

審査報告書

平成 24 年 7 月 10 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 250mg、同錠 500mg
[一 般 名]	メサラジン
[申 請 者 名]	杏林製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 11 月 25 日
[剤形・含量]	1 錠中にメサラジンを 250mg 又は 500mg 含有する錠剤
[申請区分]	医療用医薬品 (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 24 年 7 月 10 日

[販 売 名] ペンタサ錠 250mg、同錠 500mg
[一 般 名] メサラジン
[申 請 者 名] 杏林製薬株式会社
[申請年月日] 平成 23 年 11 月 25 日
[審査結果]

提出された資料から、寛解期潰瘍性大腸炎患者における 1 日 1 回投与に関する本剤の有効性は示され、安全性は許容可能と判断する。

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）、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が、寛解期には、必要に応じて 1 日 1 回の投与とすることができる。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 24 年 6 月 6 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ペンタサ錠 250mg、同錠 500mg
[一 般 名]	メサラジン
[申 請 者 名]	杏林製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 11 月 25 日
[剤形・含量]	1 錠中にメサラジンを 250mg 又は 500mg 含有する錠剤
[申請時効能・効果]	潰瘍性大腸炎（重症を除く）、クローン病

(変更なし)

[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。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。寛解期には、1 日 2,250mg 以下を 1 回の投与とすることができる。

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)

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

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（ulcerative colitis、以下、「UC」）は、主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する原因不明の大腸のびまん性非特異性炎症性疾患であり、本邦においては特定疾患治療研究事業の対象疾患に指定されている。臨床症状として、血便、下痢等を呈する活動期と、それらの症状及び病変が消失している寛解期を繰り返し、大部分の症例は慢性の経過を辿り、完治することはまれである。UC の基本的な薬物治療として、経口及び局所メサラジン製剤等のアミノサリチル酸製剤が広く用いられている。

ペンタサ錠（以下、「本剤」）は、メサラジンをエチルセルロースでコーティングしたものに賦形剤を加えて成型することで、小腸から大腸全体にわたってメサラジンが徐々に放出されるよう設計された放出調節剤である。海外ではデンマークの Ferring 社で開発され、本邦では 1996 年 4 月に UC 及びクローン病の効能・効果で承認を取得し、その後 2008 年 2 月に小児適応を、2008 年 12 月に活動期 UC に対する新用法・用量の追加承認をそれぞれ取得している。

海外において、メサラジン製剤の UC に対する寛解維持効果と服薬状況を検討した結果、服薬遵守が寛解維持効果に重要な因子となっていることが報告されている（Am J Med 114: 39-43, 2003）。また、Ferring 社が欧州で実施した寛解期 UC 患者を対象とした臨床試験において、メサラジン 1 回 1,000mg 1 日 2 回投与に対する 1 回 2,000mg 1 日 1 回投与の寛解維持率について非劣性が検証され、かつ安全性に問題がないことが報告されている（Clin Gastroenterol Hepatol 7: 762-769, 2009）。

申請者は本邦の寛解期 UC 患者に対しても、1 日 1 回投与の新用法を追加することにより、新たな治療の選択肢が提供でき、アドヒアランス改善による寛解維持効果の向上が期待できると考え、寛解期 UC に対する本剤 1 日 1 回投与の開発に至った。

なお、本剤は、海外では 1986 年にデンマークにおいて承認され、2012 年 5 月現在、寛解期 UC における 1 日 1 回の用法に対して世界 41 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料

品質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

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法、並びに臨床薬理試験成績の概要

生物薬剤学試験及び関連する分析法、並びに臨床薬理試験に関する資料は提出されていない。

(ii) 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>

国内で実施された第Ⅲ相試験 1 試験（PSQD-T301）の成績が評価資料として提出された。

(1) 第Ⅲ相試験（5.3.5-1：試験番号 PSQD-T301 <20 年 月～20 年 月>）

15 歳以上 64 歳以下で、メサラジン経口剤 2,250mg/日以下又はサラゾスルファピリジン経口剤 4,450mg/日以下を投与中の UC-DAI（ulcerative colitis - disease activity index）スコア¹が 2 以下かつ血便スコアが 0 である寛解期 UC 患者（目標症例数 240 例）を対象に、本剤 1 日 3 回投与に対する本剤 1 日 1 回投与の非劣性を検証する目的で、多施設共同並行群間無作為化二重盲検比較試験が国内 53 施設で実施された。

