

審議結果報告書

平成 21 年 9 月 8 日
医薬食品局審査管理課

[販 売 名] アサコール錠 400mg
[一 般 名] メサラジン
[申 請 者] ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 4 月 28 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 8 月 28 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。
なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 4 年とし、原体及び製剤ともに毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

審査報告書

平成 21 年 8 月 20 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]	アサコール錠 400mg
[一 般 名]	メサラジン
[申 請 者 名]	ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 4 月 28 日
[剤形・含量]	1 錠中、メサラジンを 400mg 含む錠剤
[申請区分]	1-(5)、(6) 新剤形、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 21 年 8 月 20 日

[販 売 名] アサコール錠 400mg
[一 般 名] メサラジン
[申 請 者 名] ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 4 月 28 日
[特 記 事 項] なし

[審 査 結 果]

提出された資料から、アサコール錠 400mg（以下、「本剤」）の有効性及び安全性は示されたと判断する。

有効性については、第Ⅲ相緩解導入試験において、軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎（以下、「UC」）患者に対し、本剤 3,600mg 群のペンタサ群に対する優越性及び本剤 2,400mg 群のペンタサ群に対する非劣性が示されたこと、並びに第Ⅲ相緩解維持試験において、緩解期 UC 患者に対し、本剤 2,400mg 群のペンタサ群に対する非劣性が検証されたことから、本剤の活動期 UC 及び緩解期 UC に対する有効性は認められると判断した。

安全性については、提出された各臨床試験成績から、対照薬であるペンタサ錠と比較し特段の差異は認められていないことから、現時点ではペンタサ錠と比べて特段問題とすべき点は認められないと判断した。

以上、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）

【用法・用量】

通常、成人にはメサラジンとして 1 日 2,400mg を 3 回に分けて食後経口投与するが、活動期には、1 日 3,600mg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

審査報告 (1)

平成 21 年 7 月 29 日

I. 申請品目

[販 売 名]	アサコール錠 400mg
[一 般 名]	メサラジン
[申 請 者 名]	ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 4 月 28 日
[剤型・含量]	1 錠中、メサラジンを 400mg 含む錠剤
[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]	活動期の潰瘍性大腸炎の緩解導入 通常、成人にはメサラジンとして 1 日 3,600mg（本剤 9 錠）を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により 1 日 2,400mg（本剤 6 錠）に適宜減量する。 緩解期の潰瘍性大腸炎の緩解維持 通常、成人にはメサラジンとして 1 日 2,400mg（本剤 6 錠）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。
[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）は下痢、粘血便、腹痛及び発熱等を伴い、再燃と緩解を繰り返す炎症性腸疾患である。活動期には、重症例に対してはステロイド剤、免疫抑制剤及び血球成分除去療法等が、軽症例及び中等症例にはメサラジン製剤が広く用いられている。また、緩解期には、経口及び局所メサラジン製剤が用いられているが、ステロイド依存例ではアザチオプリン等の免疫抑制剤が用いられる（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）。

メサラジンは病変局所で抗炎症作用を発現するが、小腸で多くが吸収され、UC の病変部位である大腸への到達量が少ないため、製剤的な工夫が施された様々な製剤が開発された。本邦では、経口メサラジン製剤として、時間依存型放出調節製剤であるペンタサ錠が承認されているが、ペンタサ錠は胃、十二指腸、空腸及び回腸で 50%以上のメサラジンを放出することが報告されている（Drugs 38: 500-523, 1989）。また、メサラジンのプロドラッグであるサラゾスルファピリジンが本邦で承認されているが、腸内細菌により分解されて生じたスルファピリジンによる顆粒球減少等の副作用が問題となっている（ハリソン内科学 第 2 版: 1829-1842, 2007）。

一方、スイスの Tillotts Pharma AG（以下、「Tillotts 社」）で開発されたアサコール錠（以下、「本剤」）は、メサラジンを有効成分とする pH 依存型放出調節製剤であり、pH 7 以上の回腸末端部以降で 90%以上のメサラジンを放出し（Tillotts 社社内資料）、非コーティングのメサラジン経口剤の尿中排泄量（未変化体と代謝物の合計）が約 50%であるのに比べ、本剤で

は約 20%に抑えられることが報告されている（Gut 28: 196-200, 1987）。したがって、本剤は大腸全体へメサラジンを効率良く供給できると考えられ、病変が大腸に限局する UC において効果的な抗炎症作用を示すことが期待されたことから、申請者は本邦での本剤の開発に着手した。

なお、本剤は 1984 年にスイスで UC の適応で承認され、2009 年 6 月現在、UC に対して世界 64 カ国（地域）で承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

1) 原薬

原薬であるメサラジンは [] より原薬等登録番号 [] として原薬等登録原簿に登録されている。原薬の製造工程等に関し提出された資料の概略及び機構における審査の概略は別添のとおりである。

(1) 一般特性

メサラジンは白色～淡灰色又は淡褐色又は淡赤色の粉末又は結晶であり、水に極めて溶けにくく、エタノール（95）にほとんど溶けない。融点は 280℃（分解）、pH 4.2（0.1%水溶液）、分配係数 Log P_{ow} 0.71 である。

(2) 構造決定

メサラジンの化学構造は、質量スペクトル、核磁気共鳴スペクトル（¹H-NMR 及び ¹³C-NMR）及び赤外吸収スペクトルにより支持されている。

(3) 原薬の管理

メサラジンの規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験（[]、[]、類縁物質、[]、[]、[]及び重金属）、乾燥減量、強熱残分、微生物限度及び定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。

(4) 安定性

安定性試験における試験条件は表 1 のとおりであり、いずれの試験条件においても安定であったことから、二重のポリエチレン袋+紙製ファイバードラムで室温保存するとき、リテスト期間は [] カ月と設定された。

<表 1 原薬の安定性試験における保存条件>

試験	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	[]℃	[]%RH	—	二重のポリエチレン袋+紙製ファイバードラム又は低密度ポリエチレンライナー	[]カ月
苛酷試験	温度	[]℃	—	ガラス製フラスコ	[]週間
	pH	[]℃	[]%RH	pH 1、7、12 溶液に溶かす	[]週間
	光	—	—	120 万 lx・hr ペトリ皿	[]時間

場で充填、包装される。製造工程は、第一工程：[]工程、第二工程：[]工程、第三工程：[]工程、第四工程：[]工程、第五工程：[]工程、第六工程：[]工程、第七工程：[]工程、第八工程：[]工程、第九工程：[]工程、第十工程：[]工程、第十一工程：[]工程により構成される。

[]工程、[]工程（[]）及び[]工程（[]）が重要工程とされ、[]、及び[]が、それぞれ工程内管理試験として設定されている。

(4) 製剤の管理

規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験（赤外吸収スペクトル）、純度試験（類縁物質〈液体クロマトグラフィー〉）、製剤均一性（質量偏差試験）、溶出性、定量法（液体クロマトグラフィー）が設定されている。溶出性は、本剤の特性を考慮し、pH []の試験液による[]試験、並びに pH [] 及び pH [] の試験液に対する[]が規定されている。

(5) 安定性

実生産スケールの TEC 製剤 3 ロットについて、長期保存試験、中間的試験、加速試験及び苛酷試験（光）が実施されている。各試験の試験条件は表 2 のとおりである。

<表 2 製剤の安定性試験における保存条件>

	温度	湿度	光	保存形態	保存期間
長期保存試験	25℃	60%RH	—	PTP	24 ヶ月（36 ヶ月まで継続中）
中間的試験	30℃	65%RH	—	PTP	24 ヶ月（36 ヶ月まで継続中）
加速試験	40℃	75%RH	—	PTP	6 ヶ月
苛酷試験（光）	—	—	140 万 lx・h、 200W・h/m ² 以上	無包装	

安定性試験では、外観、質量偏差*、含量、類縁物質、溶出性、[]及び[]の各項目について検討された（[]では測定していない）。

長期保存試験及び中間的試験において、類縁物質総量の若干の増加以外は各試験項目に変化は認められず、加速試験においては類縁物質総量の若干の増加及び溶出性で pH []の試験液に対する[]の低下が認められた。光照射条件下では、変化は認められなかった。申請者はこれらの結果より、製剤の PTP 包装品について有効期間を暫定的に 24 ヶ月と設定している。なお、市販製剤では、PTP 包装（一次包装）にアルミニウムピロー包装を施す予定である。

<機構における審査の概略>

(1) 本剤のフィルムコーティングに関する検討について

本剤のフィルムコーティングについて、コーティング膜の厚みを []µm 付近とすることが至適であるとの判断に至った経緯について、申請者に説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤開発時に Tillotts 社において、コーティング剤として使用するポリマーの種類及びコ

ーティング量が検討された。

2種のポリマーをそれぞれコーティング剤とする製剤を用いた臨床試験により、目的とする大腸で内容物の放出が認められたメタクリル酸コポリマーSがコーティング基剤として選択された。また、コーティング膜の厚みをum及びumに調製した臨床試験ことから、コーティング膜の厚みをumとした製剤がより適切であるとされた。なお、メサラジンを含有する錠剤処方では患者に投与した臨床試験結果においても、殆どの製剤が回腸末端から大腸で崩壊していることが確認されている。

機構は、コーティング量はDBP製剤での検討結果に基づいて決定されていることから、TEC製剤においても同一のコーティング量で問題ないと判断した根拠について、申請者に尋ねた。

申請者は、①DBP製剤とTEC製剤は可塑剤を除き同一の処方及び製造方法を採用していること、②DBP製剤とTEC製剤は同一の製造管理及び品質管理基準を採用していること、③TEC製剤のバッチの製剤は総て製造管理及び品質管理の基準を満たしたこと、④pHの異なる5種の試験液を用いて溶出性を比較した結果、いずれの試験液でも同等の溶出性を示したことから、フィルムコーティングの膜厚についてTEC製剤で再設計する必要はないと判断した、と回答した。

機構は、回答を了承した。

(2) DBP製剤からTEC製剤への変更について

機構は、DBP製剤からTEC製剤への変更について、処方変更の内容が可塑剤の種類の変更であり、フィルムコーティング層の機能の主体であるメタクリル酸コポリマーSには配合量も含め変更はないこと、素錠は同一であること、TEC製剤とDBP製剤との種々のpHにおける溶出性の同等性を示す試験成績が得られていることから、大腸への薬物送達を目的とし、腸管内の病変部位でのメサラジンの直接作用を期待する本剤について、市販予定製剤をDBP製剤からTEC製剤へ切替えることに特に問題はないと判断した。

また、TEC製剤について、製造工程の管理、品質管理及び有効期間は適切に設定されていると機構は判断した。

(3) 新添加物について

本剤には、新添加物として、黄色三二酸化鉄 公定規格*(申請時)及び三二酸化鉄 公定規格*(申請時)がの目的で、マクロゴール6000EPがの目的で含有されている。

以下の①及び②に示すように、機構は、本剤におけるこれらの添加物の使用において、特段の問題点はないものと判断した。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた。

① 規格及び試験方法並びに安定性について

黄色三二酸化鉄 公定規格* 及び三二酸化鉄 公定規格* については、薬添規の黄色三二酸化鉄及び三二酸化鉄と若干の規格の差異はあるものの、基本的に同一物質と判断されたことから、名称を黄色三二酸化鉄及び三二酸化鉄とし、別紙規格品として管理することが適当と判断した。その他、規格及び試験方法並びに安定性について特段の問題はないものと判断した。

マクロゴール 6000 EP については、規格及び試験方法並びに安定性について特段の問題はないものと判断した。

② 安全性について

提出された資料から、黄色三二酸化鉄、三二酸化鉄及びマクロゴール 6000 EP 共に、今回の使用量における安全性上の問題点はないものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

1) 薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 効力を裏付ける試験

① *in vitro* 試験 (試験番号 62007301 及び 62007302 : 4.2.1.1-1 及び 4.2.1.1-2)

メサラジンによる、各活性酸素分子種の消去作用、1,1-ジフェニル-2-ピクリルヒドラジール (以下、「DPPH」: 1,1-diphenyl-2-picrylhydrazyl) ラジカルの還元作用、ラット肝ミクロソームにおける脂質過酸化抑制作用及びラット多形核白血球におけるロイコトリエン B₄ (以下、「LTB₄」: leukotriene B₄) 産生抑制作用が検討され、その結果は表 3 のとおりであった。

<表 3 メサラジンの各活性酸素分子種の消去作用、ラジカル還元作用、脂質過酸化抑制作用及び LTB₄ 産生抑制作用>

項目	測定回数	IC ₅₀ 値
スーパーオキシド消去作用	4	3.0×10 ⁻⁴ mol/L
過酸化水素消去作用	4	1.6×10 ⁻⁶ mol/L
ヒドロキシラジカル消去作用	4	47.5±1.4%抑制 (1×10 ⁻³ mol/L) ^{a)}
一重項酸素消去作用	4	1.5×10 ⁻⁵ mol/L
DPPH ラジカル還元作用	4	1.4×10 ⁻⁵ mol/L
ラット肝ミクロソームの脂質過酸化抑制作用	4	2.2×10 ⁻⁵ mol/L
ラット多形核白血球の LTB ₄ 産生抑制作用	7	6.6×10 ⁻⁵ mol/L

