後 (又は中止時) の UC-DAI スコア (平均値±標準偏差) は 4.0 ± 2.9 であり、8 週間投与では緩解には至らない患者も多いと考えられるため、12 週を超える調査が必要と考える。
- ・ UC の治療効果は主に臨床症状の改善と大腸粘膜の修復により判断されるが、十分な粘膜修復には臨床症状の改善よりも時間を要するため、本剤 4,000mg/日が 8 週を超えて投与される可能性は高いと考えられ、12 週間よりも長期的な観察が必要と考える。
- ・ 本剤 4,000mg/日投与により軽快した患者における本剤の減量方法の調査が必要と考える。
- ・ 本剤の安全性の高さから、本剤 4,000mg/日は比較的多くの患者に使用される可能性が考えられるため、より多くの情報を短期間で集積できるよう工夫が必要と考える。
- ・ 小児患者に対する調査に関しては、例数目標をたて、実施する必要があると考える。
- ・ 本剤投与によりステロイド剤の減量が可能であるか、確認する必要があると考える。

以上の専門委員の意見を踏まえて、12 週を超えて投与された患者に対しても調査が実施可能なように調査計画を変更すること、本剤 4,000mg/日投与後に軽快した際の本剤の減量方法やステロイド剤の投与量に関する調査項目をたてることを申請者に指示し、小児患者を含む対象患者の集積方法について検討するよう申請者に求めたところ、表 22 に概略を示した製造販売後調査計画骨子 (案) が提出された。なお、65 歳以上の高齢者については過去に実施された本剤の市販後調査に組み入れられた高齢者割合を勧案すると、本製造販売後調査においても同様に集積可能と考え、また、小児患者については、予定用法・用量から逸脱するため調査計画を立案することは困難であるが、小児患者への投与例を把握した場合には情報を集積することとすると説明された。機構は、製造販売後調査計画骨子 (案) 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>

本剤 4,000mg/日が投与された活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討する製造販売後調査を実施すること。

<表 22 製造販売後調査計画骨子 (案) >

目的	本剤 4,000mg/日投与時における安全性及び有効性を検討
予定症例数	300 例 (全例調査又は連続調査等を検討)
対象患者	4,000mg/日を初めて投与する活動期の UC 患者
調査期間	承認後 4 年間 (1 症例における観察期間は最大 24 週間 (又は本剤投与中止時まで))
調査事項等	<p>(1) 医師・患者を特定するために必要な情報 施設名及び所在地、担当医師署名 (記名・捺印)、患者イニシャル、カルテ番号等</p> <p>(2) 患者の背景因子 年齢又は生年月日、性別、妊娠の有無、入院・外来の別、罹病期間、臨床経過 (病型)、病変の範囲、病期、投与前重症度、合併症 (肝・腎障害等)、アレルギー歴、医薬品副作用歴</p> <p>(3) 本剤の使用状況 1 回投与量、1 日投与回数、投与期間 (投与開始日、投与終了日) 4,000mg 投与終了後も最大 24 週間又は本剤投与中止時までの使用状況を調査</p> <p>(4) 併用薬剤、併用療法 本剤投与期間中のステロイド剤及びその他の併用薬剤、併用療法</p> <p>(5) 安全性 本剤投与中又は投与後に発現した有害事象 (副作用・感染症、臨床検査値異常を含む) の有無 「有」の場合は以下の項目を調査 1) 有害事象の種類、発現年月日、因果関係、転帰、転帰日、重篤性、経過・処置 2) 併用薬剤の投与状況、被疑薬の判定 3) 有害事象の内容が臨床検査値に関する場合は当該検査項目及び検査値 4) 再投与の有無 (再発・再発せず)</p> <p>(6) 有効性 本剤の有効性について担当医師の判断で有効・無効・判定不能の 3 段階で評価 なお、投与前、評価時の内視鏡所見についても情報を収集する</p>

3. 総合評価

以上の審査の結果、機構は、本剤の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、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)、クローン病
(変更なし)

【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。ただし、活動期には、必要に応じて 1 日 4,000mg を 2 回に分けて投与することができる。

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。

(下線部追加)

<指示事項>

本剤 4,000mg/日が投与された活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討する製造販売後調査を実施すること。