

メサラジン
リアルダ錠 1200 mg

第 2 部（モジュール 2）
CTD の概要（サマリー）

2.5 臨床に関する概括評価

持田製薬株式会社

目次

2.5 臨床に関する概括評価	
2.5.1 製品開発の根拠	7
2.5.1.1 潰瘍性大腸炎の臨床的又は病態生理学的側面	7
2.5.1.2 潰瘍性大腸炎に対する治療の現状	7
2.5.1.2.1 潰瘍性大腸炎治療の概観	7
2.5.1.2.2 既存の経口 5-ASA 製剤	9
2.5.1.2.3 既存の経口 5-ASA 製剤の課題	10
2.5.1.3 本剤開発の科学的背景	11
2.5.1.4 開発の経緯	12
2.5.1.4.1 海外での開発	12
2.5.1.4.2 国内での開発	12
2.5.1.5 臨床試験データパッケージ	16
2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守	16
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価	20
2.5.2.1 製剤開発過程	20
2.5.2.2 生物薬剤学に関連する試験の概要	20
2.5.2.3 5-ASA の薬物動態と溶出速度の相関	21
2.5.2.4 本剤の崩壊時間および崩壊部位	22
2.5.2.5 食事の影響	23
2.5.2.6 生物薬剤学のまとめ	25
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価	27
2.5.3.1 臨床薬理評価を実施した試験の概観	27
2.5.3.2 血漿中薬物濃度	28
2.5.3.2.1 単回経口投与	28
2.5.3.2.2 反復経口投与	30
2.5.3.2.3 本剤の血漿中薬物濃度に対する年齢の影響	32
2.5.3.2.4 本剤の血漿中薬物濃度に対する性別の影響	33
2.5.3.2.5 国内市販 5-ASA 製剤の曝露量との比較	33
2.5.3.3 大腸粘膜中薬物濃度	34
2.5.3.4 薬物相互作用	36
2.5.3.5 本剤の薬物動態のまとめ	36
2.5.4 有効性の概括評価	38
2.5.4.1 有効性を評価した試験	38
2.5.4.2 試験デザインの概略	40
2.5.4.2.1 方法	40

2.5.4.2.2	対象集団	40
2.5.4.2.3	用法・用量	41
2.5.4.2.4	有効性評価方法	42
2.5.4.2.5	投与期間	43
2.5.4.2.6	解析方法	43
2.5.4.3	対象となった患者集団の特性	45
2.5.4.4	有効性の評価結果	46
2.5.4.4.1	活動期における有効性	46
2.5.4.4.1.1	国内臨床試験の成績	46
2.5.4.4.1.1.1	活動期 U33 試験	46
2.5.4.4.1.1.2	活動期 U31 試験	49
2.5.4.4.1.1.3	主要な解析に影響を与えた被験者背景の検討	52
2.5.4.4.1.1.4	部分集団における有効性	53
2.5.4.4.1.2	海外臨床試験の成績	55
2.5.4.4.2	寛解期における有効性	56
2.5.4.4.2.1	国内臨床試験の成績	56
2.5.4.4.2.1.1	主要評価項目：血便	56
2.5.4.4.2.1.2	副次評価項目：血便の非発現期間、再燃	56
2.5.4.4.2.1.3	部分集団における有効性	58
2.5.4.4.2.2	海外臨床試験の成績	60
2.5.4.4.3	有効性の長期維持	60
2.5.4.5	有効性に関する考察と結論	61
2.5.4.5.1	申請する効能・効果の裏付け	61
2.5.4.5.2	用法・用量の設定	62
2.5.4.5.3	有効性の結論	64
2.5.5	安全性の概括評価	66
2.5.5.1	安全性の評価に用いた臨床試験	66
2.5.5.2	安全性の評価方法	67
2.5.5.3	曝露状況	68
2.5.5.4	治験対象集団の人口統計学のおよびその他の特性	69
2.5.5.5	安全性の評価結果	70
2.5.5.5.1	有害事象の評価	70
2.5.5.5.1.1	比較的良好にみられる有害事象	70
2.5.5.5.1.1.1	健康な被験者を対象とした試験	70
2.5.5.5.1.1.2	活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験	71
2.5.5.5.1.1.3	寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験	75
2.5.5.5.1.1.4	潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験の併合成績	78

2.5.5.5.1.1.5	その他の臨床試験.....	79
2.5.5.5.1.2	死亡およびその他の重篤な有害事象.....	79
2.5.5.5.1.2.1	死亡.....	79
2.5.5.5.1.2.2	その他の重篤な有害事象.....	80
2.5.5.5.1.3	その他の重要な有害事象.....	81
2.5.5.5.1.4	特徴的な有害事象の解析.....	82
2.5.5.5.2	臨床検査値の評価.....	83
2.5.5.5.3	バイタルサイン、心電図.....	83
2.5.5.6	特別な患者集団および状況下における安全性.....	83
2.5.5.6.1	部分集団による安全性.....	83
2.5.5.6.1.1	小児.....	83
2.5.5.6.1.2	高齢者.....	84
2.5.5.6.2	特別な状況下における安全性.....	84
2.5.5.6.2.1	腎機能障害または肝機能障害を有する患者.....	84
2.5.5.6.2.2	妊婦・産婦・授乳婦.....	84
2.5.5.6.2.3	過量投与、依存性、反跳現象、乱用を誘発する可能性.....	85
2.5.5.7	市販後の安全性情報.....	85
2.5.5.8	安全性に関する考察と結論.....	86
2.5.5.8.1	安全性成績のまとめ.....	86
2.5.6	ベネフィットとリスクに関する結論.....	88
2.5.6.1	ベネフィットのまとめ.....	88
2.5.6.2	リスクのまとめ.....	89
2.5.6.3	ベネフィットとリスクのまとめ.....	90
2.5.7	参考文献.....	92

略号一覧

略号	英語表記	日本語表記
5-ASA	5-Aminosalicylic Acid	5-アミノサリチル酸（メサラジン）
Ac-5-ASA	N-acetyl-5- Aminosaliclyic Acid	N-アセチル-5-アミノサリチル酸
AUC	Area under the concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC ₀₋₂₄	Area under the concentration-time curve from time zero to 24 hour	投与後 24 時間までの AUC
AUC _{0-∞}	Area under the concentration-time curve from time zero to infinity	投与後無限大時間までの AUC
AUC _{0-t}	Area under the concentration-time curve from time zero to the last quantifiable time	投与後血漿中濃度が検出できた最終時点までの AUC
AUC _{ss}	Area under the concentration-time curve stable state	定常状態における AUC
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
C _{ssmax}	Maximum concentration	定常状態における最高血中濃度
C _{ssmin}	Maximum concentration	定常状態における最低血漿中濃度（トラフ値）
CAI	Clinical Activity Index	—
CL _R	Renal clearance	腎クリアランス
CL _{sstot} /F	—	定常状態における経口クリアランス
CRP	C-reactive protein	C 反応性蛋白
DDS	Drug Delivery System	薬物送達システム
GCP	Good Clinical Practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
FAS	Full Analysis Set	最大の解析対象集団
ITT	intent-to-treat	ITT（治療しようとした全例を対象とする解析）
IVIVC	in vitro/in vivo correlation	インビトロインビボ相関性
LOCF	Last Observation Carried Forward	欠測値が発生した場合、発生時点以前の最終の測定値を欠測値に代入して解析を行うこと
MR _{AUC0-24}	—	投与後 24 時間までの 5-ASA の AUC に対する Ac-5-ASA 代謝物の AUC の比
MR _{AUC0-t}	—	投与後血漿中濃度が検出できた最終時点までの 5-ASA の AUC に対する Ac-5-ASA 代謝物の AUC の比