^{a)} IC₅₀ 値が算出できなかったため、実施された試験の最大濃度における抑制率 (平均値±標準誤差)

<機構における審査の概略>

(1) 本剤の有効性について

申請者は、メサラジンの効力を裏付ける試験で認められた作用の UC 治療への寄与について、以下のように説明している。

UC 等の炎症性腸疾患の活動期には、大腸粘膜に好中球等の貪食細胞が集積することにより多量の活性酸素及びフリーラジカルが産生され、大腸粘膜の組織障害が惹起されると考えられており、また、UC 等の炎症性腸疾患の大腸粘膜では白血球の遊走等に関与する炎症メディエーターである LTB₄ の産生が亢進しており、大腸粘膜の炎症の進展に寄与すると考え

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた。

られている（病因と病態 炎症性メディエーター: 83-94, 1999）。

効力を裏付ける試験で認められた各活性酸素分子種の消去作用、ラジカル還元作用、脂質過酸化抑制作用及び LTB₄ 産生抑制作用におけるメサラジンの IC₅₀ 値は表 3 に示したとおりであり、組織濃度に換算すると（分子量 153.14 及び比重 1）、約 0.25~10ng/mg tissue となる。

一方、本剤 1,200~3,600mg/日反復投与時の投与 3~7 日目における大腸粘膜中のメサラジン濃度は、「2) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (3) 健康成人を対象とした臨床薬理試験」の項 表 10 に示すように、約 4.2~67.1ng/mg tissue であった。

以上から、本剤は各活性酸素分子種の消去作用、ラジカル還元作用、脂質過酸化抑制作用及び LTB₄ 産生抑制作用により、UC に対し治療効果を示す可能性が示唆された。

機構は、UC の発症機序は明らかになっていないものの、フリーラジカルやケミカルメディエーターの関与が示唆されているため、本剤投与時の大腸粘膜におけるメサラジン濃度を勘案すると、効力を裏付ける試験で認められたメサラジンの作用により、本剤の UC に対する効果が期待できることは示唆されていると考えた。

2) 薬物動態試験成績の概要

<提出された資料の概略>

メサラジン及びメサラジンの主代謝物である N-アセチルメサラジン（以下、「アセチル体」）の血漿中及び消化管組織中濃度は、高速液体クロマトグラフィーにより測定された。

(1) 吸収

① 単回投与試験（試験番号 62206002 : 4.2.2.2-1）

雄性イヌに本剤又はペンタサ錠を単回経口投与した時の血漿中メサラジンの薬物動態パラメータは表 4 のとおりであった。

<表 4 本剤又はペンタサ錠単回経口投与時のメサラジンの薬物動態パラメータ>

	投与量	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-48h} (µg·h/mL)	MRT (h)	t _{1/2} (h)
本剤	400mg	6.94±3.04	20.7±1.0	40.6±17.0	23.2±1.0	2.6±0.9
ペンタサ錠	500mg	13.2±3.4	2.5±0.5	68.8±18.9	4.6±1.0	2.5±0.7

平均値±標準偏差、n=6

C_{max} : 最高血漿中濃度、t_{max} : 最高血漿中濃度到達時間、AUC : 血漿中薬物濃度-時間曲線下面積、

MRT : 血漿中平均滞留時間、t_{1/2} : 消失半減期

② 反復投与試験（試験番号 [REDACTED] : 4.2.2.2-2）

雄性又は雌性イヌに本剤を 1 日 1 回 12 ヶ月間反復経口投与した時の血漿中メサラジンの薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。なお、投与後 9 ヶ月までは、血漿サンプルの採取を投与後 10 時間までとしていたため、薬物動態パラメータは算出されなかった。

<表 5 本剤反復経口投与時のメサラジンの薬物動態パラメータ>

	投与量	C _{max} (µg/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)
12 ヶ月時点	400mg/日 ^{a)}	14.3±5.4	14.3±5.9	86.3±36.4
	1,200mg/日	34.8±26.1	16.8±4.7	225.8±160.4
	2,000mg/日	50.6±21.9	13.3±2.8	400.6±167.2

平均値±標準偏差、n=8

^{a)} n=7

(2) 分布

① 単回投与時の消化管組織分布 (試験番号 62206004 : 4.2.2.3-1)

雄性イヌに本剤又はペンタサ錠を単回経口投与した時、投与 3 時間後及び 22 時間後における小腸粘膜及び大腸粘膜中メサラジン濃度は表 6 のとおりであった。

<表 6 本剤単回経口投与時の消化管粘膜中メサラジン濃度 (µg/g of tissue) >

	投与量	測定時間	小腸上部	小腸下部	大腸
本剤	400mg	3 時間	— ^{a)}	— ^{a)}	— ^{a)}
		22 時間	2.74±2.22	3.24±3.15	31.4±36.3
ペンタサ錠	500mg	3 時間	8.95±7.29	25.0±18.9	34.0±27.4
		22 時間	0.11±0.27	0.09±0.21	0.40±0.78

平均値±標準偏差、n=6

^{a)} 全例、定量限界未満 (0.25µg/g of tissue)

(3) 代謝及び排泄

代謝及び排泄に関する資料は提出されていない。

(4) 薬物動態学的薬物相互作用

① ヒト *in vitro* CYP 阻害試験 (試験番号 8315 : 4.2.2.6-1)

ヒト肝ミクロソームを用いてメサラジン及びアセチル体の CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6、CYP2E1、CYP3A4 及び CYP3A5 に対する阻害作用を検討した。メサラジンについて、検討された最高濃度である 2.0×10^{-4} mol/L (31µg/mL) における各分子種に対する阻害率 (平均値±標準偏差、以下同様) は、CYP2E1 で 34.6±2.7%、それ以外の CYP 分子種については 30% 未満であった。アセチル体について、検討された最高濃度である 2.0×10^{-4} mol/L (39µg/mL) におけるアセチル体の各分子種に対する阻害率は、CYP2C9 で 43.7±5.0% 及び CYP2B6 で 34.2±1.3%、それ以外の CYP 分子種については 30% 未満であった。また、メサラジン及びアセチル体 2.0×10^{-5} mol/L (3.1µg/mL 及び 3.9µg/mL) における各 CYP 分子種に対する阻害率は総て 30% 未満であった。

申請者は、活動期 UC 患者において、本剤 1 日 2,400mg 又は 3,600mg を 8 週間反復経口投与した時の 8 週目の血漿中メサラジン濃度 (平均値±標準偏差) はそれぞれ 515.2±382.5ng/mL 及び 1,096.2±1,149.1ng/mL、血漿中アセチル体濃度はそれぞれ 1,171.0±843.7ng/mL 及び 1,933.5±1,456.6ng/mL であり (「4. 臨床に関する資料 2) 臨床薬理試験成績の概要」の項参照)、 2.0×10^{-4} mol/L (メサラジン : 31µg/mL、アセチル体 : 39µg/mL) よりも低いことから、臨床用量を投与した場合にも、メサラジン及びアセチル体による CYP 阻害を介した薬物相互作用は生じないと考察している。

<機構における審査の概略>

(1) 本剤の大腸への送達性について

申請者は、本剤の大腸への送達性について、以下のように説明している。

イヌの消化管組織中メサラジン濃度測定試験 (62206004) において、投与 3 時間後には、ペンタサ群では小腸上部、小腸下部及び大腸の総ての部位においてメサラジンが検出されたのに対し、本剤投与群ではいずれの部位からも検出されなかった。投与 22 時間後には、本

剤投与群ではメサラジンが主に大腸で検出され、ペンタサ群では小腸上部、小腸下部及び大腸の総ての部位でメサラジンが検出されたものの、極めて低い濃度であった。以上より、本剤はペンタサ錠と比較して大腸送達性が高いと考える。

機構は、イヌの消化管組織中メサラジン濃度測定試験（62206004）では、本剤群とペンタサ群の投与量が異なることから、申請者の説明のみを以て、本剤がペンタサ錠よりも大腸送達性が高いと結論付けることは困難であると考え。しかし、イヌの単回投与試験（62206002）において、投与量で補正した本剤群の血漿中メサラジン濃度の C_{max} 及び AUC_{0-48h} は、ペンタサ群に対しそれぞれ 65%及び 74%であったこと、メサラジンが大腸では殆ど吸収されないこと（Gut 28: 196-200, 1987）を考慮すると、本剤では消化管上部からのメサラジンの吸収が抑えられ、ペンタサ錠と比べて大腸へ効率よくメサラジンが送達されることは示唆されると考える。

3) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

DBP製剤の安定性試験において、安全性確認が必要な閾値（0.15%）*を超える可能性のある製剤中分解生成物（分解生成物X*及びY*）が認められたことから、これらの不純物に関する検討として、ラット 4 週間反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験が実施された。なお、TEC製剤でも、これらの分解生成物が同様に増加する傾向が認められている。

(1) その他の毒性試験

① 不純物に関する毒性試験（試験番号 SR07052、SR07053、SR07054、SR07055 及び SR07056 : 4.2.3.7.6-1～4.2.3.7.6-5）

ラットに DBP 製剤 0、120 及び 360mg/kg/日、並びに DBP 製剤の強制劣化品（X* 0.251%及び Y* 0.325%含有）120 及び 360mg/kg/日が 4 週間反復経口投与されたが、DBP 製剤投与群と強制劣化品投与群の毒性所見に差は認められなかったため、X* 及び Y* による毒性の発現は認められないと考えられた。

また、X* 及び Y* について、細菌を用いた復帰突然変異試験及びほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験が実施され、いずれも陰性と判断された。

<機構における審査の概略>

(1) 不純物の毒性について

申請者は、DBP 製剤において経時的な増加が認められている不純物（X* 及び Y*）の毒性について、以下のように説明している。

DBP 製剤の強制劣化品を用いたラット 4 週間反復投与毒性試験における高用量

* 臨床における本剤の最大投与量を 3,600mg/日と想定し、「新有効成分含有医薬品のうち製剤の不純物に関するガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 24 日 医薬審発 第 0624001 号）に基づき、安全性の確認が必要な臨床での 1 日最大投与量における製剤中分解生成物の閾値を算出

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた。

(360mg/kg/日) 投与時の X* 及び Y* の投与量は、それぞれ 0.879mg/kg/日及び 1.138mg/kg/日となる。一方、規格上限値である ■%の X* 及び Y* を含む本剤をヒト最大臨床用量 (3,600mg/日 (72mg/kg/日 : 50kg 換算)) で投与した際の X* 及び Y* の摂取量は、それぞれ ■mg/kg/日となる。本剤の強制劣化品を用いたラット 4 週間反復投与毒性試験における高用量投与時の X* 及び Y* 投与量は、それぞれ 0.360mg/kg/日を上回っているため、臨床使用において両分解生成物に関する安全性に大きな問題はないと考える。

機構は、X* 及び Y* の毒性について、DBP 製剤の強制劣化品によるラット 4 週間反復投与毒性試験では本剤の規格上限値 (■%) での臨床投与量のそれぞれ ■ 及び ■ 倍の量が投与されており、本剤投与時と比較して新たな毒性の発現及び毒性の増強は認められないこと、また、DBP 製剤と TEC 製剤では安定性試験における X* 及び Y* の増加傾向に大きな差異はないことから、設定された規格値で管理されている場合において、X* 及び Y* がヒトの安全性に影響を及ぼす可能性は低いと判断した。

4. 臨床に関する資料

1) 生物薬剤学試験成績の概要

<提出された資料の概略>

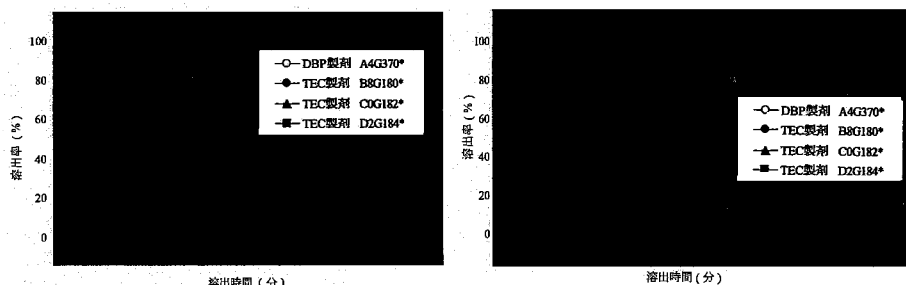
申請製剤は TEC 製剤であるが、本申請に際し評価資料として提出された臨床試験では、総て DBP 製剤が用いられた。

また、ヒト血漿中及び直腸粘膜中のメサラジン及びアセチル体は、液体クロマトグラフィーにより測定された。

(1) *in vitro* 溶出性について (社内資料 : 3.2.P.2.2)