¹ 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）

用法・用量は、本剤 1,500mg/日又は 2,250mg/日を、1日1回（以下、「1日1回投与群」）食後²に、又は1日3回に分けて（以下、「1日3回投与群」）毎食後に、それぞれ52週間経口投与することとされた³。

無作為割付けされた301例全例（1日1回投与群152例及び1日3回投与群149例）に治験薬が投与され、全例が Full Analysis Set（以下、「FAS」）及び安全性解析対象集団とされた。また、FAS から19例⁴を除外した282例（1日1回投与群及び1日3回投与群 各141例）が Per Protocol Set（以下、「PPS」）とされ、FAS 及び PPS が有効性解析対象集団とされた。主たる有効性解析対象集団は PPS と定義された。

有効性について、主要評価項目「投与52週後の寛解⁵維持の有無」に対する主要な解析方法は、「寛解維持率（投与52週後又は中止時までには再燃⁶しなかった被験者の割合）」とされ、その結果は表1のとおりであった。1日1回投与群と1日3回投与群の群間差の95%信頼区間の下限值が事前に設定された非劣性限界値-10.0%を上回ったことから、1日1回投与群の1日3回投与群に対する非劣性が検証された。

<表1 寛解維持率（投与52週後又は中止時までには再燃しなかった被験者の割合）（PPS）>

投与群	例数	寛解維持率	群間差 [95%信頼区間]
1日1回投与群	141	79.4% (112例)	7.8%
1日3回投与群	141	71.6% (101例)	[-2.2%, 17.8%]

安全性について、有害事象は1日1回投与群72.4%（110/152例）及び1日3回投与群76.5%（114/149例）に認められ、治験薬との因果関係が否定されない有害事象（以下、「副作用」）は1日1回投与群5.9%（9/152例）及び1日3回投与群4.0%（6/149例）に認められた。いずれかの群で3.0%以上に認められた有害事象を表2に示した。いずれかの群で3.0%以上に認められた副作用はなかった。

<表2 いずれかの群で3.0%以上に認められた有害事象>

有害事象名	1日1回投与群 (152例)		1日3回投与群 (149例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	72.4%	110	76.5%	114
鼻咽頭炎	38.2%	58	38.9%	58
上気道の炎症	7.9%	12	2.7%	4
下痢	6.6%	10	4.0%	6
湿疹	3.9%	6	2.0%	3
齦歯	3.3%	5	0.7%	1
胃腸炎	2.0%	3	4.0%	6
腹痛	1.3%	2	3.4%	5

MedDRA/J Ver 14.1

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、1日1回投与群で7例（1,500mg

² 被験者のライフスタイルに応じて朝食のみならず、昼食後又は夕食後に服薬することも許容された

³ 治験薬投与開始前の UC に対するメサラジン経口剤の用量が 1,500mg/日以下（又はサラズスルファピリジン経口剤 3,000mg/日以下）の場合は本剤 1,500mg/日を、メサラジン経口剤の用量が 1,500mg/日超～2,250mg/日以下（又はサラズスルファピリジン経口剤 3,000mg/日超～4,500mg/日以下）の場合は本剤 2,250mg/日を1日1回又は1日3回投与することとされた

⁴ 最終評価データ欠損例（11例）、治験薬の誤交付例（2例）、誤割付け例（1例）、併用禁止薬の使用例（2例）、併用制限薬の使用例（3例）、妊娠例（3例）、最終評価時の有効性データの評価日がズレの許容範囲外の症例（1例）（以上のうち一部が重複しており、計19例）が除外

⁵ UC-DAI スコアが2以下かつ血便スコアが0であることと定義

⁶ 寛解（UC-DAI スコアが2以下かつ血便スコアが0であること）ではないことと定義

投与集団で「半月板障害・靭帯損傷」1例、2,250mg 投与集団で「脳梗塞」、「大動脈解離」、「損傷」、「半月板障害」、「皮膚線維肉腫」、「肺の悪性新生物・脊椎転移・骨転移」各1例)及び1日3回投与群で5例(1,500mg 投与集団で「うつ病」、「下肢骨折・靭帯損傷」、「子宮平滑筋腫」各1例、2,250mg 投与集団で「喉頭炎」、「滑液嚢腫」各1例)に認められたが、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