略号	英語表記	日本語表記
MR _{Cmax}	—	5-ASA の AUC に対する Ac-5-ASA 代謝物の C _{max} の比
MMX TM	Multi-Matrix System	マルチマトリックスシステム
OC	Observed Cases	欠測値を他の値で補うことなく実測の値のみを用いて解析する方法
PBRER	Periodic Benefit Risk Evaluation Report	定期的ベネフィット・リスク評価報告
PGA	Physician's Global Assessment	医師による全般的評価
PPS	Per Protocol Set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
R _{obsCmax}	—	反復初回投与時の C _{max} に対する反復最終回投与時の C _{max} の比
R _{obsAUC}	—	反復初回投与時の AUC に対する反復最終回投与時の AUC の比
R _{ss}	—	AUC _{0-∞} に対する AUC _{ss} の比
t _{1/2}	Elimination half time	消失半減期
t _{lag}	Time-lag	投与後最初に血漿中に薬物が定量されるまでの時間（定量値が得られた時点のひとつ前の時点）
t _{max}	Time to maximum concentration	最高血漿中濃度到達時間
UC-DAI	Ulcerative Colitis Disease Activity Index	潰瘍性大腸炎の疾患活動指数
ΣXu ₀₋₂₄	—	投与後 24 時間までの尿中排泄量
ΣXu _{ss}	—	定常状態における尿中排泄量
%ΣXu ₀₋₂₄	—	投与後 24 時間までの尿中排泄率
%ΣXu ₀₋₇₂	—	投与後 72 時間までの尿中排泄率
%ΣXu _{ss}	—	定常状態における尿中排泄率
%Dose Absorbed	—	経口吸収率

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 潰瘍性大腸炎の臨床的又は病態生理学的側面

潰瘍性大腸炎は、「主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症」と定義される慢性難治性炎症性腸疾患で、クローン病とともに厚生労働省の特定疾患に指定されている¹⁾。代表的な臨床症状は、持続性または反復性の血便もしくは粘血便で、しばしば下痢、腹痛、発熱を伴うが、罹患部位、罹患範囲および炎症の程度によって、多彩な臨床症状を呈する²⁾。また、腸管局所のみならず、皮膚粘膜病変、関節病変および胆・肝・膵の合併症など、免疫異常によると考えられる多彩な腸管外合併症が全身に出現する³⁾。

潰瘍性大腸炎の発症原因は、近年の研究により、遺伝的素因、環境因子を背景に免疫異常をきたし、消化管における腸内細菌に対する免疫寛容が障害されて発症していると推測されているが、今のところ明確にはわかっていない⁴⁾。

国内では、潰瘍性大腸炎の診断は、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班が作成した潰瘍性大腸炎診断基準（案）によって行われる。慢性の粘血・血便などがあり潰瘍性大腸炎が疑われる場合には、細菌学的・寄生虫学的検査を行って感染性腸炎を除外し、大腸内視鏡検査（または注腸 X 線検査）および生検組織学的検査によって診断される⁵⁾。

潰瘍性大腸炎の特定疾患医療受給者証の交付件数は、特定疾患に指定されてから年々増加しており、平成 25 年度末の時点で 155,116 人、男女比は 1:0.84 である⁶⁾。発症年齢は男性では 20 歳から 24 歳、女性では 25 歳から 29 歳にピークがあり、若年の発症が多い。有病者の年齢は若年者から高齢者まで広く分布している⁷⁾。潰瘍性大腸炎の病態は、病期、病変の拡がり、臨床的重症度、活動期内視鏡所見および臨床経過等によって分類されている。病期は活動期または寛解期に分類され、活動期は血便を訴え、内視鏡的に血管透見像の消失、易出血性、びらんまたは潰瘍等を認める状態とされている⁵⁾。潰瘍性大腸炎の臨床調査個人票データによると、更新患者での血便ありの患者の割合は約 35%、血便なしの患者の割合は約 65%であった（平成 18 年データ）⁸⁾。また、病変の拡がりには主に全大腸炎型、左側大腸炎型、直腸炎型に分類され、患者の割合は更新患者ではいずれも約 30%、新規患者ではそれぞれ約 40%、約 25%および約 25%であった（平成 20 年データ）⁹⁾。重症度による患者の割合は軽症および中等症の患者が全体の約 90%、臨床経過による分類では初回発作型が 20%、再燃寛解型が 52%、慢性持続型が 26%、急性電撃型が 2%であった（平成 18 年度報告）¹⁰⁾。寛解期の患者は軽症に分類され、平成 21 年の臨床調査個人票データ¹¹⁾によると、軽症および中等症の患者の割合はさらに増加している。

2.5.1.2 潰瘍性大腸炎に対する治療の現状

2.5.1.2.1 潰瘍性大腸炎治療の概観

前述のとおり、潰瘍性大腸炎の発症原因は明確にはわかっていない。そのため、現在でも根治的な治療法は確立されておらず、寛解と再燃を繰り返すため長期にわたる内科治療が必要となっている。内科治療の基本は病態に応じた治療を選択し症状をコントロールすること

であり、治療の目標は速やかに寛解導入を図り、寛解を長期に維持することである。また、近年では寛解導入時に大腸粘膜の治癒に至った場合には長期に寛解が維持されることが国内外で報告されており^{12) 13)}、寛解導入療法にて粘膜治癒を獲得することが長期予後に貢献するものと考えられている。また、潰瘍性大腸炎の病変は直腸から伸展し、直腸部の炎症は治癒しにくい傾向にあると言われていることから¹⁴⁾、早い段階で直腸部の炎症を抑えることは重要と考えられる。内科治療が奏功しない場合には大腸全摘に至ることもあり¹⁵⁾、内科治療により症状をコントロールすることは重要である。

国内での潰瘍性大腸炎の治療には、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班により潰瘍性大腸炎治療指針¹⁶⁾が作成されている。平成26年度潰瘍性大腸炎治療指針¹⁶⁾の概要を表2.5.1-1に示した。

表 2.5.1-1 平成26年度潰瘍性大腸炎治療指針（一部抜粋）

寛解導入療法			
左側大腸炎型 全大腸炎型	軽症	中等症	重症
	経口剤：5-ASA 製剤 ¹⁾ 注腸剤：5-ASA 注腸 ²⁾ 、ステロイド注腸 ³⁾ ※中等症で炎症反応が強い場合や上記で改善しない場合はプレドニゾロン経口投与 ※さらに改善しなければ重症またはステロイド抵抗例への治療を行う ※直腸部に炎症を有する場合はペンタサ坐剤が有用		プレドニゾロン経口あるいは点滴静注 ※状態に応じ以下の薬剤を併用 経口剤：5-ASA 製剤 注腸剤：5-ASA 注腸、ステロイド注腸 ※改善しなければ劇症またはステロイド抵抗例の治療を行う ※状態により手術適応の検討
直腸炎	経口剤：5-ASA 製剤 ¹⁾ 坐剤：5-ASA 坐剤 ⁴⁾ 、ステロイド坐剤 ⁵⁾ 注腸剤：5-ASA 注腸、ステロイド注腸 ※安易なステロイド全身投与は避ける		
難治例	ステロイド依存例		ステロイド抵抗例
	免疫調節薬：アザチオプリン・6-MP ⁶⁾ ※（上記で改善しない場合）： 血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射を考慮してもよい		中等症：血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射 重症：血球成分除去療法・タクロリムス経口・インフリキシマブ点滴静注・アダリムマブ皮下注射・シクロスポリン持続静注療法 ⁶⁾ ※アザチオプリン・6-MP ⁶⁾ の併用を考慮する ※改善がなければ手術を考慮
寛解維持療法			
非難治例		難治例	
5-ASA 経口製剤 5-ASA 局所製剤		5-ASA 製剤（経口・局所製剤） 免疫調節薬（アザチオプリン、6-MP ⁶⁾ ）、インフリキシマブ点滴静注 ⁷⁾ ・アダリムマブ皮下注射 ⁸⁾	