臨床試験において使用された DBP 製剤と市販予定製剤である TEC 製剤について、溶出性が比較検討された。

5 種の試験液 (pH 1.2、pH ■、pH ■、pH 6.8 及び pH ■) において両製剤の溶出性は同等であった。また、pH ■ 及び pH 6.8 の試験液においてはわずかに溶出が認められたものの、pH 1.2、pH ■ の試験液においては両製剤とも溶出が認められず、pH ■ の試験液においては両製剤とも溶出が認められたことから、pH 7 以上の条件下で溶出するという本剤の製剤特性も確認された (図 1)。



<図 1 pH 1.2 (左図) 及び pH 7 (右図 : ラグ時間補正後) の試験液における DBP 製剤及び TEC 製剤の平均溶出曲線>

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた。

なお、3種の試験液（pH ■■■、pH ■■■ 及び pH ■■■）を用いて TEC 製剤 3 ロットの溶出性が検討され、TEC 製剤の製剤特性にロット間差は認められなかった。

<機構における審査の概略>

機構は、DBP 製剤と TEC 製剤に溶出性の差が認められなかったことから、処方変更の内容及び本剤の製剤学的特徴も考慮し、DBP 製剤を用いて実施された臨床試験成績を評価資料として利用することは差し支えないと判断した（「2. 品質に関する資料 <機構における審査の概略> (2) DBP 製剤から TEC 製剤への変更について」の項参照）。

2) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 第 I 相単回投与試験（試験番号 03010101 : 5.3.3.1-1<20■■年■■月~20■■年■■月>）

20 歳以上 50 歳未満の健康成人男子（目標症例数 36 例）を対象に、本剤の安全性、薬物動態及び食事の影響を検討する目的で、プラセボ対照二重盲検比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 400mg、1,200mg、2,400mg、4,800mg 又はプラセボを空腹時に単回経口投与することとされた。また、2,400mg 投与群については、食事の影響を検討するために、本剤 2,400mg を空腹時単回経口投与後、7 日間以上休薬した後に同一被験者へ本剤 2,400mg を食後単回経口投与することとされた。

総投与症例 36 例（400mg 群 6 例、1,200mg 群 6 例、2,400mg 群〈空腹時投与及び食後投与〉6 例、4,800mg 群 6 例及びプラセボ群 12 例）全例が安全性解析対象とされ、本剤が投与された 24 例が薬物動態解析対象とされた。

安全性について、有害事象は 400mg 群 16.7%（1/6 例）、1,200mg 群 0.0%（0/6 例）、2,400mg（空腹時）群 0.0%（0/6 例）、2,400mg（食後）群 16.7%（1/6 例）、4,800mg 群 16.7%（1/6 例）及びプラセボ群 8.3%（1/12 例）に認められたが、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。

<表 7 本剤単回経口投与時のメサラジン及びアセチル体の薬物動態パラメータ及び尿中/糞中排泄率>

	投与群	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	t _{1/2} (h)	CL/F (L/h)	尿中排泄率 ^{a)} (%)	糞中排泄率 ^{a)} (%)
メサラジン	400mg 群	58.8±68.4	14.7±9.0	1,062±1,267	14.3±11.6	207±75	0.3±0.3	—
	1,200mg 群	550.6±636.0	12.3±6.3	12,087±5,496	33.9±28.5	123±66	0.5±0.5	—
	2,400mg 群	719.6±566.1	14.0±5.9	15,853±10,839	24.7±21.6	241±193	0.4±0.3	40.1±28.3
	2,400mg 群（食後）	1,210.7±712.3	15.7±9.3	18,254±9,024	29.4±16.4	194±179	0.8±0.4	23.5±14.1
	4,800mg 群	1,723.6±625.6	18.0±11.0	38,705±22,319	9.1±8.2	163±87	1.2±1.5	31.7±10.8
アセチル体	400mg 群	297.7±232.5	20.7±9.4	8,216±4,785	34.1±31.3	—	17.1±14.6	—
	1,200mg 群	1,399.2±755.0	15.3±10.3	47,194±27,804	29.1±35.1	—	23.6±10.8	—
	2,400mg 群	1,552.5±599.2	15.7±6.9	85,586±111,174	39.6±73.0	—	20.3±10.7	5.9±5.5
	2,400mg 群（食後）	2,248.0±853.8	20.0±6.3	80,678±52,819	25.0±34.3	—	28.7±13.8	8.3±5.7
	4,800mg 群	3,055.4±356.1	18.7±10.3	95,999±52,552	10.4±10.5	—	21.7±7.7	2.1±1.3

平均値±標準偏差、n=6

— : 未測定

CL/F : 全身クリアランス

^{a)} 投与後 96 時間までの投与量あたりのメサラジン又はアセチル体の累積排泄率

薬物動態について、血漿中メサラジン及びアセチル体の薬物動態パラメータ、尿中排泄率及び糞中排泄率を表7に示した。

申請者は、食事の影響は認められなかったと考察している。

(2) 第I相反復投与試験 (試験番号 03010102 : 5.3.3.1-2<20■■年■■月~20■■年■■月>)

20歳以上50歳未満の健康成人男子(目標症例数9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、プラセボ対照二重盲検比較試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、本剤3,600mgを1日3回に分けて毎食後に7日間反復経口投与することとされた。

総投与症例9例(本剤群6例及びプラセボ群3例)全例が安全性解析対象とされ、本剤が投与された6例が薬物動態解析対象とされた。

安全性について、有害事象は本剤群83.3%(5/6例)及びプラセボ群100%(3/3例)に認められ、副作用は本剤群50.0%(3/6例)及びプラセボ群100%(3/3例)に認められた。いずれかの群で2例以上に認められた有害事象は、「軟便」が本剤群で4例及びプラセボ群で3例、「血中ビリルビン増加」が本剤群で2例及びプラセボ群で1例、及び「抱合ビリルビン増加」が本剤群で2例に認められ、本剤群3例及びプラセボ群3例で認められた「軟便」は治験薬との因果関係が否定されなかった。

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、血漿中メサラジン及びアセチル体の薬物動態パラメータ及び累積尿中排泄率を表8に示した。

<表8 本剤反復経口投与時のメサラジン及びアセチル体の薬物動態パラメータ^{a)}及び累積尿中排泄率>

		C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{inf} (ng·h/mL)	最終投与後48時間までの 累積尿中排泄率(%)
1日目	メサラジン	2,356.2±1,962.2	15.0±7.6	—	—	
	アセチル体	3,894.8±2,834.8	17.7±7.4	—	—	
7日目	メサラジン	2,125.9±1,037.2	144.8±1.6	7.1±5.5	15,617.4±11,284.1	4.0±2.0
	アセチル体	4,032.7±1,906.7	144.7±1.6	7.7±6.4	46,754.5±31,749.1	21.1±5.9

平均値±標準偏差、n=6

—:算出せず

^{a)} 1日目の薬物動態パラメータは初回投与後24時間までのデータから、7日目の薬物動態パラメータは最終投与後96時間までのデータから算出

(3) 健康成人を対象とした臨床薬理試験 (試験番号 03010307 : 5.3.3.1-3<20■■年■■月~20■■年■■月>)

20歳以上50歳未満の健康成人男子(目標症例数36例)を対象に、本剤反復投与時の大腸粘膜中及び血漿中薬物濃度を検討する目的で、無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内1施設で実施された。

用法・用量は、本剤1,200mg、2,400mg又は3,600mgを1日3回に分けて毎食後に7日間反復経口投与することとされた。ただし、投与3日目、5日目及び7日目の朝は空腹時投与すること、投与7日目は朝のみ投与することとされた。

総投与症例36例(1,200mg群12例、2,400mg群12例、3,600mg群12例)全例が安全性解析対象とされ、被験者の申し入れにより治験中止された2,400mg群1例を除く35例

(1,200mg 群 12 例、2,400mg 群 11 例、3,600mg 群 12 例) が薬物動態解析対象とされた。

安全性について、有害事象は 1,200mg 群 41.7% (5/12 例)、2,400mg 群 16.7% (2/12 例) 及び 3,600mg 群 16.7% (2/12 例) に認められ、副作用は 1,200mg 群 33.3% (4/12 例)、2,400mg 群 0.0% (0/12 例) 及び 3,600mg 群 0.0% (0/12 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、「ALT 増加」が 1,200mg 群に 2 例認められ、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 3 日目、5 日目及び 7 日目における血漿中及び大腸粘膜中メサラジン及びアセチル体濃度を表 9 及び表 10 に示した。

<表 9 血漿中のメサラジン及びアセチル体濃度>

	投与群	メサラジン (ng/mL)	アセチル体 (ng/mL)
3 日目 (初回投与後 50 時間)	1,200mg 群	199.4±216.4	832.1±360.8
	2,400mg 群 ^{a)}	471.2±414.3	1,493.5±831.1
	3,600mg 群	615.0±262.0	2,012.3±578.5
5 日目 (初回投与後 98 時間)	1,200mg 群	143.0±127.1	678.0±371.2
	2,400mg 群 ^{a)}	455.1±368.9	1,442.9±826.3
	3,600mg 群	860.7±411.1	2,304.5±819.8
7 日目 (初回投与後 146 時間)	1,200mg 群	221.0±207.2	828.9±534.8
	2,400mg 群 ^{a)}	527.5±663.3	1,367.2±832.2
	3,600mg 群	1,057.7±1,113.4	2,136.9±1,409.3

平均値±標準偏差、n=12

^{a)} n=11

<表 10 大腸粘膜中のメサラジン及びアセチル体濃度>

	投与量	メサラジン (ng/mg tissue)	アセチル体 (ng/mg tissue)
3 日目 (初回投与後 50 時間)	1,200mg 群	6.67±18.76	2.59±3.96
	2,400mg 群 ^{a)}	15.66±32.26	13.97±25.61
	3,600mg 群	22.07±50.37	6.95±11.51
5 日目 (初回投与後 98 時間)	1,200mg 群	4.21±12.25	4.84±12.15
	2,400mg 群 ^{a)}	4.75±8.21	4.76±5.40
	3,600mg 群	18.53±53.59	3.57±4.95
7 日目 (初回投与後 146 時間)	1,200mg 群	18.93±35.90	7.83±9.67
	2,400mg 群 ^{a)}	67.07±205.79	8.16±14.94
	3,600mg 群	7.09±23.22	3.26±6.07

平均値±標準偏差、n=12

^{a)} n=11

(4) UC 患者を対象とした臨床薬理試験 (試験番号 03010308 : 5.3.3.2-1<20 年 月~20 年 月>)

16 歳以上 65 歳未満で UC-DAI (disease activity index) スコア[†]が 3 以上 8 以下、かつ血便スコアが 1 以上の活動期 UC 患者 (目標症例数 10 例) を対象に、本剤の薬物動態、有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 5 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 2,400mg 又は 3,600mg を 1 日 3 回に分けて毎食後に 8 週間反復経口投与することとされた。

総投与症例 11 例 (2,400mg 群 5 例及び 3,600mg 群 6 例) 全例が安全性、有効性及び薬物動態解析対象とされた。

[†] 排便回数、血便、粘膜所見 (大腸内視鏡検査)、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)

安全性について、有害事象は 2,400mg 群 80.0% (4/5 例) 及び 3,600mg 群 66.7% (4/6 例) に認められ、副作用は 2,400mg 群 40.0% (2/5 例) 及び 3,600mg 群 50.0% (3/6 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、「鼻咽頭炎」及び「単球数増加」が 2,400mg 群で各 2 例、「血中ビリルビン増加」及び「抱合ビリルビン増加」が 3,600mg 群で各 2 例認められ、「単球数増加」1 例、「血中ビリルビン増加」1 例、及び「抱合ビリルビン増加」1 例は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。

有効性について、最終判定時における UC-DAI スコア減少度[‡] (平均値 [95% 信頼区間]) は、2,400mg 群 2.8 [0.8, 4.8] 及び 3,600mg 群 2.8 [-1.0, 6.6] であった。

薬物動態について、投与 1 週目、4 週目及び 8 週目におけるメサラジン及びアセチル体の血漿中濃度を表 11 に示した。

<表 11 血漿中のメサラジン及びアセチル体濃度^{a)}>

	投与群	メサラジン (ng/mL)	アセチル体 (ng/mL)
1 週	2,400mg 群	1,052.8±873.9	1,988.9±1,207.3
	3,600mg 群	929.9±1,146.6	1,811.1±1,514.9
4 週	2,400mg 群	645.9±445.2	1,548.1±1,016.3
	3,600mg 群	2,730.7±2,017.6	3,105.1±2,083.4
8 週	2,400mg 群	515.2±382.5	1,171.0±843.7
	3,600mg 群	1,096.2±1,149.1	1,933.5±1,456.6

平均値±標準偏差

2,400mg 群 n=5、3,600mg 群 n=6

^{a)} 採血時間は可能な限り午前中と設定されていたため、投与後一定の時間で採血されたデータではない

<機構における審査の概略>

(1) 本剤の特徴について

申請者は、イヌの消化管組織中メサラジン濃度測定試験成績 (62206004) に基づき、ペンタサ錠と比較して大腸への送達性が高く、全身への吸収が低く抑えられることを、本剤の特徴として挙げている。また、国内健康成人にペンタサ錠を単回経口投与した臨床試験の報告 (薬理と治療 22: S2467-S2495, 1994) と本剤の第 I 相単回投与試験の薬物動態パラメータを比較し、投与量で補正したときの本剤の C_{max} 及び AUC_{0-96h} はペンタサ錠と比較して低く、 t_{max} は遅延していたこと、及びペンタサ錠と本剤の薬物動態を比較した海外臨床試験において (Gut 33: 1338-1342, 1992)、本剤の C_{max} 及び AUC はペンタサ錠に比べて低かったことから、本剤ではペンタサ錠と比較して全身曝露量が低く、副作用の軽減が期待できると説明している。