<審査の概略>

(1) 1日1回投与の臨床的意義について

申請者は、寛解期 UC 患者に対する1日1回投与の臨床的意義について、以下のように説明している。

UC 治療においてメサラジン製剤の寛解維持効果と服薬状況を検討した結果から、服薬遵守が寛解維持に重要な因子となっていることが報告されており (Am J Med 114: 39-43, 2003)、寛解期 UC 患者に対して1日1回投与を可能にすることは、アドヒアランスの向上に寄与し、寛解維持に繋がると考えられる。また、それぞれの患者で、症状、併用薬剤など他の治療法の状況、活動期からの用量の切替え状況、及び普段からの薬剤服用状況などは異なっている。このため、2,250mg/日までの1日1回投与を可能とし、投与方法の選択肢を増やすことは、患者に合わせた最も適した治療を選択できることに繋がると考えられる。

機構は、以下のように考える。

UC は寛解と再燃を繰り返す可能性の高い疾患であり、寛解の維持は治療上の大きな目標となる。寛解維持の目的で、年余に亘る長期の薬剤投与が必要となる場合があり、服薬遵守は寛解維持に重要な因子と考えられ、患者によっては1日1回投与を可能にすることにより服薬率の向上が期待され、寛解維持に繋がる可能性があると考ええる。したがって、1日1回投与の用法を選択肢として追加する意義は理解できると考える。

(2) 有効性について

機構は、以下の1)及び2)の検討を行った結果、寛解期 UC に対して、本剤 1,500mg/日又は2,250mg/日の1日1回投与は、既承認用法である1日3回投与に対して少なくとも劣らない有効性を有することが示されたと考えるが、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

第Ⅲ相試験で主要評価項目として設定された、UC-DAI を活動性指標とした「投与 52 週後の寛解維持の有無」は、Ferring 社が海外で実施したメサラジン製剤の臨床試験 (Clin Gastroenterol Hepatol 7: 762-769, 2009) を参考に設定された。UC-DAI スコアは、UC 患者を対象とした本剤を含む複数の臨床試験で評価指標として用いられていることから、主要な有効性の評価指標として用いたことは差し支えないと機構は考える。また、寛解を「UC-DAI スコアが2以下かつ血便スコアが0」と定義したことについても特段問題はないと考える。

上記設定の下で実施された第Ⅲ相試験において、主要評価項目の主要な解析として、有効性解析対象集団を PPS としたときの寛解維持率が算出され、1日1回投与群と1日3回投与

群の寛解維持率の群間差 [95%信頼区間] は 7.8% [-2.2%, 17.8%] であり、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性限界値-10.0%を上回った。また、FAS を有効性解析対象集団とした場合の寛解維持率の結果は表 3 のとおりであり、1 日 1 回投与群と 1 日 3 回投与群の寛解維持率の群間差 [95%信頼区間] は 5.9% [-4.2%, 16.0%] であり、FAS においても 95%信頼区間の下限値が非劣性限界値-10.0%を上回った。さらに、試験開始時の治験実施計画書では寛解維持率は「投与 52 週後までに再燃しなかった被験者の割合」と規定されたが、申請者は治験中止被験者の中止時における再燃の有無を考慮するために、試験実施中に「投与 52 週後又は中止時までまでに再燃しなかった被験者の割合」に変更したことから、「投与 52 週後又は中止時までまでに再燃しなかった被験者の割合」の結果を確認したところ、表 4 のとおりであり、「投与 52 週後又は中止時までまでに再燃しなかった被験者の割合」と同様の傾向が認められた。

<表3 寛解維持率（投与52週後又は中止時までまでに再燃しなかった被験者の割合）（FAS）>

投与群	例数	寛解維持率	群間差 [95%信頼区間]
1 日 1 回投与群	152	75.0% (114 例)	5.9% [-4.2%, 16.0%]
1 日 3 回投与群	149	69.1% (103 例)	