1) ペンタサ®錠、サラゾピリン®錠、アサコール®錠

2) ペンタサ®注腸

3) プレドネマ®注腸、ステロネマ®注腸

4) サラゾピリン®坐剤、ペンタサ®坐剤

5) リンデロン®坐剤

6) 保険適応には含まれていない

7) インフリキシマブで寛解導入した場合

8) アダリムマブで寛解導入した場合

内科治療のうち、5-ASA 製剤は、直腸炎型の患者や軽症から中等症の左側大腸炎型・全大腸炎型の患者の寛解導入療法および寛解維持療法の第一選択薬とされており、潰瘍性大腸炎の活動期および寛解期を通じて長期に渡り使用されている。

5-ASA 製剤で症状をコントロールできない場合には、ステロイドの局所投与や全身投与、免疫調節薬あるいはインフリキシマブ点滴静注などの生物学的製剤による治療が行われる。しかし、これらの治療にはステロイド依存性または抵抗性に移行する可能性や感染症をはじめとした様々な副作用のリスクがある。そのため、ステロイド等による治療に移行する前に第一選択薬である 5-ASA 製剤による治療を十分に行い、急性増悪や再燃しないよう症状をコントロールすることが潰瘍性大腸炎の治療には重要である。また、潰瘍性大腸炎患者では、罹病期間が長い患者や全大腸炎型の患者で大腸癌の発生リスクが高いことが知られているが¹⁷⁾、5-ASA 製剤を使用していた患者では、使用していなかった患者に比べ大腸癌の発生割合が低かった（オッズ比 0.51）との報告があることから¹⁸⁾、寛解導入後も 5-ASA 製剤による治療を長期的に行うことは重要である。

2.5.1.2.2 既存の経口 5-ASA 製剤

5-ASA 製剤は、有効成分であるメサラジンが病変部位である大腸粘膜で作用して炎症を抑制すると考えられており、その治療効果は大腸粘膜中濃度と相関すると報告されている¹⁹⁾。メサラジンはそのまま経口投与すると速やかに上部消化管で吸収されるため、上部消化管でのメサラジンの吸収を抑制する工夫が施された経口剤や注腸剤、坐剤などの局所製剤が開発されている。局所製剤は、直腸部の大腸粘膜に効率的にメサラジンを送達させることが可能であるが、投薬の煩雑さがデメリットであり、忍容性やコンプライアンスの問題などにより、すべての患者に受け入れられない場合もあると考えられている²⁰⁾。経口剤については、病変部位である大腸に効率的にメサラジンを送達するための特徴を有する複数の製剤が開発され、国内ではサラゾピリン®錠、ペンタサ®錠およびアサコール®錠が承認されている。

サラゾピリン®錠は、メサラジンをスルファピリジンとアゾ結合することで安定化させたプロドラッグであり、経口投与された後、大腸の腸内細菌によってアゾ結合が切断されてメサラジンが放出される。サラゾピリン®錠は男性不妊の原因になることがあり、スルファピリジン濃度に依存する副作用として溶血性貧血、白血球減少などが報告されている^{21) 22)}。

ペンタサ®錠は、有効成分であるメサラジンをエチルセルロース膜でコーティングすることで、小腸から大腸にかけて時間依存的にメサラジンが放出されるよう設計された薬剤とされている^{22) 23)}。サラゾピリン®錠に比べて安全性の面で改善されている薬剤であり、国内で広く使用されている。

アサコール®錠は、メサラジンを pH7 以上で溶解する高分子ポリマー（メタクリル酸コポリマー-S（Eudragit®-S））でコーティングすることで、胃や小腸での溶解を抑制し、回腸末端から大腸全域でメサラジンを放出されるよう設計された薬剤とされている²⁴⁾。ペンタサ®錠とともに、国内で広く使用されている。

サラゾピリン®錠、ペンタサ®錠およびアサコール®錠の承認用法・用量を表 2.5.1-2 に示した。活動期の潰瘍性大腸炎に対する治療については、ペンタサ®錠は必要に応じて 4,000 mg、アサコール®錠は 3,600 mg とされている。国内の潰瘍性大腸炎治療指針では、寛解導入時には、国内外の報告より高用量の効果が高いことから、重症度、病変範囲および病型によらず、ペンタサ®錠では 4.0 g/日が望ましく、アサコール®錠では 3.6 g/日が望ましいとされている¹⁶⁾。潰瘍性大腸炎の寛解導入についての海外コクランレポートにおいても、中等症の患者における活動期の投与量として 4.0～4.8 g/日の有用性が示唆されている²⁵⁾。そのため、現在の活動期の潰瘍性大腸炎に対する経口 5-ASA 製剤による治療の主体は高用量であると考えられる。

表 2.5.1-2 国内で承認されている経口 5-ASA 製剤の用法・用量^{21) 23) 24)}

販売名	用法・用量
サラゾピリン®錠 500 mg	通常 1 日 4～8 錠 (2～4 g) を 4～6 回に分服する。 症状により初回毎日 16 錠 (8 g) を用いても差つかえない。 この場合 3 週間を過ぎれば次第に減量し、1 日 3～4 錠 (1.5～2 g) を用いる。 ステロイド療法を長期間継続した症例については、サラゾピリン 4 錠 (2 g) を併用しながら、徐々にステロイドを減量することが必要である。
ペンタサ®錠 250 mg/500 mg	通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1,500 mg 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 2,250 mg を上限とする。ただし、活動期には、必要に応じて 1 日 4,000 mg を 2 回に分けて投与することができる。
アサコール®錠 400 mg	通常、成人にはメサラジンとして 1 日 2,400 mg を 3 回に分けて食後経口投与するが、活動期には、1 日 3,600 mg 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。

2.5.1.2.3 既存の経口 5-ASA 製剤の課題

経口 5-ASA 製剤による潰瘍性大腸炎の治療においては、潰瘍性大腸炎が慢性疾患であり若年の患者が多いことから、服薬アドヒアランスの不良が課題とされている。事実、経口 5-ASA 製剤による寛解維持療法の服薬アドヒアランスは 40%程度であると報告されている²⁶⁾。服薬アドヒアランスの不良は再燃に影響するとされており、服薬アドヒアランスが良好 (80%以上) であった患者では 80%以上の患者が寛解維持できたのに対し、服薬アドヒアランスが不良 (80%未満) であった患者では寛解維持できたのは 40～60%であったとの国内外の報告がある^{27) 28)}。また、服薬アドヒアランスが不良な場合は、寛解に至るまでの期間が長くなると考えられている²⁹⁾。さらに、規則的な服薬は大腸癌の発生リスクを軽減するとの報告もある³⁰⁾。

