

審査報告書

平成 25 年 2 月 19 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]	ペンタサ坐剤 1g
[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 24 年 8 月 28 日
[剤形・含量]	1 個中にメサラジンを 1,000mg 含有する坐剤
[申請区分]	医療用医薬品 (5) 新剤型医薬品
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 25 年 2 月 19 日

[販 売 名] ペンタサ坐剤 1g
[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 24 年 8 月 28 日
[審査結果]

提出された資料から、潰瘍性大腸炎（重症を除く）を有する患者に対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）

[用法・用量] 通常、成人には 1 日 1 個（メサラジンとして 1g）を、直腸内に挿入する。

審査報告 (1)

平成 24 年 12 月 26 日

I. 申請品目

[販 売 名]	ペンタサ坐剤 1g
[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 24 年 8 月 28 日
[剤形・含量]	1 個中にメサラジンを 1,000mg 含有する坐剤
[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]	通常、成人には 1 日 1 個（メサラジンとして 1g）を、直腸内投与する。

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（以下、「UC」）は主として大腸、特に直腸にびらんや潰瘍を形成する原因不明の難治性炎症性腸疾患であり、薬物治療の一つとして、経口及び局所アミノサリチル酸製剤が広く用いられている。ペンタサはメサラジンを含有する製剤として、錠剤、顆粒剤、注腸剤及び坐剤が世界各国で承認されており、本邦においても、錠剤及び注腸剤がそれぞれ 1996 年 4 月及び 2002 年 10 月に承認されている。

メサラジンを含有する局所製剤（注腸剤及び坐剤）は、欧米の治療ガイドライン（J Crohns Colitis 2: 24-62, 2008、Am J Gastroenterol 105: 501-523, 2010）において、直腸炎型のみならず左側大腸炎型及び全大腸炎型の UC に対して経口メサラジン製剤との併用が推奨されている。坐剤は軽症から中等症の UC の標準的な局所療法とされ、特に直腸炎型の UC に対する寛解導入療法及び寛解維持療法の重要な薬剤に位置付けられているが、本邦ではメサラジンを含有する坐剤は承認されていない。また、メサラジン注腸剤は一部の患者には扱いにくく、投与しにくい場合があることから、直腸部の炎症に適用する坐剤が求められていた。このような状況から、2008 年 3 月にペンタサ坐剤（以下、「本剤」）の承認に関する要望書が財団法人 日本消化器病学会より社団法人 日本医師会・疑義解釈委員会宛に提出された。同年に厚生労働省からの要望を受けた申請者は、本剤を新たな治療の選択肢として提供する意義はあると考え、本剤の開発に至った。

なお、本剤は海外では 1991 年にデンマークにおいて承認され、2012 年 11 月現在、世界 91 カ国で承認されている。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

1) 特性

原薬であるメサラジンは、既承認のペンタサ錠 250mg、同錠 500mg 及び同注腸 1g に使用されているものと同一である。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1個中に原薬であるメサラジンを1,000mg含有する白色～淡黄褐色で表面が斑点状の楕円形の坐剤である。製剤には、ポビドン、マクロゴール6000EP、ステアリン酸マグネシウム及びタルクが添加剤として含まれる [] ように、 [] としてマクロゴール6000EPが選択された。また、 [] となるように、 [] 製造方法が選択された。

2) 製造方法

製剤の製造工程は、 [] 及び包装からなり、 [] が重要工程とされている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状（外観）、確認試験（紫外可視吸光度測定法、赤外吸収スペクトル測定法）、純度試験（類縁物質）（液体クロマトグラフィー（以下、「HPLC」））、製剤均一性（ [] ）、微生物限度、放出性及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表1のとおりである。光安定性試験の結果、製剤は無包装状態では光の影響を受けることが判明したが、アルミラミネート包装では、光に安定であった。

<表1 製剤の安定性試験>

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産	25℃	60%RH	アルミラミネート袋/紙箱	18ヵ月
加速試験	3ロット	40℃	75%RH		6ヵ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成15年6月3日 医薬審発第0603004号）に基づき、アルミラミネートで個々にストリップ包装し、室温保存するとき暫定的に30ヵ月と設定された。なお、長期保存試験は [] ヵ月まで継続予定である。

<審査の概略>

機構は、提出された資料及び以下の検討から、製剤の品質は適切に管理されていると判断した。

(1) 新添加剤について

製剤に使用されているマクロゴール 6000EP は、経直腸投与での使用経験がないため、新添加剤に該当する。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料から、マクロゴール 6000EP の規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと判断した。