機構は、以下のように考える。

本剤の全身曝露量に関する申請者の考察について、異なる 2 試験の薬物動態パラメータを単純に比較することは適切ではないこと、及びペンタサ錠と本剤の薬物動態を比較した海外臨床試験の報告 (Gut 33: 1338-1342, 1992) では、ペンタサ錠と本剤の投与量が異なり、また、 AUC 等の各薬物動態パラメータの算出方法等も不明であることから、ヒトにおいてペンタサ錠と比較して本剤の全身曝露量が低いと説明するための根拠としては必ずしも十

[‡] (適格性確認時の UC-DAI) - (8 週時 (中止時) の UC-DAI)

分ではないと考える。

しかし、「3. 非臨床に関する資料 2) 薬物動態試験成績の概要 <機構における審査の概略> (1) 本剤の大腸への送達性について」より、本剤では大腸への効率的な送達性が示唆されていること、さらに、*in vitro* において本剤は pH 7 以上で溶出性を示していることから、ヒトにおいて本剤の大腸への送達性が高いことは推察できると考える。

(2) 健康成人と UC 患者における本剤投与時の血漿中薬物濃度について

申請者は、UC 患者を対象とした臨床薬理試験におけるメサラジン及びアセチル体の血漿中薬物濃度は、健康成人男性を対象とした第 I 相反復投与試験と比較して高い値を示さなかったことから、UC 患者においても血漿中薬物濃度は増加しないと説明している。

機構は、UC 患者を対象とした臨床薬理試験の血漿試料採取時点は 1 点で、なるべく午前中に採血することとされているのみであるため、測定された血漿中薬物濃度が必ずしも C_{max} を示しているとはいえないことから、当該試験のメサラジン及びアセチル体の血漿中薬物濃度と第 I 相反復投与試験における C_{max} との比較を以て、UC 患者において健康成人と比較して血漿中薬物濃度は増加しないと結論づけることは困難と考える。

なお、健康成人と比較し、UC 患者においてメサラジンの曝露量が増加しているかは明確になっていないものの、第 III 相臨床試験成績からは、UC 患者における本剤の安全性上の懸念は少ないと考える（「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。）

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>

第 III 相緩解導入試験、第 III 相緩解維持試験及び長期投与試験成績が評価資料として提出された。

(1) 第 III 相緩解導入試験（試験番号 03010301 : 5.3.5.1-1 <20■■年■■月~20■■年■■月>）

16 歳以上 65 歳未満で UC-DAI スコアが 3 以上 8 以下かつ血便スコアが 1 以上の活動期 UC 患者（目標症例数 210 例）を対象に、ペンタサ錠 2,250mg/日に対する本剤 3,600mg/日の優越性及び本剤 2,400mg/日の非劣性を検証する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 53 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 2,400mg、3,600mg、ペンタサ錠 2,250mg 又はプラセボを 1 日 3 回に分けて、毎食後に 8 週間経口投与することとされた。

総投与症例 229 例（2,400mg 群 66 例、3,600mg 群 65 例、ペンタサ群 65 例及びプラセボ群 33 例）のうち、GCP 不遵守[§]の 1 例（3,600mg 群）を除く 228 例（2,400mg 群 66 例、3,600mg 群 64 例、ペンタサ群 65 例及びプラセボ群 33 例）が安全性解析対象とされ、安全性解析対象例から、服薬率が 75% 未満で有効性評価項目のデータがない 2 例及び被験者の申し出によ

[§] 申請者が GCP 不遵守と判断した症例

り投与2日目に投与中止された1例の計3例（ペンタサ群2例及びプラセボ群1例）を除く225例（2,400mg群66例、3,600mg群64例、ペンタサ群63例及びプラセボ群32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最終判定時のUC-DAIスコア減少度は、表12のとおりであり、3,600mg群とペンタサ群のUC-DAIスコア減少度の差の95%信頼区間の下限値が「0.0」を上回ったため、3,600mg群のペンタサ群に対する優越性が検証された。また、2,400mg群とペンタサ群のUC-DAIスコア減少度の差の95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性限界値である「-1.0」を上回ったため、2,400mg群のペンタサ群に対する非劣性が検証された。なお、3,600mg群のペンタサ群に対する優越性が検証された場合にのみ、2,400mg群とペンタサ群の比較が行われるとされた。

<表12 最終判定時におけるUC-DAIスコア減少度>

投与群	例数 ^{a)}	適格性確認時 ^{b)}	8週時（中止時） ^{b)}	UC-DAIスコア減少度 ^{b)}	ペンタサ群との差 [95%信頼区間]	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
2,400mg群	58	6.1±1.7	4.6±3.5	1.5±3.1	0.2 [-0.8, 1.2]	1.2 [0.0, 2.5]
3,600mg群	62	5.9±1.6	3.0±2.4	2.9±2.6	1.6 [0.6, 2.6]	2.7 [1.4, 3.9]
ペンタサ群	60	6.1±1.5	4.8±3.5	1.3±3.1		1.1 [-0.1, 2.3]
プラセボ群	32	5.9±1.7	5.6±3.1	0.3±2.8		

^{a)} UC-DAIの各項目に欠測がある場合UC-DAIスコアは算出されないと規定しているため、最終判定時のUC-DAIのいずれかの項目に欠測がある場合、UC-DAIスコア減少度は欠測とされた

^{b)} 平均値±標準偏差

安全性について、有害事象は2,400mg群84.8%（56/66例）、3,600mg群82.8%（53/64例）、ペンタサ群84.6%（55/65例）及びプラセボ群66.7%（22/33例）に認められ、副作用は2,400mg群40.9%（27/66例）、3,600mg群48.4%（31/64例）、ペンタサ群43.1%（28/65例）及びプラセボ群30.3%（10/33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13及び表14に示した。

<表13 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	2,400mg群（66例）		3,600mg群（64例）		ペンタサ群（65例）		プラセボ群（33例）	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	84.8%	56	82.8%	53	84.6%	55	66.7%	22
CRP増加	19.7%	13	21.9%	14	27.7%	18	18.2%	6
尿中NAG増加	19.7%	13	18.8%	12	20.0%	13	18.2%	6
鼻咽頭炎	16.7%	11	15.6%	10	10.8%	7	6.1%	2
好酸球数増加	18.2%	12	14.1%	9	21.5%	14	12.1%	4
血中ビリルビン増加	9.1%	6	12.5%	8	7.7%	5	12.1%	4
抱合ビリルビン増加	9.1%	6	7.8%	5	7.7%	5	9.1%	3
リンパ球数減少	15.2%	10	7.8%	5	16.9%	11	3.0%	1
白血球数減少	4.5%	3	7.8%	5	3.1%	2	0.0%	0
血中アミラーゼ増加	1.5%	1	6.3%	4	3.1%	2	3.0%	1
単球数増加	9.1%	6	6.3%	4	9.2%	6	3.0%	1
白血球数増加	6.1%	4	6.3%	4	10.8%	7	6.1%	2
ALT増加	1.5%	1	4.7%	3	7.7%	5	0.0%	0
血小板数増加	3.0%	2	4.7%	3	6.2%	4	9.1%	3
下痢	9.1%	6	3.1%	2	4.6%	3	0.0%	0
頭痛	6.1%	4	3.1%	2	3.1%	2	3.0%	1
血中カリウム増加	0.0%	0	3.1%	2	0.0%	0	6.1%	2
悪心	6.1%	4	1.6%	1	3.1%	2	6.1%	2
血中カリウム減少	4.5%	3	1.6%	1	6.2%	4	0.0%	0
上腹部痛	0.0%	0	1.6%	1	1.5%	1	9.1%	3
関節痛	6.1%	4	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
LDH増加	3.0%	2	0.0%	0	9.2%	6	12.1%	4
好塩基球数増加	3.0%	2	0.0%	0	1.5%	1	6.1%	2

<表14 いずれかの群で5.0%以上に認められた副作用>

副作用名	2,400mg 群 (66 例)		3,600mg 群 (64 例)		ペンタサ群 (65 例)		プラセボ群 (33 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	40.9%	27	48.4%	31	43.1%	28	30.3%	10
尿中NAG増加	13.6%	9	12.5%	8	6.2%	4	9.1%	3
CRP増加	9.1%	6	7.8%	5	7.7%	5	3.0%	1
血中ビリルビン増加	3.0%	2	7.8%	5	4.6%	3	6.1%	2
抱合ビリルビン増加	4.5%	3	6.3%	4	4.6%	3	3.0%	1
好酸球数増加	9.1%	6	4.7%	3	10.8%	7	0.0%	0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は「潰瘍性大腸炎」が2,400mg群で2例及びペンタサ群で3例に認められ、「倦怠感」及び「腹部膿瘍」が3,600mg群で各1例に認められ、潰瘍性大腸炎3例（2,400mg群1例及びペンタサ群2例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。

(2) 第Ⅲ相緩解維持試験（試験番号 03010302 : 5.3.5.1-2<20■■年■■月~20■■年■■月>）

16歳以上65歳未満でUC-DAIスコアが2以下、かつ血便スコアが0（血便なし）の緩解期UC患者（目標症例数120例）を対象に、ペンタサ錠2,250mg/日に対する本剤2,400mg/日の非劣性を検証する目的で、多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内50施設で実施された。

用法・用量は、本剤2,400mg又はペンタサ錠2,250mgを1日3回に分けて、毎食後に48週間経口投与することとされた。

総投与症例131例（2,400mg群65例及びペンタサ群66例）のうち、GCP不遵守**の1例（ペンタサ群）を除く130例（2,400mg群65例及びペンタサ群65例）がFASとされ、有効性及び安全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血便の非発現率††は表15のとおりであり、2,400mg群とペンタサ群の血便の非発現率の差の95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性限界値である「-10.0%」を上回ったため、2,400mg群のペンタサ群に対する非劣性が検証された。

<表15 血便の非発現率>

	例数	血便の有無		非発現率 [95%信頼区間]	ペンタサ群との差 [95%信頼区間]
		非発現例	発現例		
2,400mg 群	65	50	15	76.9% [64.9%, 86.4%]	7.7% [-7.4%, 22.8%]
ペンタサ群	65	45	20	69.2% [56.6%, 80.0%]	

安全性について、有害事象は2,400mg群95.4%（62/65例）及びペンタサ群95.4%（62/65例）に認められ、副作用は2,400mg群44.6%（29/65例）及びペンタサ群47.7%（31/65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16及び表17に示した。

** 申請者が GCP 不遵守と判断した症例

†† 血便のスコア 1（わずかに血液が付着〈縞状〉する）以上を血便の発現と定義

<表16 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	2,400mg 群 (65 例)		ペンタサ群 (65 例)		有害事象名	2,400mg 群 (65 例)		ペンタサ群 (65 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	95.4%	62	95.4%	62	下痢	6.2%	4	13.8%	9
鼻咽頭炎	49.2%	32	47.7%	31	γ-GTP 増加	6.2%	4	7.7%	5
CRP 増加	29.2%	19	27.7%	18	裂肛	6.2%	4	6.2%	4
尿中 NAG 増加	20.0%	13	27.7%	18	頭痛	6.2%	4	6.2%	4
好酸球数増加	16.9%	11	21.5%	14	白血球数増加	6.2%	4	4.6%	3
血中ビリルビン増加	15.4%	10	12.3%	8	潰瘍性大腸炎	6.2%	4	3.1%	2
抱合ビリルビン増加	13.8%	9	7.7%	5	白血球数減少	6.2%	4	3.1%	2
ALT 増加	10.8%	7	9.2%	6	血中 LDH 増加	6.2%	4	1.5%	1
単球数増加	9.2%	6	15.4%	10	血中尿酸増加	6.2%	4	0.0%	0
リンパ球数減少	9.2%	6	9.2%	6	口内炎	4.6%	3	7.7%	5
好中球数増加	9.2%	6	4.6%	3	痔核	4.6%	3	6.2%	4
血中アミラーゼ増加	7.7%	5	4.6%	3	血中尿素増加	3.1%	2	7.7%	5
腹痛	7.7%	5	3.1%	2	上腹部痛	3.1%	2	6.2%	4

<表17 いずれかの群で5.0%以上に認められた副作用>

有害事象名	2,400mg 群 (65 例)		ペンタサ群 (65 例)		有害事象名	2,400mg 群 (65 例)		ペンタサ群 (65 例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	44.6%	29	47.7%	31	抱合ビリルビン増加	9.2%	6	1.5%	1
尿中 NAG 増加	9.2%	6	12.3%	8	ALT 増加	4.6%	3	6.2%	4
好酸球数増加	9.2%	6	12.3%	8	CRP 増加	4.6%	3	6.2%	4
血中ビリルビン増加	9.2%	6	4.6%	3	γGTP 増加	3.1%	2	7.7%	5