経口 5-ASA 製剤の服薬アドヒアランスを良好に維持するには、服薬回数および服薬錠数が少ない方が有効であり、複雑な処方服薬アドヒアランスに影響するとされている³¹⁾。海外では、活動期および寛解期を通じて 1 日 1 回投与が可能な経口 5-ASA 製剤として、Salofalk® および Lialda®/Mezavant® (本剤) が承認されており、軽症～重症の潰瘍性大腸炎患者 451 名

を対象とした調査で、89%の患者が1日1回投与が可能な薬剤に興味を示したとの報告がある³²⁾。一方で、国内ではペンタサ®錠が寛解維持においてのみ1日1回投与を認められているのが現状であり、活動期および寛解期を通じて1日1回投与可能な経口5-ASA製剤は承認されていない。また、国内で承認されている経口5-ASA製剤の1日あたりの服薬錠数は3～16錠であることから、より少ない錠数での投与を可能とすることも有用である。

2.5.1.3 本剤開発の科学的背景

リアルダ錠 1200 mg（以後は本剤と表記）は、1錠中に1200 mgのメサラジンを含有する経口製剤であり、メサラジンを含有する素錠部に、pH 約7の環境下で溶解する高分子フィルム（)によるコーティングを施し、胃内および小腸付近でのメサラジンの放出を抑制するよう設計されている。さらに、素錠部のメサラジンは親油性基剤および親水性基剤からなるマトリックス中に分散されており、製剤が大腸へと移行していくことに伴い、高分子フィルムが溶解して素錠部が腸液にさらされると、親水性基剤が膨潤するとともに親油性基剤が腸液の素錠部内部への浸水を抑制することで、メサラジンが徐々に消化管中に放出されるように設計されている。すなわち、本剤はメサラジンを大腸特異的に送達するとともに、大腸全域に持続的に放出することが可能な放出制御製剤である。

本剤は、2006年12月にオランダで1日1回投与の経口5-ASA製剤として承認された。その後、海外の各国でも承認され、2016年2月時点で、世界37ヵ国で軽症から中等症の潰瘍性大腸炎の寛解導入および寛解維持の承認を取得している。海外での承認用法・用量は、寛解導入には2400 mgから4800 mg、寛解維持には1日1回2400 mgであり、活動期および寛解期を通じて1日1回投与が可能で、1日あたりの服薬錠数は2～4錠である。これまでに、約93万人・年の患者に使用されていると想定されている。海外の調査において、1日複数回投与が必要な経口5-ASA製剤では服薬アドヒアランスが80%以上であった患者の割合が26～29%であったのに対し、本剤では41%と有意に良好であったとの報告や³³⁾、服薬継続率が1日複数回投与を必要とする経口5-ASA製剤より高かったとの報告³⁴⁾³⁵⁾ および寛解維持期間が長くなるなどの理由から長期的な医療コストが他の経口5-ASA製剤に比べ低かったとの報告があり³⁶⁾、本剤が長期的に潰瘍性大腸炎の治療効果に貢献することが期待されている。

本剤は、国内で初めて活動期および寛解期を通じて1日1回投与が可能な経口5-ASA製剤として良好な服薬アドヒアランスに貢献し、活動期にはペンタサ®錠およびアサコール®錠同様に高用量メサラジンの投与が可能な薬剤として期待できる。また、本剤はサラゾピリン®錠、ペンタサ®錠およびアサコール®錠とは異なる方法でメサラジンを大腸特異的にかつ持続的に放出し得る製剤特性を有している。このことより、経口5-ASA製剤で症状をコントロールすることが重要とされている潰瘍性大腸炎治療の新たな選択肢として本剤を国内で上市することは、医療現場の治療目標の達成に貢献するものと考え、持田製薬株式会社は、2009年

1 月に開発・販売権を Shire 社から取得し国内での開発に着手した。日本での開発コードは MD-0901 である。

2.5.1.4 開発の経緯

2.5.1.4.1 海外での開発

本剤の臨床開発として、まず 20 年より Nogra 社 (旧社名は Giuliani 社) により CRO-00-15 試験 (ガンマシンチグラフィ試験)、CRO-PK-00-42 試験 (反復投与時の薬物動態) および SPD476-201 試験 (有効性、パイロット試験) が実施された。その後、20 年から英国 Shire 社によって、健康な被験者を対象とした SPD476-101 試験 (ガンマシンチグラフィ試験)、SPD476-102 試験 (溶出速度と薬物動態の相関の検討)、SPD476-103 試験 (食事の影響)、SPD476-105 試験 (単回および反復投与時の薬物動態)、SPD476-106 試験 (線形性と食事の影響) が実施された。また、有効性を評価する試験として、SPD476-202 試験 (用量反応性)、SPD476-301 試験 (プラセボ対照比較試験) および SPD476-302 試験 (プラセボ対照、Asacol 参照比較試験) が実施された。さらに、SPD476-301 試験および SPD476-302 試験の延長試験として、SPD476-303 試験 (長期安全性) が実施された。

これらの臨床試験成績により、2006～2007 年に 1 日 1 回投与の経口 5-ASA 製剤として、軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者の寛解導入 (欧州、米国) および寛解維持 (欧州) の適応を取得した。また、寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした実薬対照比較試験である SPD476-304 試験の成績により、2011 年に米国においても寛解維持の適応を取得した。

その他に、Shire 社により健康な被験者を対象とした SPD476-104 試験 (製造所が異なる製剤間の生物学的同等性)、SPD476-109 試験 (年齢、性別の薬物動態への影響)、SPD476-111 試験 (大腸粘膜中薬物濃度の検討)、潰瘍性大腸炎患者を対象とした市販後臨床試験である SPD476-404 試験 (臨床的再燃に対する検討) および SPD476-409 試験 (完全寛解の維持に対する検討) が実施された。また、Nogra 社により寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした実薬対照比較試験である SPD476-306 試験が実施された。

小児に対する開発については、小児の潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 I 相試験である SPD476-112 試験 (小児における本剤の薬物動態および安全性の検討) が実施された。

さらに、として、Shire 社により抗菌薬との薬物相互作用を検討するための SPD476-114 試験、SPD476-115 試験、SPD476-116 試験および SPD476-117 試験、憩室炎患者を対象とした第 III 相試験である SPD476-313 試験および SPD476-314 試験が実施された。

2015 年 10 月時点で、潰瘍性大腸炎以外の適応症は有していない。

2.5.1.4.2 国内での開発

持田製薬株式会社は、国内での開発にあたり、20 年 月より健康な被験者を対象に本剤

2.4 g/日、本剤 4.8 g/日およびプラセボを単回および 1 日 1 回 7 日間反復投与する試験

(MD090111N11 試験、以後は N11 試験と表記)を開始した。 医薬品

■■■■相談（対面助言日：20■■年■■月■■日、受付番号：■■■■）および医薬品

■■■相談（対面助言日：20■■年■■月■■日、受付番号：■■■）を行い、■■■

を決定した。

[REDACTED]

とした。本剤による心室

の再分極遅延の評価については、医薬品¹相談において、経口 5-ASA 製剤はこれまでに QT/QTc 間隔の延長、TdP または心臓突然死に関する問題が指摘されていないことから、本剤の国内第 I 相試験の 5-ASA および 5-ASA の代謝物である Ac-5-ASA の曝露量が、海外臨床試験での本剤の曝露量および国内外の臨床試験でのペンタサ®錠の曝露量と比較して大きく増加していないことが確認できれば、新たな試験を実施しなくても本剤の心室の再分極遅延の可能性は低いと評価できる、との助言を得た。N11 試験の 5-ASA および Ac-5-ASA の曝露量は、ペンタサ®錠およびアサコール®錠の曝露量と大きく異なるものではなかったことから、本剤による心室の再分極遅延を評価するための新たな試験は実施しなかった。