2) 安全性について

機構は、提出された毒性試験成績を基に安全性について検討し、本製剤中の使用量で特段の問題はないものと判断した。

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の概要

生物薬剤学試験に関する新たな資料は提出されていない。なお、「(ii) 臨床薬理試験成績の概要」の項に示した第 I 相臨床薬理試験 (PSSP-Z101) において検討されたメサラジンの未変化体及びメサラジンの主代謝物であるアセチル 5-アミノサリチル酸 (以下、「アセチル体」) の血漿中並びに尿中濃度の測定は、高速液体クロマトグラフィー-蛍光検出法により測定された。未変化体及びアセチル体の定量下限値は、血漿中濃度はいずれも 10ng/mL、尿中濃度はそれぞれ 2µg/mL 及び 5µg/mL であった。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 第 I 相臨床薬理試験 (5.3.3.1-1 : 試験番号 PSSP-Z101 <20■年■月~20■年■月>)

20 歳以上 25 歳以下の健康成人男性 (目標症例数 6 例) を対象に、本剤の単独投与時及びメサラジン経口剤との併用投与時の薬物動態及び安全性を検討する目的で、非盲検無作為化 2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、絶食下において、本剤 1 個 (メサラジンとして 1,000mg) を単回直腸内投与又は本剤 1 個 (メサラジンとして 1,000mg) とペンタサ錠 2,000mg をそれぞれ直腸内及び経口で単回併用投与することとされ、各投与期の間には 7 日間の休薬期間が設定された。

総投与症例 6 例全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は認められなかった。

薬物動態について、未変化体及びアセチル体の血漿中薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。また、未変化体及びアセチル体の投与 24 時間後までの投与量に対する累積尿中排泄率 (平均値±標準偏差) は、単独投与期及び併用投与期の順に、未変化体で 0.1±0.2 及び 2.0±1.7%、アセチル体で 14.0±11.5 及び 15.7±4.5% であった。

<表 2 未変化体及びアセチル体の血漿中薬物動態パラメータ>

	投与期	C _{max} (ng/mL)	AUC _{0-t} ^{a)} (ng·h/mL)	t _{max} ^{b)} (h)	t _{1/2} (h)
未変化体	単独投与期	420±242	5,410±4,780	8.00 [3.00, 12.0] ^{c)}	1.70 ^{d)}
	併用投与期	3,660±1,350	20,700±6,940	2.00 [1.00, 6.00]	4.05±1.61 ^{c)}
アセチル体	単独投与期	856±497	12,500±10,800	6.00 [1.00, 24.0]	3.96±2.21 ^{e)}
	併用投与期	4,400±1,280	42,900±9,430	2.50 [1.50, 6.00]	6.91±2.54 ^{c)}

平均値±標準偏差、n=6

a) 投与 24 時間後までの定量可能な濃度が検出された最終時間までの AUC

b) 中央値 [最小値, 最大値]、c) n=5、d) n=1、e) n=3

<審査の概略>

(1) 本剤投与時の薬物動態について

申請者は本剤の薬物動態について、以下のように説明している。

本剤 1 個を単回直腸内投与時、及び同用量のペンタサ錠 1,000mg を単回経口投与時の健康成人における血漿中薬物動態パラメータ及び累積尿中排泄率は表 3 のとおりであった。本剤投与時では錠剤投与時と比較して未変化体及びアセチル体の C_{max} 及び累積尿中排泄率は低値を示し、AUC は同程度又は低値を示した。したがって、本剤 1 個を単回投与時の全身曝露量は、同一用量のペンタサ錠単回投与時の全身曝露量を少なくとも上回らないことが示唆されたと考える。

<表 3 本剤直腸内投与時及びペンタサ錠経口投与時の未変化体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 (単回投与) >

	試験番号 ^{a)}	投与製剤	メサラジン としての投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng·h/mL)	累積尿中排泄率 (%)
未変化体	PSSP-Z101	本剤	1,000mg	420±242	5,410±4,780 ^{e)}	0.1±0.2 ^{g)}
	BT12			1,053.3±492.7	4,146.8±1,294.5 ^{d)}	0.2±0.3 ^{h)}
	BT19	ペンタサ錠		2,457.0±2,028.3	8,581.5±2,663.4 ^{e)}	1.3±1.2 ⁱ⁾
	BT13 ^{b)}			5,936.6±3,202.8	15,903.8±4,223.1 ^{f)}	5.8±2.9 ^{g)}
	BT18			1,908.2±544.9	4,447.7±1,403.2 ^{f)}	0.8±0.5 ^{g)}
アセチル体	PSSP-Z101	本剤	1,000mg	856±497	12,500±10,800 ^{e)}	14.0±11.5 ^{g)}
	BT12			2,020.5±619.6	17,399.44±3,388.6 ^{d)}	20.9±7.3 ^{h)}
	BT19	ペンタサ錠		3,081.0±1,253.7	30,760.8±4,975.9 ^{e)}	34.4±7.1 ⁱ⁾
	BT13 ^{b)}			6,800.2±2,376.2	31,252.7±9,116.1 ^{f)}	36.3±4.5 ^{g)}
	BT18			2,687.3±608.0	13,793.3±3,045.2 ^{f)}	19.4±2.3 ^{g)}