<表4 寛解維持率（投与52週後までに再燃しなかった被験者の割合）>

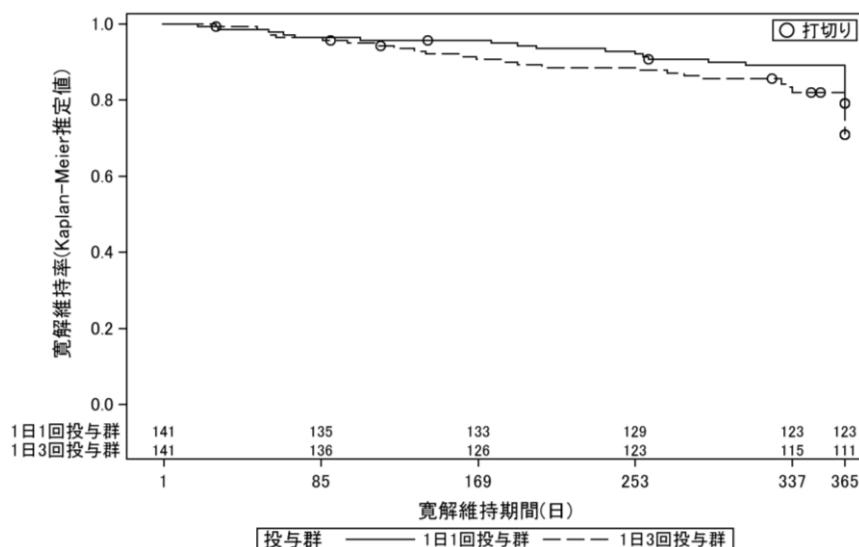
解析対象集団	投与群	例数	寛解維持率	群間差 [95%信頼区間]
PPS	1 日 1 回投与群	141	77.3% (109 例)	9.2% [-1.1%, 19.6%]
	1 日 3 回投与群	141	68.1% (96 例)	
FAS	1 日 1 回投与群	152	72.4% (110 例)	6.6% [-3.8%, 17.0%]
	1 日 3 回投与群	149	65.8% (98 例)	

なお、再燃をイベントとして Kaplan-Meier 法により算出された寛解維持率は、表 5 及び図 1 のとおりであり、「寛解維持率（投与 52 週後又は中止時までまでに再燃しなかった被験者の割合）」と同様の傾向が認められた。

<表5 Kaplan-Meier 法による投与 52 週後までの寛解維持率（PPS）>

投与群	例数	寛解維持率 ^{a)}	群間差 [95%信頼区間]
1 日 1 回投与群	141	79.1%	8.1% [-2.1%, 18.3%]
1 日 3 回投与群	141	71.0%	

a) Kaplan-Meier推定値



<図1 Kaplan-Meier 法による投与 52 週後までの寛解維持率（PPS）>

以上より、既承認の用法である1日3回投与群に対する1日1回投与群の非劣性は検証されたと考えることから、本剤1日1回投与の寛解維持効果は示されたと考える。

なお、試験実施中に主要評価項目の寛解維持率の規定を変更したことについては、結果的に有効性の結論に大きな影響はなかったと考えられるが、試験開始前に十分検討しておくべきであったと考える。

2) 用量別の有効性について

第Ⅲ相試験における主要評価項目の主要な解析である「寛解維持率（投与52週後又は中止時までには再燃しなかった被験者の割合）」について、1日1回投与群と1日3回投与群における1,500mg投与集団と2,250mg投与集団のサブグループ解析の結果は表6のとおりであり、いずれの投与集団においても本剤1日1回投与群が本剤1日3回投与群に劣る傾向は認められないことを確認した。

<表6 用量別の寛解維持率（投与52週後又は中止時までには再燃しなかった被験者の割合）（PPS）>

用量	投与群	例数	寛解維持率	群間差 [95%信頼区間]
1,500mg/日	1日1回投与群	44	88.6% (39例)	15.9% [-0.2%, 32.1%]
	1日3回投与群	44	72.7% (32例)	
2,250mg/日	1日1回投与群	97	75.3% (73例)	4.1% [-8.3%, 16.6%]
	1日3回投与群	97	71.1% (69例)	

(3) 安全性について

機構は、以下の1)及び2)について検討した結果、既承認の用法である1日3回投与と比較して1日1回投与で発現が著しく増加する事象及び特異的な重篤な事象の発現等は確認されなかったことから、1日1回投与を設定する上で、現行の添付文書における注意喚起に加えて、現時点で新たな注意喚起を行う必要はないと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 用量別の有害事象の発現率について

第Ⅲ相試験において、用量別にいずれかの群で3.0%以上に認められた有害事象は表7のとおりであり、用量別で各群に臨床的に問題となるような大きな違いは認められなかった。また、重篤な有害事象についても、用量別で各群に大きな違いは認められなかった（「<提出された資料の概略> (1) 第Ⅲ相試験」の項参照）。