20 年 月より第 III 相試験として軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象にペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）を対照として本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）および本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）の有効性および安全性を検討する試験（MD090111U31 試験、以後は活動期 U31 試験と表記）および寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象にペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）を対照として本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）の有効性および安全性を検討する試験（MD090111U32 試験、以後は寛解期 U32 試験と表記）をそれぞれ実施した。その結果、活動期 U31 試験では主要な解析であるペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与の非劣性が検証されなかった。事後的な解析では、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する高い有効性が示唆された。また、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与は、副次評価項目も含めて総合的に評価するとペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）投与と同程度の有効性であった。安全性に特段の問題は認められなかった。非劣性が検証されなかった主な原因として、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与の成績がペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）投与を上回ると仮定して症例数設計を行ったことが考えられた。また、寛解期 U32 試験では主要な解析であるペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与の非劣性が検証された。

そこで、医薬品■■■■相談（対面助言日：20■■年■■月■■日、受付番号：■■■■）

を行い、

を決定した（MD090111U33 試験、以後は活動期 U33 試験と表記）。[REDACTED] [REDACTED]

との助言を得た。

■■■■とした。20■■年■■月より活動期 U33 試験を開始した。その結果、主要な解析であるアサコール®錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与の非劣性が検証された。

〇〇〇〇 20〇〇 年 〇 月 〇 日に医薬品〇〇〇〇相談〇〇〇〇 受付番号：
 〇〇〇〇)、医薬品〇〇〇〇相談〇〇〇〇 受付番号：〇〇〇〇)、医薬品〇〇〇〇相談
 〇〇〇〇 受付番号：〇〇〇〇)、医薬品〇〇〇〇相談〇〇〇〇 受付番
 号：〇〇〇〇)、医薬品〇〇〇〇相談〇〇〇〇 受付番号：〇〇〇〇) および医薬品〇〇〇〇
 〇〇〇〇相談〇〇〇〇 受付番号：〇〇〇〇)を申し込んだ。20〇〇 年 〇 月 〇 日に医
 薬品医療機器総合機構より〇〇〇〇 報告書を受領した。

各相談の対面助言記録および██████████相談の██████████相談報告書を 1.13.2 項に添付した。

以下に、実施した国内 4 試験の試験デザインの概要および試験成績を示した。N11 試験、活動期 U31 試験、寛解期 U32 試験および活動期 U33 試験で用いた治験製剤は、海外市販製剤および国内申請予定製剤の処方と同一であり、国内申請予定製剤の規格に適合していた。

(1) 健康な被験者を対象とした第Ⅰ相試験 (N11 試験)

20 年 月 ～ 月に健康な被験者を対象に本剤 2.4 g/日、本剤 4.8 g/日またはプラセボ錠を 1 日 1 回単回経口投与し、引き続いて同じ用量を 1 日 1 回 7 日間食後反復経口投与する試験を実施し、本剤の日本人における忍容性、薬物動態、大腸粘膜中薬物濃度および食事の影響を検討した。

その結果、健康な被験者における本剤の忍容性が確認され、本剤の血漿中薬物動態および大腸粘膜中濃度は本剤の製剤特性を支持する成績であった。また、本剤 4.8 g/日の単回経口投与時および反復経口投与時の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の $C_{\max}$ および AUC は、既存の経口 5-ASA 製剤の国内臨床試験での成績と比べて大きく異なるものではなかった。

(2) 軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相試験（活動期 U31 試験）

20 年 月～20 年 月に軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）またはペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）を 8 週間投与する実薬対照二重盲検比較試験を実施し、本剤の有効性および安全性を検討した。有効性の目的は、主要評価項目である投与期終了時における UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量について、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与のペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）

投与に対する非劣性の検証および本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する優越性の検証とした。

その結果、主要評価項目について、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与のペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性は検証されなかった。非劣性が検証された場合に限り優越性を検証する手順としていたため優越性の検証は実施しなかった。事後的に実施した多重性を考慮しない解析では、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与はペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）投与および本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与に比べて高い有効性を有することが示唆された。

副次評価項目である投与期終了時の寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解、改善および UC-DAI を構成する各スコアの変化量については、いずれの項目も本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与とペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）投与は同程度であり、主要評価項目および副次評価項目の成績を総合的に判断すると本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与はペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）投与と同程度の有効性を有することが示唆された。本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与は、いずれの副次評価項目においてもペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）投与と比較し高い有効性が示唆された。

安全性について、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与および本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与の有害事象および副作用の発現率や種類に、ペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）投与との明らかな違いは認められなかった。また、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与の有害事象および副作用の発現率や種類に、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与との明らかな違いは認められなかった。

（3）寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相試験（寛解期 U32 試験）

20 年 月～20 年 月に寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）またはペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）を 48 週間投与する実薬対照二重盲検比較試験を実施し、本剤の有効性および安全性を検討した。有効性の目的は、主要評価項目である血便の非発現率について、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与のペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性の検証とした。

その結果、主要評価項目の血便の非発現率について、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与のペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証された。副次評価項目である血便の非発現期間および投与期終了時の再燃率は、主要評価項目の成績を支持するものであった。

安全性について、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）の有害事象および副作用の発現率や種類に、ペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）投与との明らかな違いは認められなかった。また、投与期間に依存して有害事象および副作用の発現率や特定の有害事象や副作用の発現率が増加する傾向は認められなかった。

（4）軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相試験（活動期 U33 試験）

20■年■月～20■年■月に軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）およびアサコール®錠 3.6 g/日（1 日 3 回）を 8 週間投与する実薬対照二重盲検比較試験を実施した。有効性の目的は、主要評価項目である投与期終了時における UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量について、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のアサコール®錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性の検証とした。

その結果、主要評価項目について、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のアサコール®錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証された。非劣性が検証されたため、治験実施計画書の規定に従い優越性を確認したところ、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のアサコール®錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する優越性が確認された。副次評価項目である投与期終了時の寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解、改善および UC-DAI を構成する各スコアの変化量は、いずれの項目においても主要評価項目の成績を支持するものであった。

安全性について、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与の有害事象および副作用の発現率や種類に、アサコール®錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与との明らかな違いは認められなかった。

2.5.1.5 臨床試験データパッケージ

本剤の国内申請データパッケージは、国内で実施した 4 試験を評価資料とした。また、海外で実施された 26 試験の成績を参考資料とした。申請データパッケージにおける各臨床試験の評価区分について表 2.5.1-3 に示した。

2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施に関する基準（GCP）の遵守

本申請資料に用いた臨床試験は、ヘルシンキ宣言および医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守した。

表 2.5.1-3 臨床試験一覧 (1/3)