平均値±標準偏差、n=6

a) BT12 試験、BT19 試験、BT13 試験及び BT18 試験の試験計画等の詳細については、「平成 20 年 11 月 13 日 ペンタサ錠 250、同錠 500 の審査報告書」参照

b) n=5、c) 投与後 24 時間までの定量可能な濃度が検出された最終時間までの AUC

d) AUC₀₋₇₂、e) AUC₀₋₄₈、f) AUC₀₋₂₄、g) 投与 24 時間後までの累積尿中排泄率

h) 投与 72 時間後までの累積尿中排泄率、i) 投与 48 時間後までの累積尿中排泄率

また、本剤 1 個とペンタサ錠 2,000mg を単回併用投与時、及びペンタサ錠 2,000mg 単独で単回投与時の健康成人における血漿中薬物動態パラメータ及び累積尿中排泄率は表 4 のとおりであった。メサラジンとしての投与量は異なるものの、ペンタサ錠の単独投与時と本剤との併用投与時で未変化体及びアセチル体の C_{max}、AUC、累積尿中排泄率は同程度であった。したがって、ペンタサ錠に本剤 1 個が併用投与された場合の全身曝露量は経口剤単独投与時と大きく変わらないことが示唆されたと考える。

＜表 4 本剤とペンタサ錠併用投与時及びペンタサ錠単独投与時の未変化体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（単回投与）＞

	試験番号 ^{a)}	投与製剤・投与量	メサラジン としての投与量	C _{max} (ng/mL)	AUC (ng・h/mL)	累積尿中排泄率 (%)
未変化体	PSSP-Z101	本剤 1 個+ペンタサ錠 2,000mg	3,000mg	3,660±1,350	20,700±6,940 ^{b)}	2.0±1.7 ^{d)}
	BT12	ペンタサ錠 2,000mg	2,000mg	3,567.0±1,662.3	15,786.7±7,610.0 ^{c)}	1.8±1.7 ^{e)}
	BT17			7,189.5±5,093.1	23,065.7±12,961.4 ^{b)}	3.3±3.1 ^{d)}
アセチル体	PSSP-Z101	本剤 1 個+ペンタサ錠 2,000mg	3,000mg	4,400±1,280	42,900±9,430 ^{b)}	15.7±4.5 ^{d)}
	BT12	ペンタサ錠 2,000mg	2,000mg	4,582.5±1,180.3	40,138.6±10,439.2 ^{c)}	24.1±6.6 ^{e)}
	BT17			7,676.0±4,671.4	44,063.7±18,400.0 ^{b)}	17.8±7.8 ^{d)}

平均値±標準偏差、n=6

a) BT12 試験及び BT17 試験の試験計画等の詳細については、「平成 20 年 11 月 13 日 ペンタサ錠 250、同錠 500 の審査報告書」参照

b) AUC₀₋₂₄、c) AUC₀₋₇₂、d) 投与 24 時間後までの累積尿中排泄率、e) 投与 72 時間後までの累積尿中排泄率

機構は、以下のように考える。

申請者が説明している本剤投与時とペンタサ錠投与時との薬物動態の比較、並びに本剤及びペンタサ錠併用投与時とペンタサ錠単独投与時との薬物動態の比較については、いずれも同一の試験内で検討した成績ではないことに留意する必要がある。しかしながら、提示された各試験成績から、本剤単回投与時の全身曝露量は同一用量のペンタサ錠単回投与時と比べて大きく上回る可能性は低いこと、ペンタサ錠単独投与時に比べて同一用量のペンタサ錠に本剤を併用して投与した際に、全身曝露量が大きく増加する傾向は認められないことは唆されたと考えられるため、ペンタサ錠と本剤を併用した場合に、薬物動態学的観点から全身曝露量の増大に伴う安全性上の懸念は少ないものとする。

(iii) 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（PSSP-Z301）の成績が評価資料として提出された。

(1) 第Ⅲ相試験（5.3.5.1-1：試験番号 PSSP-Z301 <20 年 月～20 年 月>）

15 歳以上 74 歳以下で、直腸部に炎症を有する軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎（以下、「UC」）患者¹（目標症例数 100 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比較試験が国内 50 施設で実施された。

用法・用量は、本剤 1 個（メサラジンとして 1,000mg）又はプラセボ 1 個を 1 日 1 回就寝前²に 4 週間直腸内投与することとされた。

無作為割付けされた 129 例全例（プラセボ群 64 例及び本剤群 65 例）に治験薬が投与され、全例が安全性解析対象集団及び Full Analysis Set（以下、「FAS」）とされ、FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。