<表 7 用量別にいずれかの群で 3.0%以上に認められた有害事象>

有害事象名	1,500mg/日				2,250mg/日			
	1日1回投与群 (47例)		1日3回投与群 (45例)		1日1回投与群 (105例)		1日3回投与群 (104例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	66.0%	31	64.4%	29	75.2%	79	81.7%	85
鼻咽頭炎	36.2%	17	37.8%	17	39.0%	41	39.4%	41
下痢	8.5%	4	4.4%	2	5.7%	6	3.8%	4
齦歯	6.4%	3	0.0%	0	1.9%	2	1.0%	1
口腔咽頭痛	6.4%	3	0.0%	0	0.0%	0	1.9%	2
上気道の炎症	4.3%	2	0.0%	0	9.5%	10	3.8%	4
痔核	4.3%	2	2.2%	1	1.9%	2	1.9%	2
感染性腸炎	4.3%	2	2.2%	1	1.0%	1	1.9%	2
便秘	4.3%	2	2.2%	1	1.0%	1	0.0%	0
季節性アレルギー	4.3%	2	0.0%	0	1.0%	1	1.0%	1
腸炎	4.3%	2	4.4%	2	0.0%	0	1.0%	1
歯肉炎	4.3%	2	2.2%	1	0.0%	0	1.9%	2
湿疹	2.1%	1	0.0%	0	4.8%	5	2.9%	3
うつ病	2.1%	1	4.4%	2	1.0%	1	1.0%	1
腹痛	2.1%	1	2.2%	1	1.0%	1	3.8%	4
胃炎	0.0%	0	6.7%	3	3.8%	4	1.0%	1
裂肛	0.0%	0	6.7%	3	2.9%	3	1.0%	1
咽頭炎	0.0%	0	4.4%	2	2.9%	3	1.0%	1
胃腸炎	0.0%	0	2.2%	1	2.9%	3	4.8%	5
インフルエンザ	0.0%	0	6.7%	3	1.9%	2	0.0%	0

MedDRA/J Ver 14.1

2) 長期投与時の安全性について

第Ⅲ相試験成績において、各群における有害事象の時期別発現状況は表 8 及び表 9 のとおりであり、1日3回投与群と比較して、1日1回投与群で本剤の投与期間が長期になるにつれて有害事象の発現率が上昇する傾向は特に認められていないことを確認した。

<表 8 いずれかの群で 3.0%以上に認められた有害事象の時期別発現状況 (1日1回投与群) >

有害事象名	1日1回投与群									
	0~12週 (152例)		13~24週 (146例)		25~36週 (142例)		37週~ (137例)		全期間合計 (152例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	34.9%	53	36.3%	53	38.0%	54	37.2%	51	72.4%	110
鼻咽頭炎	14.5%	22	11.6%	17	12.0%	17	13.9%	19	38.2%	58
上気道の炎症	2.6%	4	2.7%	4	3.5%	5	2.9%	4	7.9%	12
下痢	1.3%	2	3.4%	5	2.8%	4	0.7%	1	6.6%	10
湿疹	2.0%	3	0.0%	0	1.4%	2	0.7%	1	3.9%	6
齦歯	0.7%	1	0.7%	1	1.4%	2	0.7%	1	3.3%	5
胃腸炎	0.0%	0	1.4%	2	0.0%	0	0.7%	1	2.0%	3
腹痛	0.0%	0	0.7%	1	0.7%	1	0.0%	0	1.3%	2

MedDRA/J Ver 14.1

<表9 いずれかの群で3.0%以上に認められた有害事象の時期別発現状況（1日3回投与群）>

有害事象名	1日3回投与群									
	0~12週 (149例)		13~24週 (143例)		25~36週 (132例)		37週~ (127例)		全期間合計 (149例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	40.3%	60	35.7%	51	40.9%	54	31.5%	40	76.5%	114
鼻咽頭炎	19.5%	29	11.9%	17	18.2%	24	12.6%	16	38.9%	58
胃腸炎	0.7%	1	0.0%	0	1.5%	2	2.4%	3	4.0%	6
下痢	1.3%	2	1.4%	2	0.8%	1	0.8%	1	4.0%	6
腹痛	0.7%	1	1.4%	2	0.8%	1	0.8%	1	3.4%	5
上気道の炎症	0.0%	0	2.1%	3	0.0%	0	0.8%	1	2.7%	4
湿疹	0.7%	1	1.4%	2	0.0%	0	0.0%	0	2.0%	3
齲歯	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.8%	1	0.7%	1