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、「潰瘍性大腸炎」が2,400mg群で2例、ペンタサ群で1例に認められ、2,400mg群の1例は治験薬との因果関係が否定されなかった。

(3) 長期投与試験（試験番号 03010303 : 5.3.5.2-1<20 年 月~20 年 月>）

16 歳以上 79 歳以下で UC-DAI スコアが 2 以下かつ血便スコアが 0（血便なし）の緩解期 UC 患者（目標症例数 30 例）を対象に、本剤長期投与時の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同非盲検非対照試験が国内 5 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1,200mg 又は 2,400mg を 1 日 3 回に分けて、毎食後に 48 週間経口投与することとされ、投与開始時の用量は治験責任医師等が被験者の病状等を勘案し、1,200mg/日又は 2,400mg/日を選択することとされた。また、以下の表 18 に示した条件で投与量を増減することが可能とされた。

<表 18 増減量基準>

増量	1,200mg/日→2,400mg/日 2,400mg/日→3,600mg/日 (1,200mg/日から 3,600mg/日 への増量は不可)	・血便の発現（血便スコア 1 以上）がみられ、増量が必要と判断した場合 ・増量後に症状の改善がみられなかった場合、経口副腎皮質ステロイドが併用可能
減量	2,400mg/日→1,200mg/日 3,600mg/日→2,400mg/日	・血便以外で本剤に起因すると考えられる有害事象が発現し、治験責任医師又は治験分担医師が減量を必要と判断した場合

総投与症例 33 例（1,200mg 開始例 15 例及び 2,400mg 開始例 18 例）全例が FAS とされ、有効性及び安全性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は1,200mg開始例100.0%（15/15例）及び2,400mg開始例100.0%（18/18例）に認められ、副作用は1,200mg開始例66.7%（10/15例）及び2,400mg開始例77.8%（14/18例）に認められた。1,200mg開始例又は2,400mg開始例のいずれかで2例以上に認めら

れた有害事象及び副作用を表19及び表20に示した。

<表19 いずれかの投与量での開始例で2例以上に認められた有害事象>

有害事象名	1,200mg 開始例 (15例)		2,400mg 開始例 (18例)		有害事象名	1,200mg 開始例 (15例)		2,400mg 開始例 (18例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	100.0%	15	100.0%	18	便秘	6.7%	1	11.1%	2
CRP 増加	33.3%	5	38.9%	7	血中コレステロール増加	6.7%	1	11.1%	2
鼻咽頭炎	20.0%	3	33.3%	6	腹部膨満	0.0%	0	11.1%	2
下痢	20.0%	3	33.3%	6	上気道の炎症	0.0%	0	11.1%	2
尿中 NAG 増加	33.3%	5	27.8%	5	血便排泄	0.0%	0	11.1%	2
腹痛	13.3%	2	16.7%	3	粘液便	0.0%	0	11.1%	2
抱合ビリルビン増加	13.3%	2	16.7%	3	AST 増加	0.0%	0	11.1%	2
血中ビリルビン増加	13.3%	2	16.7%	3	結腸ポリープ	13.3%	2	5.6%	1
頭痛	6.7%	1	16.7%	3	血中アミラーゼ増加	13.3%	2	5.6%	1
好酸球数増加	26.7%	4	11.1%	2	血中カリウム減少	13.3%	2	5.6%	1
ALT 増加	13.3%	2	11.1%	2	γ-GTP 増加	13.3%	2	5.6%	1
胃炎	6.7%	1	11.1%	2	消化不良	13.3%	2	0.0%	0

<表20 いずれかの投与量での開始例で2例以上に認められた副作用>

有害事象名	1,200mg 開始例 (15例)		2,400mg 開始例 (18例)		有害事象名	1,200mg 開始例 (15例)		2,400mg 開始例 (18例)	
	発現率	例数	発現率	例数		発現率	例数	発現率	例数
全体	66.7%	10	77.8%	14	便秘	0.0%	0	11.1%	2
尿中 NAG 増加	26.7%	4	22.2%	4	粘液便	0.0%	0	11.1%	2
腹痛	13.3%	2	16.7%	3	CRP 増加	0.0%	0	11.1%	2
抱合ビリルビン増加	13.3%	2	16.7%	3	結腸ポリープ	13.3%	2	5.6%	1
血中ビリルビン増加	13.3%	2	16.7%	3	血中カリウム減少	13.3%	2	5.6%	1
下痢	6.7%	1	16.7%	3	血中アミラーゼ増加	13.3%	2	0.0%	0
好酸球数増加	13.3%	2	11.1%	2					

死亡及び重篤な有害事象は報告されなかった。

有効性について、各評価項目のうち、血便の非発現率（FAS）は 1,200mg 開始例 73.3% [44.9%, 92.2%]（11/15 例）及び 2,400mg 開始例 50.0% [26.0%, 74.0%]（9/18 例）であった。

<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。表 21 に、各項で引用した治療指針案、診断基準改訂案等を示した。

<表 21 各項で引用した治療指針案、ガイドライン等>

略語	引用元
平成 17 年度治療指針案	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）
診療ガイドライン	「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）
平成 9 年度診断基準改訂案	潰瘍性大腸炎診断基準改訂案（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）

(1) 臨床的位置付けについて

申請者は、UC の治療体系における本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

平成 17 年度治療指針案及び診療ガイドライン等を踏まえると、本剤はペンタサ錠と同様に軽症から中等症の UC 患者に対して広く使われる薬剤として位置付けられることが予想される。

また、第Ⅲ相緩解導入試験成績から、軽症から中等症の活動期 UC 患者に対して本剤 3,600mg/日を投与することで、ペンタサ錠 2,250mg/日投与時の治療効果を上回ることが期待され、また、本剤 2,400mg/日を投与することで、ペンタサ錠 2,250mg/日と同様の緩解導入効果が期待される。さらに、第Ⅲ相緩解維持試験成績から、本剤 2,400mg/日を投与することでペンタサ錠 2,250mg/日と同様の緩解維持効果が期待される。

機構は、以下のように考える。

平成 17 年度治療指針案では、軽症から中等症の活動期 UC 患者の標準的治療法として、経口剤についてはペンタサ錠 1,500～4,000mg/日及びサラゾピリン錠 3,000～4,000mg/日と記載されており、診療ガイドラインでは、経ロメサラジン製剤は軽症から中等症の活動期 UC における緩解導入、並びに緩解期における緩解維持の基本治療薬とされている。

軽症から中等症の活動期 UC 患者を対象とした第Ⅲ相緩解導入試験において、ペンタサ錠 2,250mg/日に対する本剤 3,600mg/日の優越性が検証されたこと、緩解期 UC 患者を対象とした第Ⅲ相緩解維持試験において、ペンタサ錠 2,250mg/日に対する本剤 2,400mg/日の非劣性が検証されたことから、本剤はペンタサ錠と同様に、軽症から中等症の活動期及び緩解期 UC の治療選択肢の 1 つになると考える。

ただし、上述のようにペンタサ錠は平成 17 年度治療指針案等で 2,250mg/日を超える用量を投与することも推奨されていること、再燃緩解型で中等症の UC 患者（直腸炎型を除く）に対する 4,000mg/日の用量が承認されたこと（ペンタサ錠 250、同錠 500 審査報告書、平成 20 年 11 月 13 日）を踏まえると、本剤の臨床試験立案時のペンタサ錠の承認用量上限が 2,250mg/日であったためやむを得ないとは考えるが、特に再燃緩解型で中等症の患者の緩解導入時における本剤 3,600mg/日とペンタサ錠 4,000mg/日との位置付けについては、現時点では明らかではないと考える。

(2) 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、第Ⅲ相緩解導入試験において、軽症から中等症の活動期 UC 患者に対し本剤 3,600mg 群のペンタサ群に対する優越性及び本剤 2,400mg 群のペンタサ群に対する非劣性が示されたこと、並びに第Ⅲ相緩解維持試験において、緩解期 UC 患者に対し本剤 2,400mg 群のペンタサ群に対する非劣性が検証されたことから、本剤の活動期 UC 及び緩解期 UC に対する有効性は認められるものと評価したが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

① 活動期について

i) 主要評価項目及び対照群の妥当性と活動期に対する有効性について

申請者は、第Ⅲ相緩解導入試験における主要評価項目として UC-DAI スコアを用いた理由、及び対照群の設定根拠について、以下のように説明している。

UC-DAI スコアは、UC の病態を反映する指標として多くの臨床試験で用いられていること、メサラジン製剤の緩解導入効果についても UC-DAI スコアの推移で評価した臨床試験が多く報告されていることから（Am J Gastroenterol 92: 1867-1871, 1997; Can J Gastroenterol

4: 463-467, 1990; Gastroenterology 92: 1894-1898, 1987)、主要評価項目として最終判定時のUC-DAIスコア減少度を用いることとした。また、対照群については、平成17年度治療指針案に、軽症から中等症の活動期UC患者の標準的治療法としてペンタサ錠が記載されているため、試験立案時におけるペンタサ錠の承認用量上限である2,250mg/日を対照群として設定した。

機構は、UC-DAIスコアはUC患者を対象とした多くの臨床試験で評価指標として用いられており、主要評価項目の指標として用いたことは問題ないとする。また、ペンタサ錠2,250mg/日を対照群としたことも、本試験の対象患者が軽症から中等症のUC患者であることから、特段問題ないとする。

上記の設定で実施された第Ⅲ相緩解導入試験において、最終判定時（8週時又は中止時）のUC-DAIスコア減少度について3,600mg群のペンタサ群に対する優越性が検証されたこと、2,400mg群のペンタサ群に対する非劣性が検証されたことから（「<提出された資料の概略> (1) 第Ⅲ相緩解導入試験」の項参照）、軽症から中等症の活動期UC患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

ii) UC-DAI スコアを構成している各スコアに対する効果について

第Ⅲ相緩解導入試験における副次的評価項目として設定された UC-DAI スコアを構成している各項目（排便回数、血便、粘膜所見及び医師による全般的評価）のスコアの減少度（副次評価項目）は表 22 のとおりであり、機構は、いずれの項目も本剤 3,600mg 群はペンタサ群より大きな減少度を示す傾向にあること、2,400mg 群はペンタサ群と同程度であることを確認した。

＜表22 第Ⅲ相緩解導入試験における最終判定時の各スコアの減少度＞

評価項目	投与群	例数 ^{a)}	スコアの減少度 ^{b)} (平均値±標準偏差)	ペンタサ群との差 [95%信頼区間]	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
UC-DAI スコア	2,400mg 群	58	1.5±3.1	0.2 [-0.8, 1.2]	1.2 [0.0, 2.5]
	3,600mg 群	62	2.9±2.6	1.6 [0.6, 2.6]	2.7 [1.4, 3.9]
	ペンタサ群	60	1.3±3.1		1.1 [-0.1, 2.3]
	プラセボ群	32	0.3±2.8		
排便回数	2,400mg 群	66	0.2±0.9	0.1 [-0.2, 0.4]	0.2 [-0.1, 0.6]
	3,600mg 群	64	0.6±0.9	0.5 [0.2, 0.8]	0.7 [0.3, 1.0]
	ペンタサ群	63	0.1±0.9		0.2 [-0.2, 0.5]
	プラセボ群	32	-0.1±0.9		
血便	2,400mg 群	66	0.5±1.0	0.0 [-0.2, 0.3]	0.2 [-0.1, 0.6]
	3,600mg 群	64	0.9±0.9	0.4 [0.1, 0.7]	0.6 [0.3, 1.0]
	ペンタサ群	63	0.5±1.0		0.2 [-0.2, 0.6]
	プラセボ群	32	0.3±1.0		
粘膜所見	2,400mg 群	58	0.3±0.9	0.0 [-0.3, 0.2]	0.4 [0.1, 0.8]
	3,600mg 群	62	0.6±0.9	0.2 [-0.1, 0.5]	0.7 [0.3, 1.0]
	ペンタサ群	60	0.4±0.8		0.4 [0.1, 0.8]
	プラセボ群	32	-0.1±1.0		
医師による 全般的評価	2,400mg 群	66	0.3±0.9	0.0 [-0.3, 0.2]	0.2 [-0.1, 0.5]
	3,600mg 群	64	0.7±0.8	0.4 [0.2, 0.6]	0.6 [0.3, 0.9]
	ペンタサ群	63	0.3±0.9		0.2 [-0.1, 0.5]
	プラセボ群	32	0.1±0.7		

a) UC-DAIの各項目に欠測がある場合UC-DAIスコアは算出されないと規定しているため、最終判定時のUC-DAIのいずれかの項目に欠測がある場合、UC-DAIスコア減少度は欠測とされた

b) (適格性確認時の各スコア) - (8週時〈中止時〉の各スコア)

iii) 緩解率と有効率について

第Ⅲ相緩解導入試験における副次的評価項目として設定された緩解率^{††}及び有効率^{§§}は表 23 のとおりであり、緩解率及び有効率共に本剤 3,600mg群はペンタサ群に比べて高い傾向にあること、本剤 2,400mg群はペンタサ群と同程度であることを確認した。