有効性について、主要評価項目とされた治験責任医師等による判定（以下、「施設判定」）

¹ Ulcerative Colitis-Disease Activity Index スコア（UC-DAI スコア）が 4 以上 8 以下かつ直腸部の粘膜所見スコアが 2 以上。直腸部以外の粘膜所見スコアが 2 以上の場合は除外。なお、本試験における UC-DAI スコアとは排便回数、血便、直腸部の粘膜所見（内視鏡検査）及び医師の全般的評価の 4 項目を 0～3 の 4 段階で評価した合計スコア（0～12）。

² 就寝前の投与が困難な場合には、各被験者の生活パターンに合わせて投与することも許容されたが、可能な限り毎日同じタイミングで投与することとされた。

に基づく「粘膜所見スコア」における主たる解析である「内視鏡的寛解導入率³」は、表 5 のとおりであり、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された。

<表5 施設判定による内視鏡的寛解導入率 (FAS) >

投与群	例数	内視鏡的寛解導入率	群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{a)}
プラセボ群	64	29.7% (19例)	51.9%	< 0.001
本剤群	65	81.5% (53例)	[37.2%, 66.5%]	

a) χ^2 検定、有意水準両側5%

安全性について、有害事象はプラセボ群 17.2% (11/64 例) 及び本剤群 15.4% (10/65 例) に認められ、いずれかの群で 2.0%以上に認められた有害事象は「鼻咽頭炎」のみで、プラセボ群 6.3% (4/64 例) 及び本剤群 7.7% (5/65 例) であった。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」) はプラセボ群 4.7% (3/64 例: 「腹部不快感・筋力低下」、「適用部位疼痛」及び「腹部膨満」各 1 例) 及び本剤群 1.5% (1/65 例: 「適用部位疼痛」1 例) に認められた。

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。治験薬の投与中止となった有害事象はプラセボ群の 3 例 (「腹部不快感・筋力低下」、「適用部位疼痛」及び「肺炎」各 1 例) であった。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、第Ⅲ相試験について、以下の 1) ~5) の検討及び確認を行った結果、UC の直腸部の活動性病変に対する本剤の有効性は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) 内視鏡的寛解導入率について

申請者は、第Ⅲ相試験の主要評価項目を「粘膜所見スコア」とし、主たる解析を「内視鏡的寛解導入率」とした理由について、以下のように説明している。

直腸部の粘膜所見に関しては内視鏡による観察が容易であることから、粘膜所見スコアは UC の直腸部における薬効評価に最適な指標と考える。また、粘膜所見スコアは本剤の海外臨床試験 (Gastroenterol Clin Biol. 16: 782-786, 1992、Am J Gastroenterol. 95: 166-170, 2000) における主要評価項目であったことから採用した。なお、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、粘膜スコア 0 だけでなく 1 も「内視鏡的寛解」と定義することとした。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相試験の対象は、直腸部の粘膜所見スコアが 2 以上、かつ直腸部以外の大腸の粘膜所見スコアは 1 以下と、直腸部に一定以上の活動性病変がある患者とされたこと及び本剤は直腸粘膜に対する効果を期待した局所製剤であることを踏まえると、主要評価項目を内視鏡による直腸部の粘膜所見スコアとしたことは妥当と考える。また、「内視鏡的寛解」の定義に

³ 直腸部の粘膜所見スコアが投与 4 週後 (又は中止時) に 0 (正常又は非活動性所見) 又は 1 (軽症「発赤、血管透見像の減少、軽度脆弱」) になった被験者の割合。なお、FAS における内視鏡的寛解導入率の算出では、投与 4 週後 (又は中止時) の粘膜所見スコアが欠測の場合は、非寛解例として取り扱った。

ついて、粘膜所見スコア 1 には、0 とは異なり軽度の活動性病変も含まれるものの、第Ⅲ相試験の対象は直腸部の粘膜所見スコアが 2 以上の患者とされていたことから、スコアが 0 又は 1 に改善した場合を有効としたことは許容できると考える。

また、主要評価項目は施設判定による評価とされたが、判定の信頼性を確認するために実施された、中央判定委員会による評価（以下、「中央判定」）は表 6 のとおりであった。中央判定の結果では、施設判定に比べ特にプラセボ群の値が高く、本剤群とプラセボ群の群間差は減少していたことから、機構は、プラセボ群の結果が施設判定と中央判定で異なる傾向となった理由について、申請者に説明を求めた。