資料区分	試験番号 (添付資料)	開発の相	対象 ¹⁾	評価区分				試験の目的	試験デザイン、用量、 投与例数
				生物 薬剤学	臨床 薬理	有効 性	安全 性		
参考	SPD476-103 (5.3.1.1.1)	I	HV	—	—	—	○	食事による薬物動態プロファイルへの影響に関する検討	単回、本剤 4.8 g 34 例
参考	SPD476-106 (5.3.1.1.2)	I	HV	○	○	—	○	線形性および食事による薬物動態プロファイルへの影響に関する検討	単回、本剤 1.2 g, 2.4 g, 4.8 g 48 例
参考	SPD476-104 (5.3.1.2.1)	I	HV	—	—	—	○	製造場所が異なる製剤間の生物学的同等性の検討	単回、本剤 2.4 g 120 例
参考	SPD476-102 (5.3.1.3.1)	I	HV	○	○	—	○	in vitro の剤型溶解性と薬物動態プロファイルの関連性に関する検討	単回、本剤 1.2 g 48 例
評価	MD090111N11 (5.3.3.1.1)	I	HV	○	○	—	○	単回および反復投与時の薬物動態プロファイルおよび安全性に関する検討	単回/反復、プラセボ、本剤 2.4 g, 4.8 g 30 例
参考	CRO-00-15 (5.3.3.1.2)	I	HV	○	—	—	○	ガンマシンチグラフィおよび薬物動態プロファイルに関する検討	単回、本剤 1.2 g 12 例
参考	CRO-PK-00-42 (5.3.3.1.3)	I	HV	—	—	—	○	反復投与後の薬物動態プロファイルおよび忍容性に関する検討	反復、本剤 2.4 g 12 例
参考	SPD476-101 (5.3.3.1.4)	I	HV	○	—	—	○	ガンマシンチグラフィおよび薬物動態プロファイルに関する検討	単回、本剤 1.2 g, Asacol®1.2 g 8 例
参考	SPD476-105 (5.3.3.1.5)	I	HV	—	○	—	○	単回および反復投与後の薬物動態プロファイルに関する検討	単回/反復、本剤 2.4 g, 4.8 g 56 例
参考	SPD476-109 (5.3.3.1.6)	I	HV	—	○	—	○	年齢別および性別による薬物動態プロファイルへの影響に関する検討	単回、4.8 g 71 例
参考	SPD476-111 (5.3.3.1.7)	I	HV	—	○	—	○	Asacol®を対照とした大腸粘膜濃度の検討	反復、本剤 4.8 g, Asacol®4.8 g 54 例
参考	SPD476-114 (5.3.3.4.1)	I	HV	—	○	—	○	本剤併用時のアモキシシリンの薬物動態プロファイルの検討	薬物相互作用、本剤 4.8 g, アモキシシリン 500 mg 62 例
参考	SPD476-115 (5.3.3.4.2)	I	HV	—	○	—	○	本剤併用時のシプロフロキサシンの薬物動態プロファイルの検討	薬物相互作用、本剤 4.8 g, シプロフロキサシン XR500 mg 30 例
参考	SPD476-116 (5.3.3.4.3)	I	HV	—	○	—	○	本剤併用時のメトロニダゾールの薬物動態プロファイルの検討	薬物相互作用、本剤 4.8 g, メトロニダゾール 750 mg 30 例
参考	SPD476-117 (5.3.3.4.4)	I	HV	—	○	—	○	本剤併用時のスルファメトキサゾールの薬物動態プロファイルの検討	薬物相互作用、本剤 4.8 g, スルファメトキサゾール 800 mg/ トリメトプリム 160 mg 44 例
評価	MD090111U31 (5.3.5.1.1)	III	UC ²⁾	—	—	○	○	メサラジン 2.25 g/日を対照とした有効性および安全性の検討	実薬対照比較試験、本剤 2.4 g, 4.8 g, メサラジン 2.25 g 251 例

表 2.5.1-3 臨床試験一覧 (2/3)

資料 区分	試験番号 (添付資料)	開 発 の 相	対 象 ¹⁾	評価区分				試験の目的	試験デザイン、用量、 投与例数
				生 物 薬 剤 学	臨 床 薬 理	有 効 性	安 全 性		
評価	MD090111U32 (5.3.5.1.2)	III	UC ³⁾	—	—	○	○	メサラジン 2.25 g/日を対照 とした有効性および安全性 の検討	実薬対照比較試験、本剤 2.4 g, メサラジン 2.25 g 203 例
評価	MD090111U33 (5.3.5.1.3)	III	UC ²⁾	—	—	○	○	アサコール®錠 3.6 g/日を対 照とした有効性および安全 性の検討	実薬対照比較試験、本剤 4.8 g, アサコール®錠 3.6 g 280 例
参考	SPD476-301 (5.3.5.1.4)	III	UC ²⁾	—	—	○	○	プラセボを対照とした有効 性および安全性の検討	プラセボ対照比較試験、プラ セボ、本剤 2.4 g, 4.8 g 280 例
参考	SPD476-302 (5.3.5.1.5)	III	UC ²⁾	—	—	○	○	プラセボを対照とし、 Asacol®を参照とした有効性 および安全性の検討	プラセボ対照比較試験 プラセボ、本剤 2.4 g, 4.8 g, Asacol®2.4 g 341 例
参考	SPD476-202 (5.3.5.1.6)	II	UC ²⁾	—	○	○	○	用量反応性の検討	用量反応試験、本剤 1.2 g, 2.4 g, 4.8 g 38 例
参考	SPD476-201 (5.3.5.1.7)	II	UC ²⁾	—	—	○	○	Asacol®enema を対照とした 有効性および忍容性の検討	実薬対照比較試験、本剤 3.6 g, Asacol®enema 4 g 79 例
参考	SPD476-304 (5.3.5.1.8)	III	UC ³⁾	—	—	○	○	Asacol®を対照とした有効性 および安全性の検討	実薬対照比較試験、本剤 2.4 g, Asacol®1.6 g 826 例
参考	SPD476-306 (5.3.5.1.9)	III	UC ³⁾	—	—	○	○	Asacol®を対照とした有効性 および安全性の検討	実薬対照比較試験、本剤 2.4 g, Asacol®2.4 g 331 例
参考	SPD476-303 (5.3.5.2.1)	III	UC ²⁾³⁾	—	—	○	○	長期投与時の安全性および 忍容性の検討	SPD476-301、SPD476-302 から の継続試験 非盲検長期投与試験 活動期相：本剤 4.8 g 312 例、 維持期相：本剤 2.4 g 459 例
参考	SPD476-404 (5.3.5.2.2)	IV	UC ²⁾³⁾	—	—	○	○	臨床的再燃および服薬コン プライアンスに関連した再 燃の検討	非盲検長期投与試験 活動期相：本剤 2.4 g～4.8 g 137 例、維持期相：本剤 2.4 g 208 例
参考	SPD476-409 (5.3.5.2.3)	IV	UC ²⁾³⁾	—	—	○	○	寛解導入から 12 ヶ月後の完 全寛解の検討	非盲検長期投与試験 活動期相：本剤 4.8 g 717 例、 維持期相：本剤 2.4 g 461 例

表 2.5.1-3 臨床試験一覧 (3/3)

資料 区分	試験番号 (添付資料)	開 発 の 相	対 象 ¹⁾	評価区分				試験の目的	試験デザイン、用量、 投与例数
				生 物 薬 剤 学	臨 床 薬 理	有 効 性	安 全 性		
参 考	SPD476-313 (5.3.5.4.1)	III	DC	—	—	—	○	プラセボを対照とした有効性および安全性の検討	プラセボ対照比較試験、プラセボ、本剤 1.2 g, 2.4 g, 4.8 g 583 例
参 考	SPD476-314 (5.3.5.4.2)	III	DC	—	—	—	○	プラセボを対照とした有効性および安全性の検討	プラセボ対照比較試験、プラセボ、本剤 1.2 g, 2.4 g, 4.8 g 586 例
参 考	SPD476-112 (5.3.5.4.3)	I	UC	—	—	—	○	小児潰瘍性大腸炎における安全性および薬物動態の検討	反復、本剤 30 mg/kg, 60 mg/kg, 100 mg/kg 52 例