＜表 23 第Ⅲ相緩解導入試験における緩解率及び有効率＞

	投与群	例数	緩解例	緩解率	ペンタサ群との差	プラセボ群との差
				[95%信頼区間]	[95%信頼区間]	[95%信頼区間]
緩解率	2,400mg 群	66	20	30.3% [19.6%, 42.8%]	1.7% [-13.9%, 17.4%]	20.9% [6.0%, 35.9 %]
	3,600mg 群	64	29	45.3% [32.9%, 58.2%]	16.7% [0.3%, 33.2%]	35.9% [20.2%, 51.7%]
	ペンタサ群	63	18	28.6% [17.9%, 41.3%]		19.2% [4.2%, 34.2%]
	プラセボ群	32	3	9.4% [2.0%, 25.0%]		
	投与群	例数	有効例	有効率	ペンタサ群との差	プラセボ群との差
				[95%信頼区間]	[95%信頼区間]	[95%信頼区間]
有効率	2,400mg 群	66	30	45.5% [33.2%, 58.1%]	-3.8% [-20.9%, 13.4%]	17.3% [-2.3%, 37.0%]
	3,600mg 群	64	41	64.1% [51.1%, 75.6%]	14.9% [-2.1%, 31.9%]	35.9% [16.5%, 55.4%]
	ペンタサ群	63	31	49.2% [36.4%, 62.1%]		21.1% [1.3%, 40.9%]
	プラセボ群	32	9	28.1% [13.8%, 46.7%]		

② 緩解期について

第Ⅲ相緩解維持試験における主要評価項目の設定理由について、申請者は、以下のよう
に説明している。

緩解期のUCは、平成9年度診断基準改訂案において「血便が消失し、内視鏡的には活動
期の所見が消失し、血管透見像が出現した状態」と定義されている。また、UC患者を対象
としたメサラジン注腸剤の臨床試験において、症状の改善に伴い、UC-DAIスコアの「血
便」及び「粘膜所見」は同様に減少傾向を示している（Gastroenterology 92: 1894-1898,
1987）。したがって、血便の有無と内視鏡所見を確認することで、緩解期と活動期の違い
を区別することは可能であると考えた。しかし、内視鏡所見については、検査に侵襲を伴
い頻繁に実施することができないため、患者日誌により常時観察が可能な血便の発現（血
便の非発現率）を主要評価項目とした。

機構は、以下のように考える。

再燃を確認するためには、血便の発現の有無だけでなく、内視鏡所見を確認することが
望ましいと考えるが、侵襲性の高い内視鏡検査を頻繁に実施することが困難であること、
血便の発現自体が症状の悪化を示す事象であり、再燃を強く示唆する所見の1つと考えられ

^{††} 最終判定時における UC-DAI が 2 以下かつ血便スコアが 0 になった症例が「緩解」と定義され、緩解となった症例数の割合

^{§§} 緩解に至らなかった症例のうち UC-DAI スコアの減少度が 2 以上であった症例が「改善」と定義され、緩解例と改善例の合計の症例数の割合

ることを踏まえると、申請者の説明は理解できる。また、血便の発現と再燃^{***}との関係性について、ある程度の相関性が認められていることも考慮すると（表24）、「血便」を主要評価項目の指標とし、主要評価項目を「血便の非発現率」と設定したことは受け入れ可能と考える。

＜表24 第Ⅲ相緩解維持試験における血便の発現と再燃との関係＞

2,400mg 群 (65 例)	再燃の有無			ペンタサ群 (64 例) ^{a)}	再燃の有無				
	非再燃例	再燃例	計		非再燃例	再燃例	計		
血便の有無	非発現例	50	0	50	血便の有無	非発現例	45	0	45
	発現例	2	13	15		発現例	6	13	19

^{a)} 1例欠測

また、緩解期UC患者に対する治療法の1つとして、ペンタサ錠が平成17年度治療指針案に記載されていることを踏まえると、本邦におけるペンタサ錠の緩解期における承認用量上限である2,250mg/日を対照群として設定したことは差し支えないと考える。

以上より、機構は、「血便の非発現率」を主要評価項目とする第Ⅲ相緩解維持試験において、本剤2,400mg群のペンタサ群に対する非劣性が検証されていることから（「＜提出された資料の概略＞ (2) 第Ⅲ相緩解維持試験」の項参照）、本剤の緩解維持に関する有効性は示されたと考える。

なお、第Ⅲ相緩解維持試験における副次的評価項目の一つとして設定されていた非再燃率 [95%信頼区間] は本剤2,400mg群80.0% (52/65例) [68.3%, 88.8%] 及びペンタサ群79.7% (51/64例) [67.8%, 88.7%] で、ペンタサ群との非再燃率の差 [95%信頼区間] は0.3 [-13.5%, 14.1%] であり、機構は、非再燃率においても、本剤2,400mg群とペンタサ群との間に大きな差異はないことを確認した。

(3) 安全性について

機構は、以下の検討を行った結果、本剤の安全性について現時点ではペンタサ錠と比べて特段問題とすべき点は認められないと考えるが、専門協議の議論も踏まえて最終的に判断したい。

① 各臨床試験における安全性について

第Ⅲ相緩解導入試験、第Ⅲ相緩解維持試験及び長期投与試験において、各群の有害事象発現率に特段の差異は認められなかった（「＜提出された資料の概略＞」の項参照）。

また、実施された総ての臨床試験において死亡例は認められなかった。死亡以外の重篤な有害事象は、第Ⅲ相緩解導入試験では7例（2,400mg群「潰瘍性大腸炎」2例、3,600mg群「倦怠感」及び「腹部膿瘍」各1例及びペンタサ群「潰瘍性大腸炎」3例）に認められ、「潰瘍性大腸炎」の3例（2,400mg群1例及びペンタサ群2例）は治験薬との因果関係が否定されなかった。第Ⅲ相緩解維持試験では3例（2,400mg群「潰瘍性大腸炎」2例及びペンタサ群「潰瘍性大腸炎」1例）に認められ、2,400mg群の1例は治験薬との因果関係は否定されな

^{***} UC-DAI スコアが3未満を緩解と定義した報告（Aliment Pharm Ther 17: 1471-1480, 2003）、及び平成9年度診断基準改訂案において緩解期の状態は「血便が消失し、内視鏡的には活動期の所見が消失し、血管透見像が出現した状態」とされているため、「血便のスコア1以上かつUC-DAIスコア3以上になった症例」を「再燃」と定義

かった。長期投与試験では重篤な有害事象は認められなかった。

死亡以外の重篤な有害事象のうち、3例が未回復であったが（緩解導入試験：3,600mg群「腹部膿瘍」1例及びペンタサ群「潰瘍性大腸炎」1例、緩解維持試験：2,400mg群「潰瘍性大腸炎」1例）、その他は回復又は軽快した。

機構は、提出された各臨床試験成績から、本剤の安全性については、ペンタサ錠と比較して現時点で特段問題とすべき点は認められていないことを確認した。

② 投与量別及び発現時期別の安全性について

UC患者を対象とした臨床試験（第Ⅲ相緩解導入試験、第Ⅲ相緩解維持試験、長期投与試験及びUC患者を対象とした臨床薬理試験〈03010308〉）における試験成績を併合し、投与量別の有害事象は1,200mg群100.0%（15/15例）、2,400mg群90.9%（140/154例）、3,600mg群81.4%（57/70例）、ペンタサ群90.0%（117/130例）及びプラセボ群66.7%（22/33例）に認められた。

また、第Ⅲ相緩解維持試験において、2,400mg 群及びペンタサ群における発現時期別の有害事象について、2,400mg 群では、0～12 週 69.2%（45/65 例）、13～24 週 72.1%（44/61 例）、25～36 週 66.1%（37/56 例）及び 37～48 週 70.4%（38/54 例）に認められ、ペンタサ群では、0～12 週 67.7%（44/65 例）、13～24 週 74.6%（44/59 例）、25～36 週 59.6%（31/52 例）及び 37～48 週 70.0%（35/50 例）に認められた。

機構は、試験により投与期間が異なることから厳密な比較は困難であるものの、本剤の投与量が増加しても有害事象の発現頻度に大きな差異は認められないこと、及び本剤を長期投与した際も有害事象の発現頻度が増加する傾向は認められないこと、本剤 2,400mg 群とペンタサ群を比較して、発現時期別の有害事象の発現頻度について特段の差異はないことを確認した。

(4) 効能・効果について

申請者は、本剤の投与対象を軽症から中等症の活動期び緩解期の UC 患者とし（「(1) 臨床的位置づけについて」の項参照）、第Ⅲ相緩解導入試験の組入れ基準を「UC-DAI スコア 3 以上 8 以下かつ血便スコア 1 以上」、並びに第Ⅲ相緩解維持試験の組入れ基準を「血便スコア 0 かつ UC-DAI スコア 2 以下」と設定した経緯・理由について、それぞれ以下のように説明している。

活動期のUCは、平成9年度診断基準改訂案において「血便を訴え、内視鏡的に血管透見像の消失、易出血性、びらん、または潰瘍などを認める状態」と定義されていることから、血便スコアが1以上の患者と設定した。また、診療ガイドライン及び平成17年度治療指針案では、メサラジン製剤は軽症から中等症の活動期UC患者が投与対象とされていること、さらに海外臨床試験（Inflamm Bowel Dis 7: 237-42, 2001）では軽症から中等症の患者としてUC-DAIスコア3以上8以下と設定されていることから、第Ⅲ相緩解導入試験の対象患者を、

「UC-DAIスコア3以上8以下かつ血便スコア1以上で定義される活動期の患者」と設定した。

重症例については、メサラジン製剤の単独投与及び他剤との併用のいずれにおいても、有用性に関する科学的根拠は現時点では認められず、平成 17 年度治療指針案では、重症例にはプレドニゾロン 40～80mg/日（成人においては 1～1.5mg/kg を目安とする）の経口投与又は点滴静注を行うことが記載されていることから、重症例に対してはメサラジン製剤以外の治療方法が中心的な治療方法であると考えられる。

また、緩解期のUCは、平成9年度診断基準改訂案において「血便が消失し、内視鏡的には活動期の所見が消失し、血管透見像が出現した状態」と定義されていること、海外臨床試験（Aliment Pharmacol Ther 17: 1471-1480, 2003; Aliment Pharmacol Ther 16: 1109-1116, 2002）においてUC-DAIスコア0以上2以下が緩解期と定義されていることから、第Ⅲ相緩解維持試験の対象患者を、「血便スコア0かつUC-DAIスコアが2以下で定義される緩解期の患者」と設定した。

機構は、本剤の効能・効果について、以下のように考える。

診療ガイドライン、平成 17 年度治療指針案、平成 9 年度診断基準改訂案及びメサラジン製剤の海外臨床試験成績等から、各臨床試験の立案に際し、血便の発現状況及び UC-DAI スコアを用いて軽症から中等症の活動期を「UC-DAI スコア 3 以上 8 以下かつ血便スコア 1 以上」、及び緩解期を「血便スコア 0 かつ UC-DAI スコア 2 以下」と定義し、第Ⅲ相緩解導入試験及び第Ⅲ相緩解維持試験においてそれぞれの患者に対して本剤の有効性が認められ、安全性も忍容可能であることから（「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項参照）、本剤の効能・効果を、各第Ⅲ相臨床試験で対照薬としたペンタサ錠と同様に「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」と設定することが適切であると考えられる。

本剤の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

機構は、「(2) 有効性について」及び「(3) 安全性について」の項、並びに以下の①～③における議論を踏まえ、本剤の用法・用量を、2,400mg/日とし、活動期 UC に対しては病変の広がりや重症度等、患者の状態に応じて適宜 3,600mg/日に増量可能と設定することが適切であると判断した。

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 活動期に対する用法・用量について

i) 第Ⅲ相緩解導入試験の用法・用量の設定根拠について

申請者は、第Ⅲ相緩解導入試験における本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のよう説明している。

UC に関しては、緩解導入に対して経口メサラジン製剤 800～4,000mg/日の用量がプラセボ群に有意に優ることが報告されている（Cochrane Database Syst Rev: CD000543, 2003）。また、海外で実施された活動期 UC 患者を対象とした試験では、本剤は 1,600mg/日以上でプラセボに対して有意な改善作用を示すこと（Ann Internal Med 115: 350-355, 1991）、ペ

ンタサ錠は 2,000mg/日以上でプラセボに対して有意な改善効果を示すこと (Am J Gastroenterol 88: 1188-1197, 1993) が報告されている。また、本剤の海外での緩解導入用量は 2,400mg/日を中心に設定されており (主な緩解導入の用量範囲は 800~4,000mg/日)、海外の治療ガイドライン、教科書の記載、及び国際的に評価を得ている雑誌の総説 (Am J Gastroenterol 99: 1371-1385, 2004; Gut 53: V1-V16, 2004 等) において、UC 活動期の治療は、ペンタサ錠 2,000~4,000mg/日又は本剤 2,400~4,800mg/日と記載されている。