＜表6 施設判定及び中央判定による内視鏡的寛解導入率＞

	投与群	例数	内視鏡的寛解導入率	群間差 [95%信頼区間]	p 値 ^{b)}
施設判定 (FAS)	プラセボ群	64	29.7% (19 例)	51.9% [37.2%, 66.5%]	< 0.001
	本剤群	65	81.5% (53 例)		
中央判定 (FAS)	プラセボ群	61 ^{a)}	59.0% (36 例)	31.6% [17.3%, 45.9%]	< 0.001
	本剤群	64 ^{a)}	90.6% (58 例)		

a) 投与4週後（又は中止時）の内視鏡検査未実施例は除外された

b) χ^2 検定、有意水準両側5%

申請者は、以下のように回答した。

中央判定用の内視鏡画像は電子データでの提出を要請したが、一部の実施施設においては、内視鏡機器の種類により印刷写真での提出となった。また、直腸部のみの観察であったため内視鏡施行前に腸管洗浄せず浣腸のみを実施した症例や、水で洗浄しただけの症例もあった。施設判定では内視鏡実施医が動的な画面を観察しているため、腸管内に排泄物が若干残った状態でも粘膜所見（びらん、潰瘍等や色調の変化等）を正確に把握することが可能であった。一方、中央判定では実施施設より提出された 4 枚の静止画像を用いたが、印刷写真の粘膜の色調等が実際の画像とは異なる、粘液や便が付着した画像も含まれていた等により、びらんだけでなく、潰瘍ですら不明確な場合があった。

「内視鏡的寛解」は粘膜所見スコア 0 又は 1 と定義されており、「びらん」がスコア 1 と 2 を区別するポイント⁴であったが、静止画像からは「びらん」等の判断が難しい症例も一部あり、スコア 1 と 2 を区別する所見の一部が中央判定では確認できなかったと考えられた。施設判定によるスコアが 2 の症例数は本剤群よりもプラセボ群の方が多く（表 7）、「びらん」等の判断が困難なためプラセボ群で施設判定と中央判定に違いが生じたものと考えられる。

機構は、以下のように考える。

静止画像のみから判断する中央判定の評価は、施設判定に比べ情報量が限定されていることは理解できる。ただし、施設判定の結果の頑健性を確認するという、中央判定の目的を考慮すると、事前に提出画像の質について確認し、「びらん」等のスコア判定に影響する所見

⁴ スコア 1（軽症「発赤、血管透見像の減少、軽度脆弱」）、スコア 2（中等症「著明に発赤、血管透見像の消失、脆弱、びらん」）

について適切な評価が可能かを検討すべきであったと考える。

一方で、第Ⅲ相試験では主要評価項目である施設判定による「内視鏡的寛解導入率」において本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されたこと、及び中央判定でも本剤群とプラセボ群の間に統計学的な有意差が認められたこと（表 6）から、本剤の有効性は示されたと考える。

2) 粘膜所見スコアについて

施設判定及び中央判定による投与 4 週後（又は中止時）の各粘膜所見スコアの患者割合は、表 7 のとおりであった。施設判定に比べ中央判定ではプラセボ群のスコア 1 の割合が高かったが、本剤群のスコア 0 とスコア 1 の患者の割合は両判定で同様であった。

＜表7 投与4週後（又は中止時）の粘膜所見スコアの集計（FAS）＞

投与 4 週後 （又は中止時）の 粘膜所見スコア	施設判定		中央判定	
	プラセボ群 (64 例)	本剤群 (65 例)	プラセボ群 (61 例 ^{a)})	本剤群 (64 例 ^{a)})
0	3.1% (2 例)	29.2% (19 例)	4.9% (3 例)	32.8% (21 例)
1	26.6% (17 例)	52.3% (34 例)	54.1% (33 例)	57.8% (37 例)
2	60.9% (39 例)	15.4% (10 例)	41.0% (25 例)	9.4% (6 例)
3	6.3% (4 例 ^{b)})	3.1% (2 例 ^{b)})	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)
欠測	3.1% (2 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)	0.0% (0 例)

a) 投与4週後（又は中止時）の内視鏡検査未実施例は除外された

b) 臨床症状の著しい悪化等により、内視鏡検査を実施せず、スコア3と判定された症例各群1例を含む

3) Ulcerative Colitis-Disease Activity Index スコア及び各サブスコアの変化量について

施設判定による投与 4 週後（又は中止時）の Ulcerative Colitis-Disease Activity Index スコア（以下、「UC-DAI スコア」）及び各サブスコアの変化量は表 8 のとおりであった。機構は、UC-DAI スコアの合計スコア及び各サブスコアについて、いずれも本剤群はプラセボ群に比べて減少傾向が大きいことを確認した。