1) HV: 健康な被験者、UC: 潰瘍性大腸炎患者、DC:憩室炎患者

2) 軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者

3) 寛解期の潰瘍性大腸炎患者

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤開発過程

本剤は、メサラジンを大腸特異的に送達するとともに、大腸全域にメサラジンを持続的に放出するように設計された経口 DDS 製剤である。親油性基剤および親水性基剤からなるマトリックス中にメサラジンを分散させた素錠部を pH 約 7 の環境下で溶解する高分子フィルム（XXXXXXXXXX）でコーティングしている。

国内で実施した 4 つの臨床試験（MD090111N11 試験、MD090111U31 試験、MD090111U32 試験および MD090111U33 試験）で使用した治験製剤および国内申請予定製剤は、海外市販製剤と同一処方の製剤を用いた。また、国内申請予定製剤の溶出試験は、海外市販製剤と同一の規格及び試験方法を設定した。すなわち、試験方法としてパドル法を用い、pH XXXX の試験液で XXXX 時間、続いて pH XXXX の試験液で XXXX 時間試験した際の溶出率は、それぞれ XXXX %未満、さらに pH XXXX の試験液における XXXX、XXXX および XXXX 時間での溶出率は、それぞれ XXXX %以下、XXXX %以上 XXXX %以下および XXXX %以上とした。なお、国内申請製剤の規格としては、2.3.P.5 項に示す通り、溶出試験の他、性状、確認試験、純度試験（類縁物質）、製剤均一性および含量を設定した。国内で実施した 4 つの臨床試験の治験製剤は、いずれも国内申請予定製剤の規格に適合していた。

国内および海外の臨床試験で用いた治験製剤の製剤バッチおよびロットは、表 2.7.1-1 に示した。

2.5.2.2 生物薬剤学に関連する試験の概要

健康な被験者を対象に国内で実施した 1 試験（MD090111N11 試験）を評価資料、健康な被験者を対象に海外で実施した 4 試験（CRO-00-15 試験、SPD476-101 試験、SPD476-102 試験および SPD476-106 試験）を参考資料とし、5-ASA の薬物動態と溶出速度の相関、本剤の DDS 製剤としての特性（本剤の崩壊時間および崩壊部位）および薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。評価に用いた試験の一覧を表 2.5.2-1 および 表 2.5.2-2 に示した。

表 2.5.2-1 生物薬剤学の評価に用いた国内臨床試験（評価資料）

試験番号	評価内容	用法・用量	投与方法	薬物動態解析対象例数	添付資料
MD090111N11	薬物動態、大腸粘膜中薬物濃度、食事の影響	本剤 2.4 g/日 4.8 g/日 プラセボ	単回および 7 日間反復（1 日 1 回投与）	30 例	5.3.3.1.1

表 2.5.2-2 生物薬剤学の評価に用いた海外臨床試験（参考資料）

試験番号	評価内容	用法・用量	投与方法	薬物動態解析対象例数	添付資料
CRO-00-15	5-ASA の溶出部位（ガンマシンチグラフィー試験）	本剤 1.2 g / 日	単回	前半：6 例 後半：6 例	5.3.3.1.2
SPD476-101	5-ASA の溶出部位（ガンマシンチグラフィー試験）、薬物動態、Asacol との比較	本剤 1.2 g / 日 Asacol 1.2 g / 日	単回	8 例	5.3.3.1.4
SPD476-102	5-ASA の薬物動態と溶出速度の相関	本剤 1.2 g / 日	単回	48 例	5.3.1.3.1
SPD476-106	薬物動態、食事の影響	本剤 1.2 g / 日 2.4 g / 日 4.8 g / 日	単回	48 例	5.3.1.1.2

2.5.2.3 5-ASA の薬物動態と溶出速度の相関

SPD476-102 試験では、海外の健康な被験者（男女）48 例を対象に、本剤からの 5-ASA の溶出速度が異なる 3 種類の製剤（低速溶出型、中速溶出型および高速溶出型）を単回経口投与し、5-ASA の薬物動態と溶出速度の相関を検討した。3 種類の製剤の 5-ASA の溶出率を [表 2.5.2-3](#) に、5-ASA の薬物動態パラメータを [表 2.5.2-4](#) に示した。血漿中 5-ASA 濃度の AUC_{0-t} および $AUC_{0-\infty}$ の平均値は、高速溶出型および低速溶出型が中速溶出型より高かった。一方、血漿中 5-ASA 濃度の C_{max} の平均値は、高速溶出型は低速溶出型と中速溶出型よりも高値であり、AUC とは異なる傾向を示した。また、血漿中 5-ASA 濃度の t_{lag} および t_{max} はこれら 3 種類の製剤間で同程度であった。

以上、5-ASA の薬物動態と XXXXXXXXXX の間には明確な相関関係は認められず、3 種類の MD-0901 製剤の XXXXXXXXXX の XXXXXXXXXX において一定した体内挙動が得られるものと考えられた。

表 2.5.2-3 本剤 3 製剤の 5-ASA の溶出率（%）

試験液	試験時間 (hr)	製剤		
		低速溶出型	中速溶出型	高速溶出型
pH XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
pH XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
pH XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX
	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX	XXXXXX

Source: [5.3.1.3.1 Table 4](#) より作成

表 2.5.2-4 本剤 3 製剤における 5-ASA の薬物動態パラメータ

5-ASA の薬物動態 パラメータ ¹⁾ (単位)	低速溶出型製剤 (N=29)	中速溶出型製剤 (N=29)	高速溶出型製剤 (N=31)
AUC _{0-8 h} (ng•h/mL)	1137 (1324)	1183 (1805)	1763 (2534)
AUC _{8-36 h} (ng•h/mL)	4588 (1886)	3892 (2632)	5223 (3229)
AUC _{0-t} (ng•h/mL)	6247 (3151)	5656 (4011)	7910 (4525)
AUC _{0-∞} (ng•h/mL) ²⁾	8981 (3470)	7357 (3333)	10039 (5544)
C _{max} (ng/mL)	651 (630)	701 (904)	1076 (1107)
t _{max} (h)	11.0 (4.00-24.0)	10.0 (4.01-36.0)	12.0 (4.00-36.0)
t _{lag} (h)	3.00 (2.00-7.00)	3.00 (2.00-10.0)	3.00 (0.998-14.0)
t _{1/2} (h) ²⁾	16.5 (7.43)	13.1 (4.48)	12.1 (6.06)
t _{25%} (h)	10.0 (5.01-24.0)	12.0 (5.00-24.0)	12.0 (4.00-36.0)
t _{last} (h)	48.0 (24.0-72.0)	48.0 (24.0-72.1)	48.0 (24.0-72.1)

1) 各パラメータは算術平均値（標準偏差）で示した。ただし、t_{max}, t_{lag}, t_{25%}および t_{last} は中央値（最小値－最大値）で示した。