MedDRA/J Ver 14.1

(4) 効能・効果について

第Ⅲ相試験の対象とされた寛解期 UC 患者は、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）」に含まれることから、機構は効能・効果について変更の必要はないと考える。

(5) 用法・用量について

申請者は、寛解期 UC に対する 1 日 1 回投与の有効性を検討することを目的とした第Ⅲ相試験において、1 日用量として 1,500mg/日又は 2,250mg/日を設定した理由及び申請用法・用量の設定理由について以下のように説明している。

本剤の初回承認申請時に提出した臨床試験のうち、軽症・中等症の活動期 UC 患者を対象とした用量設定試験において、中等度改善以上の有効率は 750mg/日、1,500mg/日及び 2,250mg/日でそれぞれ 62.5% (10/16 例)、73.3% (11/15 例) 及び 75.0% (12/16 例) であり、各用量間で統計的な有意差は認められていない。また、安全性についても各用量間に大きな差は認められなかった。さらに、寛解期 UC 患者を対象とした長期投与試験において、750~2,250mg/日の用量で、投与 12 ヶ月後の寛解維持率は 73.0% であり、安全性においても特に問題は無いことが確認され（初回承認申請時提出資料、1996 年 4 月承認）、1,500mg/日が中心用量として承認されている。したがって、1,500mg/日について 1 日 1 回投与の 1 日 3 回投与に対する非劣性が示されれば、750mg/日及び 2,250mg/日も同様の結果が得られると考えた。一方、2,250mg/日の 1 日 1 回投与は、1 回量としては活動期 UC 患者における用法・用量を含めても既承認の用量を超える新たな用量となることから、長期投与時の安全性に関する情報を得るべきと考え、第Ⅲ相試験において 2,250mg/日を設定することとした。

上記理由の下、1,500mg/日及び 2,250mg/日の 2 用量を設定した第Ⅲ相試験において、1 日 1 回投与の 1 日 3 回投与に対する非劣性が示され、既承認の用法・用量と同程度の安全性が確認されたことから、寛解期には既承認の用法・用量の上限量以下の用量で 1 日 1 回投与が可能と考えた。

機構は、以下のように考える。

現時点での本剤の寛解期の用量は、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」班による潰瘍性大腸炎治療指針改訂案（平成22年度）（平成22年度分担研究報告書別冊：4-8, 2011）において1,500～2,250mg/日が推奨されていることから、本剤の1日1回投与を検討する上で、1日用量として1,500mg及び2,250mgを選択したことに問題はないと考える。

一方で、第Ⅲ相試験成績から1,500mg/日又は2,250mg/日の用量を服薬していた被験者において1日3回投与群に対する1日1回投与群の非劣性が示されたが、1,500mg/日及び2,250mg/日以外の用量を服薬していた被験者については検討されていない。また、海外における寛解期の1日1回の用量は2,000mg又は1,500～2,000mgであり、1,500mg未満の1日1回投与を承認している国及び地域はない。しかしながら、既承認の本剤の用法・用量は1,500mg/日を中心とし患者の症状に応じて適宜増減する設定とされており、医療現場では1,500mg/日及び2,250mg/日以外の用量が用いられる場合もあること、現時点で1,500mg/日だけでなく、寛解期の最高用量である2,250mg/日においても、1日3回投与と比較して1日1回投与の安全性に大きな懸念はないこと（「(3) 安全性について」の項参照）を考慮すると、寛解期における1日1回投与の用量を1,500mg及び2,250mgのみに制限する必要はないと考えるが、既承認の用量の範囲内における1日1回投与とすることが適切と考える。

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。

(6) 小児について

機構は、小児に対する本剤の1日1回投与の開発予定について説明を求めたところ、申請者は、以下のように説明した。

現時点で小児に対する1日1回投与の用法が承認されている国及び地域はない。また、海外においても小児患者数は少ないため比較臨床試験の実施が困難であり、現時点で小児に対する1日1回投与の用法は開発されていない。本邦でも小児患者は非常に少ないが、小児患者は通学や校外活動の影響により保護者による服薬管理が及ばず、服薬アドヒアランスが低下するといわれており、

機構は、本剤は小児用法・用量として1日3回投与が設定されており、

(7) 製造販売後調査等について

申請者は、製造販売後調査の実施の有無に関して、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験成績から、既承認の1回量を超える新たな用量である2,250mg/日の1日1回投与例においても、既承認の用法・用量における本剤の安全性プロファイルに比べて新たに注意すべき事象は認められていないことから、1日1回投与に関して新たな製造販売後調査を実施す