＜表 8 投与 4 週後（又は中止時）の UC-DAI スコア及び各サブスコアの変化量（FAS）＞

評価項目	投与群	例数	治験薬 投与開始日	投与 4 週後 （又は中止時）	スコア変化量	
			平均値±標準偏差	平均値 ±標準偏差	最小二乗平均値の群間差 ^{b)} [95%信頼区間]	
UC-DAI スコア	プラセボ群	62 ^{a)}	5.6±1.3	4.7±2.5	-0.9±2.3	-2.6
	本剤群	65	5.9±1.4	2.3±2.1	-3.6±2.2	[-3.3, -1.8]
排便回数スコア	プラセボ群	64	0.8±0.8	0.6±0.7	-0.1±0.7	-0.2
	本剤群	65	1.1±0.9	0.6±0.8	-0.5±0.9	[-0.4, 0.0]
血便スコア	プラセボ群	64	1.6±0.7	1.2±1.0	-0.3±1.1	-0.9
	本剤群	65	1.6±0.8	0.3±0.6	-1.3±0.9	[-1.2, -0.7]
粘膜所見スコア （直腸部）	プラセボ群	62 ^{a)}	2.0±0.2	1.7±0.6	-0.3±0.6	-0.8
	本剤群	65	2.1±0.2	0.9±0.8	-1.1±0.8	[-1.1, -0.6]
医師の全般的評価 スコア	プラセボ群	64	1.2±0.4	1.1±0.7	-0.1±0.6	-0.6
	本剤群	65	1.2±0.5	0.6±0.6	-0.7±0.7	[-0.8, -0.3]

a) 投与4週後（又は中止時）の粘膜所見スコアの欠測例は除外された

b) 投与群を固定効果、治験薬投与開始日の当該評価項目のスコアを共変量とする共分散分析

⁵ 原疾患の悪化による中止において、被験者の症状の悪化が著しく内視鏡検査の実施は不適切と判断した場合、又は中止後直ちに寛解導入療法を開始すべきと判断した場合に限り、検査を実施せずに粘膜所見スコアを3としてもよいこととされた

4) 臨床的寛解導入率について

施設判定による投与4週後（又は中止時）の臨床的寛解導入率⁶は表9のとおりであり、本剤群はプラセボ群に比べて高かった。

<表9 投与4週後（又は中止時）の臨床的寛解導入率（FAS）>

投与群	例数	臨床的寛解導入率	群間差 [95%信頼区間]
プラセボ群	64	17.2% (11例)	45.9% [31.0%, 60.8%]
本剤群	65	63.1% (41例)	

5) 部分集団における検討

① 病変範囲

本剤は、その剤形から直腸部の炎症に対してのみ効果があると考えられるが、病変範囲が直腸炎型とそれ以外に分けた場合の施設判定による「内視鏡的寛解導入率」は表10のとおりであった。病変範囲によらず、施設判定による「内視鏡的寛解導入率」は本剤群の方がプラセボ群に比べ高かった。

<表10 病変範囲別の施設判定による内視鏡的寛解導入率（FAS）>

病変範囲	投与群	例数	内視鏡的寛解導入率	群間差 [95%信頼区間]
直腸炎型	プラセボ群	36	36.1% (13例)	47.7% [28.0%, 67.4%]
	本剤群	37	83.8% (31例)	
直腸炎型以外 ^{a)}	プラセボ群	28	21.4% (6例)	57.1% [35.6%, 78.6%]
	本剤群	28	78.6% (22例)	

a) 全大腸炎型、左側大腸炎型及び遠位大腸炎型

② アミノサリチル酸経口剤の併用の有無

アミノサリチル酸経口剤⁷については、治験薬投与開始日4週間以上前より投与開始日まで同一用法・用量にて継続投与されている場合は、治験期間中用法・用量を変更しなければ継続可能とされていた。アミノサリチル酸経口剤の併用の有無別の施設判定による「内視鏡的寛解導入率」は、表11のとおりであった。アミノサリチル酸経口剤の併用の有無によらず、施設判定による「内視鏡的寛解導入率」は本剤群の方がプラセボ群に比べ高かった。

<表11 アミノサリチル酸経口剤の併用の有無別の施設判定による内視鏡的寛解導入率（FAS）>

アミノサリチル酸経口剤の併用	投与群	例数	内視鏡的寛解導入率	群間差 [95%信頼区間]
有	プラセボ群	44	29.5% (13例)	50.0% [32.0%, 68.0%]
	本剤群	44	79.5% (35例)	
無	プラセボ群	20	30.0% (6例)	55.7% [30.7%, 80.8%]
	本剤群	21	85.7% (18例)	

(2) 安全性について

機構は、以下の1)及び2)について検討及び確認を行った結果、プラセボ群に比べて本剤群で発現が増加する事象はなく、特異的な事象の発現も確認されなかったことから、現時点ではペンタサ注腸1gに準じた注意喚起を行うことで特段の問題はないと考えるが、本剤の安全

⁶ UC-DAIスコアが2以下かつ血便スコアが0となった被験者の割合。なお、FASにおける臨床的寛解導入率の算出では、投与4週後（又は中止時）の粘膜所見スコアが欠測の場合は、非寛解例として取り扱った。