以上の理由から、第Ⅲ相緩解導入試験では 2,000mg/日を下回る用量での検討は行わないこととし、本剤の規格 (1 錠あたりメサラジン 400mg) 及び 1 日 3 回の投与方法が海外でも一般的であることを考慮して、2,400mg/日 (6 錠/日) を最低用量と設定した。また、最高用量はペンタサ錠 4,000mg/日に相当する用量を設定する必要があると考え、本剤の製剤学的特徴も考慮して、3,600mg/日 (9 錠/日) と設定した。

ii) 活動期 UC (軽症~中等症) 患者に対する本剤 3,600mg/日と 2,400mg/日の位置付けについて

第Ⅲ相緩解導入試験では、主要評価項目に影響を及ぼす可能性から「病変の広がり (直腸炎型及びその他)」及び「疾病の程度 (UC-DAI スコアが 3 以上 5 以下及び 6 以上 8 以下)」が割付因子として設定されていた。

因子別に検討した最終判定時における UC-DAI スコア減少度のサブグループ解析結果を表 25 及び表 26 に示した。

<表25 第Ⅲ相緩解導入試験における「病変の広がり」別 最終判定時のUC-DAIスコア減少度>

病変の広がり	投与群	例数 ^{a)}	UC-DAI スコア減少度 ^{b)} (平均値±標準偏差)	ペンタサ群との差 [95%信頼区間]	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
直腸炎型	2,400mg 群	22	1.8±2.4	0.7 [-0.8, 2.1]	2.1 [0.3, 4.0]
	3,600mg 群	23	1.7±2.2	0.6 [-0.9, 2.0]	2.0 [0.2, 3.8]
	ペンタサ群	23	1.1±3.0		1.5 [-0.4, 3.3]
	プラセボ群	11	-0.4±2.2		
その他	2,400mg 群	36	1.3±3.5	-0.2 [-1.5, 1.2]	0.7 [-0.9, 2.4]
	3,600mg 群	39	3.6±2.5	2.2 [0.8, 3.5]	3.1 [1.5, 4.7]
	ペンタサ群	37	1.5±3.1		0.9 [-0.7, 2.5]
	プラセボ群	21	0.6±3.0		

^{a)} UC-DAI の各項目に欠測がある場合 UC-DAI スコアは算出されないと規定しているため、最終判定時の UC-DAI のいずれかの項目に欠測がある場合、UC-DAI スコア減少度は欠測とされた

^{b)} (適格性確認時のUC-DAIスコア) - (8週時〈中止時〉のUC-DAIスコア)

<表26 第Ⅲ相緩解導入試験における「疾病の程度」別 最終判定時のUC-DAIスコア減少度>

疾病の程度 (UC-DAI スコア)	投与群	例数 ^{a)}	UC-DAI スコア減少度 ^{b)} (平均値±標準偏差)	ペンタサ群との差 [95%信頼区間]	プラセボ群との差 [95%信頼区間]
3 以上 5 以下	2,400mg 群	23	1.7±2.2	0.2 [-1.1, 1.6]	1.8 [0.1, 3.4]
	3,600mg 群	27	1.8±2.4	0.4 [-1.0, 1.7]	1.9 [0.3, 3.5]
	ペンタサ群	24	1.5±2.8		1.5 [-0.1, 3.2]
	プラセボ群	13	-0.1±2.4		
6 以上 8 以下	2,400mg 群	35	1.3±3.7	0.1 [-1.3, 1.6]	0.9 [-0.9, 2.6]
	3,600mg 群	35	3.7±2.5	2.5 [1.1, 4.0]	3.3 [1.5, 5.0]
	ペンタサ群	36	1.2±3.3		0.7 [-1.0, 2.5]
	プラセボ群	19	0.5±3.0		

^{a)} UC-DAI の各項目に欠測がある場合 UC-DAI スコアは算出されないと規定しているため、最終判定時の UC-DAI のいずれかの項目に欠測がある場合、UC-DAI スコア減少度は欠測とされた

^{b)} (適格性確認時のUC-DAIスコア) - (8週時〈中止時〉のUC-DAIスコア)

表 25 及び表 26 より、「直腸炎型」、又は「疾病の程度 (UC-DAI スコア)」が「3 以上 5 以下」の部分集団では、最終判定時の UC-DAI スコア減少度について 2,400mg 群と 3,600mg 群で同様の成績が得られていることから、機構は、これらの集団に対して本剤 3,600mg/日を投与する必要性を説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

「疾病の程度」について、UC-DAI スコアが「3 以上 5 以下」の部分集団をさらに細分化し、UC-DAI スコアが「3 以上 5 以下」かつ病変の広がり「直腸炎型」の患者では、本剤 3,600mg 群と 2,400mg 群で用量反応性がみられなかったが、UC-DAI スコアが「3 以上 5 以下」かつ病変の広がり「その他」の患者では 3,600mg 群で、UC-DAI スコア減少度が大きい傾向がみられた (表 27)。

＜表 27 第Ⅲ相緩解導入試験における「病変の広がり」かつ「疾病の程度」別最終判定時における UC-DAI スコア減少度 (FAS) ＞

割付因子		投与群	例数 ^{a)}	UC-DAI スコア減少度 ^{b)} (平均値±標準偏差)
病変の広がり	UC-DAI スコア			
直腸炎型	3 以上 5 以下	2,400mg 群	11	1.5±1.2
		3,600mg 群	14	1.2±1.9
		ペンタサ群	13	1.1±3.0
		プラセボ群	6	-0.2±1.9
	6 以上 8 以下	2,400mg 群	11	2.1±3.3
		3,600mg 群	9	2.3±2.6
		ペンタサ群	10	1.1±3.2
		プラセボ群	5	-0.6±2.7
その他	3 以上 5 以下	2,400mg 群	12	1.9±2.9
		3,600mg 群	13	2.5±2.7
		ペンタサ群	11	1.9±2.7
		プラセボ群	7	0.0±2.9
	6 以上 8 以下	2,400mg 群	24	1.0±3.8
		3,600mg 群	26	4.2±2.3
		ペンタサ群	26	1.3±3.4
		プラセボ群	14	0.9±3.2

^{a)} UC-DAI の各項目に欠測がある場合 UC-DAI スコアは算出されないと規定しているため、最終判定時の UC-DAI のいずれかの項目に欠測がある場合、UC-DAI スコア減少度は欠測とされた

^{b)} (適格性確認時の UC-DAI スコア) - (8週時 (中止時) の UC-DAI スコア)

第Ⅲ相緩解導入試験の結果、安全性について本剤 3,600mg/日と 2,400mg/日では特段の差異は認められていないため、本疾患の特性を考慮した場合、活動期 UC 患者に対してより高い効果が期待できる 3,600mg/日を標準用量として積極的に用いるべきと考えるが、「病変の広がり」が「直腸炎型」の患者、及び UC-DAI スコアが「3 以上 5 以下」の患者で「直腸炎型」の病変を有する患者では、サブグループ解析の結果から本剤 3,600mg/日と 2,400mg/日の間に UC-DAI スコア減少度に用量反応性が認められなかったことから、各患者の病態等を十分勘案した上で、担当医師の判断で本剤 2,400mg/日を選択することも可能と考える。

機構は、上記の i) 及び ii) を踏まえ、本剤の活動期 UC 患者に対する用法・用量について、以下のように考える。

第Ⅲ相緩解導入試験において本剤 3,600mg 群のペンタサ群に対する優越性、及び本剤

2,400mg 群のペンタサ群に対する非劣性が検証されていること（「(2) 有効性について」の項参照）、安全性について、本剤 3,600mg 群と本剤 2,400mg 群では安全性に大きな差異は認められなかったこと（「(3) 安全性について」の項参照）から、軽症から中等症の活動期 UC 患者に対して本剤 2,400mg/日及び 3,600mg/日で本剤の有効性が示され、安全性も特段問題ないと考えられる。ただし、第Ⅲ相緩解導入試験の UC-DAI スコア及び「病変の広がり」によるサブグループ解析の結果（表 25 及び表 26）、UC-DAI スコアが「3 以上 5 以下」に相当する場合や「病変の広がり」が「直腸炎型」のように病変が直腸に限局している場合等、比較的軽症の患者では用量反応性が明確には認められない傾向が示されている。

したがって、本剤の活動期 UC 患者に対する用法・用量については、対照薬としたペンタサ錠の用法・用量も考慮し、2,400mg/日を通常用量と設定し、病変の広がりや重症度等、患者の状態に応じて、適宜 3,600mg/日まで増量可能とすることが適当と考える。

② 緩解期に対する用法・用量について

i) 第Ⅲ相緩解維持試験及び長期投与試験の用法・用量の設定根拠について

申請者は、第Ⅲ相緩解維持試験及び長期投与試験における本剤の用法・用量の設定根拠について、以下のように説明している。

内科学の教科書及び公表論文には、UCの緩解維持治療における用量は本剤800～4,800mg/日と記載されていること（Cochrane Database Syst Rev: CD000544, 2002; Cecil Textbook of Medicine 22nd ed.: 861-868, 2003; N Engl J Med 334: 841-848, 1996）、海外での本剤の緩解維持に対する主な承認用量は1,200mg/日～2,400mg/日であること、また、第Ⅲ相緩解導入試験の用量として2,400mg/日を設定していること等を踏まえ、第Ⅲ相緩解維持試験の本剤の用量を2,400mg/日、及び長期投与試験の本剤の開始用量を1,200mg/日又は2,400mg/日と設定した。

ii) 緩解期 UC 患者に対する本剤 2,400mg/日と 1,200mg/日の位置付けについて

長期投与試験では、血便の非発現率 [95%信頼区間] は1,200mg開始例73.3% [44.9%, 92.2%] (11/15例) 及び2,400mg開始例50.0% [26.0%, 74.0%] (9/18例)、並びに非再燃率 [95%信頼区間] は1,200mg開始例80.0% [51.9%, 95.7%] (12/15例) 及び2,400mg開始例66.7% [41.0%, 86.7%] (12/18例) であった。機構は、血便の非発現率及び非再燃率とも1,200mg開始例の方が高かった理由、及び緩解期の総ての患者に本剤2,400mg/日を投与する必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

長期投与試験は、患者の病状等を勘案して治験責任医師又は治験分担医師が1,200mg/日又は2,400mg/日を選択することとしており、より症状の安定している患者で1,200mg/日が開始用量とされたと考えられるため、血便の非発現率及び非再燃率ともに1,200mg開始例で高くなったと考えられる。実際、長期投与試験では適格性確認時における緩解維持期間が2年未満の症例の割合及びUC-DAIスコアが2の症例の割合とも、2,400mg群で高かった。

安全性に大きな差異がない用量範囲内においては、UCの再燃による患者のQOLの低下と本剤投与時の安全性についてのリスクベネフィットの観点から、より確実に緩解維持効果が期待できる高用量での緩解維持療法を行うべきと考える。減量については、個々の患者の臨床経過、緩解維持の期間、症状等を十分考慮した上で、担当医師の判断により行われるべきと考える。

なお、長期投与試験では、血便の発現が認められ、治験責任医師又は分担医師が増量を必要と判断した場合には増量が可能とされ、44.4%（8/18例）が3,600mg/日に増量されていたが、緩解期の患者に対して2,400mg/日より高用量の投与例は少数であり、血便が認められない緩解期の患者に対する3,600mg/日の有効性及び安全性が確立しているとはいえないことから、緩解期の患者に対して2,400mg/日より高用量を投与する必要性はないと考える。

機構は、上記の i) 及び ii) を踏まえ、本剤の緩解期UC患者に対する用法・用量について、以下のように考える。

長期投与試験成績から、1,200mg/日の投与でも有効性が認められる患者が存在したこと、3,600mg/日に増量された患者が存在したことを確認したが、長期投与試験は非対照試験で用量選択も任意であり、必ずしも1,200mg/日や3,600mg/日の緩解維持に対する有効性が確認されたとは言えないと考える。したがって、第Ⅲ相緩解維持試験においてペンタサ群に対し本剤2,400mg群の非劣性が検証されていること（「(2) 有効性について」の項参照）、安全性も両群で大きな差異は認められず、長期投与時の安全性も特に注意すべき事象は認められていないこと（「(3) 安全性について」の項参照）を踏まえると、本剤の緩解期UC患者に対する用法・用量は2,400mg/日と設定することが適当と考える。

③ 投与期間について

投与期間について、第Ⅲ相緩解導入試験は8週間、第Ⅲ相緩解維持試験は48週間と設定されたが、投与期間の設定根拠について、申請者は、以下のように説明している。

第Ⅲ相緩解導入試験における投与期間は、緩解導入に必要な期間として、海外で実施された臨床試験（Am J Gastroenterol 88: 1188-1197, 1993）を参考に8週間と設定した。また、第Ⅲ相緩解維持試験における投与期間は、緩解期 UC 患者を対象としたメサラジン製剤の公表論文を調査した結果、投与期間として6～12カ月の設定が多かったが、6カ月より12カ月の投与期間でメサラジン製剤の緩解維持効果が発現しやすいこと（Aliment Pharmacol Ther 13: 373-379, 1999）から、12カ月（48週間）と設定した。