る必要性は低いと考える。今後も自発報告、文献調査により副作用情報を収集し、それらの情報を踏まえて製造販売後調査等の必要性について検討していく予定である。

機構は、申請者の説明を了承した。

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

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を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて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。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

薬事法の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（5.3.5-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の医療機関において、被験者の意思に影響を与える情報を被験者に提供していなかった事例が認められた。以上の改善すべき事項は認められたものの、機構は、全体としては治験が GCP に従って行われ、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと判断した。

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、寛解期 UC 患者における 1 日 1 回投与に関する本剤の有効性は示され、安全性は許容可能と考える。また、機構は有効性、安全性及び用法・用量について、専門協議での議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、1 日 1 回の用法を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 7 月 10 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ペンタサ錠 250mg、同錠 500mg
[一 般 名]	メサラジン
[申 請 者 名]	杏林製薬株式会社
[申請年月日]	平成 23 年 11 月 25 日

II. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。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、「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」（平成 20 年 12 月 25 日付 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

(1) 有効性について

寛解期の潰瘍性大腸炎（ulcerative colitis、以下、「UC」）患者を対象とした第Ⅲ相試験において、主要評価項目「投与 52 週後の寛解維持の有無」の主要な解析である「寛解維持率（投与 52 週後又は中止時までには再燃しなかった被験者の割合）」について、1 日 1 回投与群と 1 日 3 回投与群の群間差の 95%信頼区間の下限值が事前に設定された非劣性限界値-10.0%を上回り、1 日 3 回投与群に対する 1 日 1 回投与群の非劣性が検証されたことから、本剤 1 日 1 回投与の寛解維持効果は示されたと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持され、その他に以下のような意見も出された。

- ・試験開始後に主要評価項目の寛解維持率の規定を変更したことは好ましくないと考えるが、変更前後の規定における寛解維持率は同様の傾向を示し結果的に有効性の結論に影響を及ぼしていないことから大きな問題はないと考える。

(2) 安全性について

寛解期 UC 患者に対する 1 日 1 回投与時の本剤の安全性について、第Ⅲ相試験成績から既承認の用法である 1 日 3 回投与と比較して 1 日 1 回投与で発現が著しく増加する事象及び特異的な重篤な事象の発現等は確認されなかったことから、既承認の用法に比べ新たな問題が生じる可能性は低いと考えた。したがって、1 日 1 回投与を設定する上で、現行の添付文書における注意喚起に加えて、現時点で新たな注意喚起を行う必要はないと考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(3) 用法・用量について

第Ⅲ相試験において、1,500mg/日又は2,250mg/日の用量を服薬していた被験者において1日3回投与群に対する1日1回投与群の非劣性が示されたが(表3)、1,500mg/日及び2,250mg/日以外の用量を服薬した被験者については検討されていない。また、海外における寛解期での1日1回の用量は2,000mg又は1,500~2,000mgであり、1,500mg/日未満の1日1回投与を承認している国及び地域はない。しかし、既承認の本剤の用法・用量は1,500mg/日を中心とし患者の症状に応じて適宜増減するよう設定されており、医療現場では1,500mg/日及び2,250mg/日以外の用量が用いられる場合もあること、現時点で1,500mg/日だけでなく、寛解期の最高用量である2,250mg/日においても、1日3回投与と比較して1日1回投与の安全性に大きな懸念はないこと(審査報告(1) <審査の概略> 「(3) 安全性について」の項参照)を考慮すると、寛解期における1日1回投与の用量を1,500mg及び2,250mgのみに制限する必要はないと考えるが、既承認の用量の範囲内における1日1回投与とすることが適切と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

以上を踏まえ、本剤の【用法・用量】を以下のように設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、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が、寛解期には、必要に応じて1日1回の投与とすることができる。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。

(本申請に係る部分のみ抜粋、下線部追加)

Ⅲ. 審査報告(1)の訂正事項

審査報告(1)の下記の点について、以下のとおり訂正するが、本訂正後も審査報告(1)の結論に影響がないことを確認した。

頁	行	改訂前	改訂後
4	29	サラゾスルファピリジン経口剤4,450mg/日以下を	サラゾスルファピリジン経口剤 <u>4,500mg/日以下を</u> (下線部修正)

Ⅳ. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を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が、寛解期には、必要に応じて1日1回の投与とすることができる。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)