⁷ メサラジン経口剤及びサラゾスルファピリジン経口剤

性については専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 第Ⅲ相試験の有害事象について

第Ⅲ相試験の有害事象の発現状況は本剤群とプラセボ群で大きな差は認められず、本剤群に認められた有害事象はいずれも軽度であり、特段の問題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）。なお、アミノサリチル酸経口剤の併用の有無別のプラセボ群及び本剤群の有害事象の発現率は、併用例で 15.9% (7/44 例) 及び 13.6% (6/44 例)、非併用例で 20.0% (4/20 例) 及び 19.0% (4/21 例) であり、アミノサリチル酸経口剤との併用時でも有害事象の発現率の増加傾向は認められなかった。

2) ペンタサ注腸の安全性について

機構は、同一成分の注腸製剤で使用実績があり、既に再審査が終了⁸しているペンタサ注腸 1g の安全性情報について、再審査期間終了後に新たな安全性上の問題等が発生していないか説明するよう求めたところ、申請者は以下のように回答した。

ペンタサ注腸 1g の再審査期間終了翌日(2008 年 10 月 8 日)から 2012 年 9 月 28 日までに、自発報告で 24 例 37 件の重篤な副作用が報告された。複数報告されたのは、「発熱」5 件、「好酸球性肺炎（慢性好酸球性肺炎 1 件を含む）」4 件、「間質性肺疾患」、「心膜炎」、「尿細管間質性腎炎」、「肝障害」、「頭痛」及び「頸部痛」各 2 件であった。また、当該期間中に収集した未知の副作用は 7 例 10 件で、複数報告されたのは「頸部痛」2 件であった。ペンタサ注腸 1g の承認時から 2012 年 9 月 28 日までに収集した副作用のうち、現時点で複数報告された未知の副作用は、「肛門周囲痛」、「頸部痛」、「背部痛」、「咳嗽」及び「水疱性皮膚炎（水疱 1 件を含む）」各 2 件であった。

以上より、ペンタサ注腸 1g については、未知の副作用の集積件数が少ないことから、現時点において新たな安全性上の問題点は発生していないと判断している。

機構は、現時点において、ペンタサ注腸 1g で再審査期間終了後に認められた副作用のうち、本剤で新たに注意喚起すべき副作用がないことを確認した。

(3) 効能・効果について

本剤は海外では「潰瘍性直腸炎」又は「潰瘍性大腸炎（直腸炎型）」を効能・効果として承認されている。機構は、本剤の投与対象及び効能・効果について、海外の状況も踏まえて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。

海外では「潰瘍性直腸炎」又は「潰瘍性大腸炎（直腸炎型）」で承認されているが、第Ⅲ相試験立案時に医学専門家に意見を聴取したところ、UC の病変部位は直腸部から口側に広がる場合があること、全大腸炎型患者の活動期に対する治療で炎症が最後まで残るのは直腸部の場

⁸ 平成 21 年 12 月にカテゴリー 1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない）とされている

合が多いこと等の理由から、本剤の適応対象を直腸炎型に限定しないようにすべきとの意見があった。そのため、第Ⅲ相試験は直腸部に主な活動性病変を有する UC 患者であれば、直腸炎型に限定せず対象とすることとした。その結果、軽症から中等症の活動期 UC 患者を対象に実施した第Ⅲ相試験において、本剤の有効性が確認され、安全性にも問題がないことが確認されたことから、同一有効成分かつ同一投与経路であるペンタサ注腸 1g の効能・効果も考慮し、「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」とした。

なお、本剤の寛解維持効果については、海外においてプラセボ対照二重盲検比較試験が実施されている（Gut 42: 195-199, 1998）。しかし、坐剤の特性を考えると本剤は主に活動期の UC 患者に使用されると考えられ、本邦での寛解維持治療に対する本剤の医療ニーズは十分把握されていなかったため、第Ⅲ相試験は活動期の患者のみを対象に実施した。

機構は、以下のように考える。

第Ⅲ相試験において、病変範囲による病型によらず、直腸部に炎症を有する軽症から中等症の活動期 UC 患者を対象に本剤の有効性が示されたこと（「(1) 有効性について」の項参照）、安全性にも特段の問題は認められなかったこと（「(2) 安全性について」の項参照）から、本剤の効能・効果を直腸炎型に限定せず、ペンタサ注腸 1g と同様に「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」とすることは妥当と考える。ただし、第Ⅲ相試験の対象は、直腸部に活動性病変を有する患者であったことから、直腸部に炎症がない患者に対する本剤の有効性は確認されていない。また、本剤を直腸内投与した際に腸内でメサラジンが到達する範囲は直腸部に限局されること（Aliment Pharmacol Ther. 11: 685-691, 1997）も踏まえると、本剤は直腸部に病変を有する患者に対して使用するよう注意喚起すべきと考える。

なお、坐剤の特性から第Ⅲ相試験の対象患者を活動期の患者としたことについて一定の理解はできるが、本剤は、海外臨床試験において寛解維持効果が認められていることを踏まえると、