機構は、国内外のメサラジン製剤に関する公表論文等を参考に第Ⅲ相緩解導入試験の投与期間を8週間、第Ⅲ相緩解維持試験の投与期間を48週間と設定したことについては特段問題ないとする。

ただし、本邦において UC 患者に対して本剤 3,600mg/日の 8 週間を超える投与経験は限られていることについては注意喚起する必要があると考える。

(6) クロウン病に対する開発について

機構は、ペントサ錠はクローン病（以下、「CD」：Crohn's disease）に対する適応を有していること、本剤は海外 30 カ国以上で CD の効能・効果も有していることから、本剤の CD に対する開発予定又は方針について、また、本剤が本邦では CD の効能・効果を有さないことによって臨床現場に混乱を来す可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。

ペントサ錠は時間依存型放出調節剤であり、胃、十二指腸、空腸及び回腸に 50%以上のメサラジンを放出するが、本剤は pH 依存型放出調節剤であり、pH 7 以上を示す回腸末端以降でメサラジンを放出するため、回腸末端以降に病変がある患者に有効性が期待できると考える。これに対し、CD は口腔から肛門に至るまでの消化管のいずれの部位にも炎症がみられる非連続性の病変を特徴とした炎症性腸疾患であるため、CD に対し本剤を開発する場合、投与対象を大腸に病変を有する患者に限る必要がある等、本剤の製剤学的特徴から CD に対する有用性について慎重に検討する必要があると考えている。また、CD に対してはインフリキシマブ（遺伝子組換え）製剤が承認され、治療体系に変化が起こりつつあることも考慮し、今後の開発について検討したいと考えている。

したがって、患者数の動向や臨床現場におけるメサラジン製剤のニーズ等の今後の状況を十分踏まえた上で、適切な時期に改めて開発の可能性について検討する予定である。

なお、炎症性腸疾患の専門医は本剤の海外における使用実績及び海外ガイドラインにおける本剤を含むメサラジン製剤の特徴を十分理解していること、本剤が UC に対する効能・効果を取得した際には適正使用に関する情報提供を十分に行うことで、臨床現場の混乱は最小限に留めることができると考える。

機構は、以下のように考える。

本剤は大腸への効率的な薬物の送達を目的として製剤設計されており、ペントサ錠とは異なる薬物放出挙動を示すことを考慮すると、CD に対する開発については UC とは別の問題点があることは理解できる。しかし、同じメサラジン製剤であるペントサ錠が CD に対する効能・効果を有していること、本剤も海外では CD に対する効能・効果が承認されている国もあること、UC に対する本剤の位置付けはペントサ錠と大きな差異はないことから、臨床現場における適正使用の観点も踏まえると、CD に対する効能・効果の取得について今後早期に検討することが望ましいと考える。また、本剤が UC に対する適応のみで市販される際には、臨床現場に対し資材等を用いて、本剤の製剤学的特徴と UC に対してのみ適応を有していることについて情報提供を十分に行う必要があると考える。

(7) 小児に対する開発について

機構は、小児に対する本剤の開発予定・方針について尋ねたところ、申請者は、患者数の動向や臨床現場におけるニーズ等の今後の状況を十分踏まえた上で、適切な時期に改めて開発の可能性について検討する旨を回答した。

機構は、UCは10代で発症することも多いこと、ペンタサ錠では小児の用法・用量が設定されていることから、本剤についても小児用法・用量を検討することが望ましいと考えるため、本剤の製造販売後には本剤の小児に対する使用実態について調査し、必要に応じて小児に対する適切な用法・用量を検討していく必要があると考える。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査が実施され、その結果、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 03010101：5.3.5.1-1、試験番号 03010102：5.3.5.1-2 及び試験番号 03010308：5.3.5.2-1）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、一部の治験審査委員会の運営の不備（治験の継続の適否の審議及び採決に医師が参加していなかったこと等）、原資料（大腸内視鏡写真）が保存されていないこと等が認められた。また治験依頼者において、重篤で予測できない副作用等が速やかに治験責任医師及び医療機関の長に伝達されていない事例が認められたが、提出された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 21 年 8 月 20 日

1. 申請品目

[販 売 名] アサコール錠 400mg
[一 般 名] メサラジン
[申 請 者 名] ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 4 月 28 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は、本申請品目についての専門委員からの申し出等に基づき、平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達 第 8 号「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」の規定により、指名した。

1) 有効性について

機構は、第Ⅲ相緩解導入試験において、軽症から中等症の活動期 UC 患者に対し、本剤 3,600mg 群のペンタサ群に対する優越性及び本剤 2,400mg 群のペンタサ群に対する非劣性が示されたこと、並びに第Ⅲ相緩解維持試験において、緩解期 UC 患者に対し、本剤 2,400mg 群のペンタサ群に対する非劣性が検証されたことから、本剤の活動期 UC 及び緩解期 UC に対する有効性は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

機構は、本剤の安全性について、提出された各臨床試験成績から、対照薬であるペンタサ錠と比較し特段の差異は認められていないこと、本剤の投与量が増加しても有害事象の発現頻度に大きな差異は認められないこと、及び本剤を長期投与した際も有害事象の発現頻度が増加する傾向は認められないことから、現時点ではペンタサ錠と比べて特段問題とすべき点は認められないと判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

3) 効能・効果について

機構は、各臨床試験の立案に際し、平成 17 年度治療指針案及びメサラジン製剤の海外臨床試験成績等を参考に、血便の発現状況及び UC-DAI スコアを用いて、軽症から中等症の活動期 UC を「UC-DAI スコア 3 以上 8 以下かつ血便スコア 1 以上」、及び緩解期 UC を「血便スコア 0 かつ UC-DAI スコア 2 以下」と定義したことは差し支えないと考えた。また、第Ⅲ相緩解導入試験及び第Ⅲ相緩解維持試験において、本剤の有効性が認められ、安全性も特段問題は認められないことから、本剤の効能・効果を、各第Ⅲ相臨床試験で対照薬としたペンタサ錠と同

様に「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」と設定することが適切であると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

4) 用法・用量について

(1) 活動期の用法・用量について

機構は、第Ⅲ相緩解導入試験において本剤 3,600mg 群のペンタサ群に対する優越性、及び本剤 2,400mg 群のペンタサ群に対する非劣性が検証されたこと、また、安全性について本剤 3,600mg 群と本剤 2,400mg 群では大きな差異は認められなかったことから、軽症から中等症の活動期 UC 患者に対する本剤 2,400mg/日及び 3,600mg/日の有効性及び安全性には特段の問題は認められないと考えた。

ただし、第Ⅲ相緩解導入試験の UC-DAI スコア及び病変の広がりによるサブグループ解析の結果（「審査報告 (1) 表 25 及び表 26」参照）、UC-DAI スコアが「3 以上 5 以下」に相当する場合や、「病変の広がり」が「直腸炎型」のように直腸に限局している場合等、比較的軽症の患者では用量反応性が明確には認められないため、本剤の活動期 UC 患者に対する用法・用量については、対照薬としたペンタサ錠の用法・用量も考慮し、2,400mg/日を通常用量と設定し、病変の広がりや重症度等、患者の状態に応じて、適宜 3,600mg/日に増量可能とすることが適切であると判断した。

以上の機構の判断について、専門委員から以下の意見が出された。

- ・ 第Ⅲ相緩解導入試験の病変の広がり別のサブグループ解析の結果、病変の広がり「その他型」に対しては本剤 2,400mg/日よりも本剤 3,600mg/日で最終判定時の UC-DAI スコア減少度が高い傾向が認められること、直腸炎型が全大腸炎型に進展することもあり、病変範囲の特定が困難な場合があること、活動性評価は血便の有無で判断することもあり、必ず内視鏡等で病変部位を確認するわけではないこと、安全性には各用量間で大きな差異はないこと等から、より有効性が期待できる 3,600mg/日を通常用量と設定することが適切と考える
- ・ 機構の提案どおり、通常用量は 2,400mg/日と設定し、活動期には必要に応じて 3,600mg/日まで増量することで差し支えないと考える

機構は、専門委員の意見を踏まえ、安全性に用量間で大きな差異はないこと、3,600mg/日の方が高い有効性を示していることから、活動期 UC に対しては通常用量を 3,600mg/日と設定することが適切と考えた。しかし、病変部位が直腸に限局している場合や軽症の場合は 2,400mg/日で十分である可能性も高いと考えられるため、必要に応じて 2,400mg/日を選択するよう、適切に情報提供することが必要であると考えた。

(2) 緩解期の用法・用量について

機構は、長期投与試験は非対照試験であり、用量選択は任意であるため、1,200mg/日に減量された患者、及び 3,600mg/日に増量された患者も認められたものの、症例数も限られているため、1,200mg/日及び 3,600mg/日の緩解維持に対する有効性及び安全性が確認されている

とは言えないと考えた。したがって、第Ⅲ相緩解維持試験においてペンタサ群に対し本剤 2,400mg 群の非劣性が検証されていること、安全性に両群で大きな差異は認められず、長期投与時の安全性にも特に注意すべき事象は認められていないことを踏まえ、本剤の緩解期 UC に対する用法・用量は 2,400mg/日と設定することが適切であると判断した。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

以上の (1) 及び (2) の議論を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量を活動期 UC には、通常、3,600mg/日 (1 日 3 回)、及び緩解期 UC には、通常、2,400mg/日 (1 日 3 回) と設定することが適切と考え、また、UC 患者に対する本剤 3,600mg/日の 8 週間を超える投与経験は本邦では限られていることから、【用法・用量】及び<用法・用量に関連する使用上の注意>を以下のように整備するよう申請者に求めたところ、申請者は適切に対応したため、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

通常、成人にはメサラジンとして 1 日 2,400mg を 3 回に分けて食後経口投与するが、活動期には、1 日 3,600mg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

- ・ 1 日 3,600mg 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。
- ・ 患者の病態を十分観察し、重症度、病変の広がり等に応じて適宜減量を考慮すること（【臨床成績】の項参照）。

5) 小児に対する開発について

専門協議において、専門委員より、小児に対して本剤が使用された場合の情報を把握し、小児に対する本剤の適切な用法・用量を検討することが望ましい、との意見が出された。機構は、専門委員からの指摘を踏まえ、小児での使用に関する情報を集積するとともに、必要性を踏まえて速やかに本剤の小児適応に関する開発を検討するよう申請者に指導したところ、申請者は検討する旨回答したため、これを了承した。

6) 製造販売後調査等について

申請者は、当初、本剤の製造販売後調査について、発現率 0.1%の副作用を検出することを目的として、3,000 例を収集する使用成績調査の実施を予定していた。

機構は、製造販売後調査を実施する際には、症状に応じた本剤の用量の調節方法に関する調査等を実施することが望ましいと考えており、このほか専門委員からは以下の意見が出された。

- ・ 非臨床試験結果から、大腸局所でのメサラジン濃度が高くなることが懸念され、安全性に関する調査が必要である。
- ・ UC は、臨床症状の改善のみならず、大腸粘膜の修復を達成することが緩解維持に重要で

あり、大腸粘膜の修復を達成するために本剤が長期的に投与される可能性が高いため、特に本剤 3,600mg/日が長期間投与された時の安全性は確認する必要があると考える。

機構は、上記の点を踏まえた製造販売後調査等基本計画書の骨子（案）を提出するよう申請者に求め、申請者より表 28 に概略を示した製造販売後調査計画骨子（案）が提出されたため、機構はこれを了承した。

＜表 28 製造販売後調査計画骨子（案）＞

目 的	使用実態下における本剤投与時の安全性及び有効性の把握
調査実施期間	4年間（1症例の観察期間は52週間以上とする）
予定症例数	52週間以上の投与症例として300例（組入れ予定症例数1,500例）
対象患者	潰瘍性大腸炎（重症を除く）の患者
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（年齢、性別、妊娠の有無、受診区分〈入院・外来〉、併存疾患〈腎疾患、肝疾患等〉、既往歴、アレルギー歴、罹病期間〈発症時期〉、臨床経過〈病型〉、病変の範囲〈部位〉、病期分類、投与前重症度） ・ 本剤の使用状況（1日投与量〈1回投与量・1日投与回数〉、投与期間等） ・ UCの治療歴、併用薬剤・併用療法（ステロイド剤の用量等） ・ 安全性（有害事象〈臨床検査値異常を含む〉の有無） ・ 有効性（医師による全般的評価、排便回数、血便の状態、内視鏡所見）

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・用量等を以下のように整備した上で、承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は生物由来製品又は特定生物由来製品に該当せず、原体及び製剤は毒薬又は劇薬に該当せず、また、新剤形、新用量医薬品であり、既承認薬より高い通常用量における安全性の確認が必要と考えられることから、再審査期間は4年とすることが適当であると判断する。

【効能・効果】

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

【用法・用量】

通常、成人にはメサラジンとして1日 2,400mg を3回に分けて食後経口投与するが、活動期には、1日 3,600mg を3回に分けて食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。