と考える。

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。

(4) 用法・用量について

申請者は、第Ⅲ相試験において、本剤の用法・用量を 1 日 1 回 1 個（メサラジンとして 1,000mg）と設定した理由は、海外試験（Gastroenterol Clin Biol. 16: 782-786, 1992、Aliment Pharmacol Ther. 11: 335-340, 1997）で本剤の有効性及び安全性が確認され、海外の多くの国の承認用量が本剤 1,000mg の 1 日 1 回投与であるためと説明している。

機構は、海外試験成績及び海外での承認状況を踏まえ第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量を 1 日 1 回 1 個（メサラジンとして 1,000mg）と設定したことは問題ないと考えます。また、第Ⅲ相試験において本剤の有効性及び安全性が示されたことから、本剤の用法・用量は当該試験

に準じ、1日1回1個（メサラジンとして1,000mg）とすることは妥当と考える。

(5) 小児について

機構は、小児に対する本剤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。

既存のアミノサリチル酸局所製剤が小児 UC の治療に使用されている現状（潰瘍性大腸炎・
クローン病診断基準・治療指針 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」班（渡辺班）平成 22 年度分担研究報告書 別冊 平成 23 年
7 月）を考慮すると、本剤も小児 UC の治療において意義のある薬剤であると考え

機構は、小児に対する開発については、

と考える。

(6) 製造販売後調査等について

申請者は、本剤の製造販売後調査に関して、以下のように説明している。

第Ⅲ相試験成績から特段の問題点は認められず、ペンタサ注腸 1g で安全性プロファイルは
明らかにされており、新たに注意すべき事象はないことから、本剤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. 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

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する機構の判断

後日報告。

Ⅳ. 総合評価

提出された資料から、機構は、潰瘍性大腸炎（重症を除く）に対する本剤の有効性は示され、
安全性は許容可能と考える。機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量等について、
専門協議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、本剤を承認して差し支えな
いと考え。

審査報告 (2)

平成 25 年 2 月 19 日

I. 申請品目

[販 売 名] ペンタサ坐剤 1g
[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 24 年 8 月 28 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

機構は、直腸部に一定以上の活動性病変を有する患者が対象とされた第Ⅲ相試験において、主要評価項目である直腸部の粘膜所見スコアを基にした「内視鏡的寛解導入率」について、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証されたこと（表 6）等から、本剤の有効性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た。

(2) 安全性について

機構は、以下の点等から本剤の安全性は許容可能であり、現行のペンタサ注腸 1g に準じた注意喚起を行うことで、特段の問題はないと考えた。

- ・ 第Ⅲ相試験において本剤群でプラセボ群に比べ発現割合が増加する有害事象は認められなかったこと
- ・ 本剤と同一用量のメサラジンを含むペンタサ注腸 1g は再審査が終了しており、再審査期間終了後に新たな安全性上の問題点は認められていないこと

以上の機構の判断は、専門委員から支持された。

(3) 効能・効果について

機構は、本剤は、第Ⅲ相試験で直腸部に一定以上の活動性病変を有する軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者を対象に有効性が示され、安全性にも特段の問題は認められなかったこと等から、本剤の効能・効果を、ペンタサ注腸 1g と同様に「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」とすることは妥当と考えた。ただし、第Ⅲ相試験の対象は、直腸部に活動性病変を有する患者であり、直腸部に炎症がない患者に対する本剤の有効性は確認されていないこと、本剤を直腸内投与し

た際のメサラジンが腸内で到達する範囲は直腸部に限局されること等を踏まえると、本剤は直腸部の炎症性病変に対して使用するよう注意喚起すべきと考えた。

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。

- ・ 直腸部に炎症性病変があれば左側大腸炎型や全大腸炎型にも本剤のみで有効性が十分得られると解釈されないように、S 状結腸より口側の炎症には有効性が期待できない旨を明記すべきと考える。

以上を踏まえ、機構は、本剤の【効能・効果】及び<効能・効果に関連する使用上の注意>の項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。

【効能・効果】

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

直腸部の炎症性病変に対して使用すること。なお、本剤が腸内で到達する範囲は直腸部に限局されるため、S 状結腸より口側の炎症には効果が期待できない（「薬物動態」の項参照）。

(4) 用法・用量について

機構は、海外試験成績及び海外での承認状況を踏まえて本剤の用法・用量を1日1回1個（メサラジンとして1,000mg）と設定された第Ⅲ相試験において、本剤の有効性及び安全性が示されたことから、本剤の【用法・用量】を第Ⅲ相試験に準じ、1日1回1個（メサラジンとして1,000mg）とすることは妥当と考えた。

以上の機構の判断は、専門委員から支持されたため、本剤の【用法・用量】は一部記載整備した上で、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】

通常、成人には1日1個（メサラジンとして1g）を、直腸内に挿入する。

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（5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。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。

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。製剤は毒薬及び劇薬には該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[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1日1個（メサラジンとして1g）を、直腸内に挿入する。