2) AUC_{0-∞}および t_{1/2} の症例数は低速溶出型（n=15）、中速溶出型（n=9）および高速溶出型（n=14）

Source: 5.3.1.3.1 Table 8

2.5.2.4 本剤の崩壊時間および崩壊部位

CRO-00-15 試験では、海外の健康な被験者（男性）12 例を対象に、放射性酸化サマリウムを混合した本剤（¹⁵³Sm-MD-0901）1.2 g（1.2 g 錠 1 錠）を単回経口投与し、本剤の崩壊時間および崩壊部位について、ガンマシンチグラフィを用いて検討した。本剤の崩壊開始時間の平均値は投与後 6.9 時間で、崩壊開始部位は上行結腸あるいは横行結腸であった。すべての被験者で投与後 24 時間まで S 状結腸に放射能が検出され、多くの被験者で投与後 24 時間まで横行結腸および下行結腸に放射能が検出された（図 2.7.1-2）。

SPD476-101 試験では、海外の健康な被験者（男性）8 例を対象に、放射性酸化サマリウムを混合した本剤（¹⁵³Sm-MD-0901）1.2 g（1.2 g 錠 1 錠）または Asacol（¹⁵³Sm-Asacol）1.2 g（400 mg 錠 3 錠）を単回経口投与し、製剤の崩壊時間および崩壊部位について、ガンマシンチグラフィを用いて検討した。本剤の崩壊開始時間の平均値は投与後 4.75 時間、崩壊完了時間の平均値は投与後 17.37 時間、崩壊開始部位は小腸の中央部から上行結腸の間、崩壊完了部位は上行結腸から下行結腸の間であった（表 2.7.1-10、表 2.5.2-5）。投与後 24 時間以降も大腸全域で放射能が検出された被験者の割合は 75%（6/8 例）であった（図 2.7.6.8-3～図 2.7.6.8-10）。Asacol の崩壊開始時間の平均値は投与後 6.16 時間、崩壊完了時間の平均値は投与後 7.27 時間、崩壊開始部位は主に遠位小腸から上行結腸の間、崩壊完了部位は主に上行結腸であった（表 2.7.1-10、表 2.5.2-5）。投与後 24 時間以降も大腸全域で放射能が検出された被験者の割合は 75%（6/8 例）であった（図 2.7.6.8-11～図 2.7.6.8-18）。本剤および Asacol の血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移は類似していた（図 2.7.1-4）。

以上、本剤は主として大腸で崩壊を開始することが確認された。また、本剤は、崩壊開始から完了までの時間が Asacol と比べて長く、上行結腸から下行結腸にわたって広範に崩壊することが確認された。このことから、本剤は 5-ASA を大腸特異的に送達するとともに、大腸全域に持続的に放出するものと考えられた。

表 2.5.2-5 錠剤崩壊の部位

	各消化管部位における被験者数 ¹⁾									
	胃	近位 小腸	小腸 中央部	遠位 小腸	回腸盲腸 移行部	上行 結腸	右結腸 曲	横行 結腸	左結腸 曲	下行 結腸
¹⁵³ Sm-MD-0901										
崩壊開始	0	0	1	2	2	2	0	0	0	0
崩壊完了	0	0	0	0	0	2	2	2	1	1
¹⁵³ Sm-Asacol										
崩壊開始	0	0	0	2	2	3	0	1	0	0
崩壊完了	0	0	0	0	1	6	0	1	0	0

1) ¹⁵³Sm-MD-0901 または ¹⁵³Sm-Asacol の崩壊開始または崩壊完了した消化管部位ごとの被験者数

Source: 5.3.3.1.4 Table 20

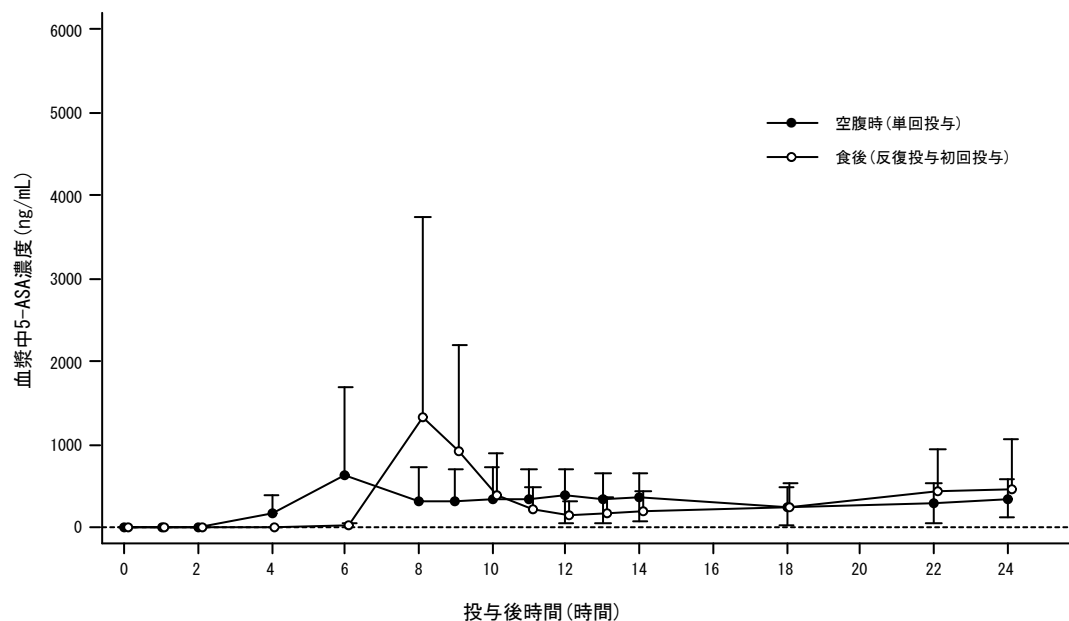
2.5.2.5 食事の影響

MD090111N11 試験では、国内の健康な被験者（男女）30 例を対象に、本剤 2.4 g および 4.8 g を空腹時単回経口投与後に引き続いて同じ用量を食後反復経口投与し、本剤の薬物動態に及ぼす食事の影響を空腹時単回経口投与後および食後反復経口投与初回投与後の薬物動態により検討した。血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移を図 2.5.2-1 に、5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.5.2-6 に示した。血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移はいずれの用量でも t_{lag} の中央値が空腹時では 2 時間、食後では本剤 2.4 g/日群で 6 時間、本剤 4.8 g/日群で 4 時間であり、食事により 5-ASA の吸収開始が遅延した。血漿中 5-ASA 濃度の C_{max} の平均値は、空腹時および食後でそれぞれ本剤 2.4 g/日群で 803 ng/mL および 1951 ng/mL、本剤 4.8 g/日群で 1221 ng/mL および 1542 ng/mL であり、いずれの用量でも空腹時に対し食後で増加した。一方、 AUC_{0-24} の平均値は、空腹時および食後でそれぞれ本剤 2.4 g/日群で 6912 ng•h/mL および 6763 ng•h/mL、本剤 4.8 g/日群で 12374 ng•h/mL および 13057 ng•h/mL であり、いずれの用量でもほぼ同程度であった。血漿中 Ac-5-ASA 濃度について、本剤 4.8 g/日群の C_{max} が空腹時と食後ではほぼ同程度であった以外は、血漿中 5-ASA 濃度と異なる傾向は認められなかった。また、投与後 24 時間までの 5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄率および尿中排泄量から計算したメサラジンの吸収率の平均値は、いずれの用量でも空腹時および食後で同程度であった。

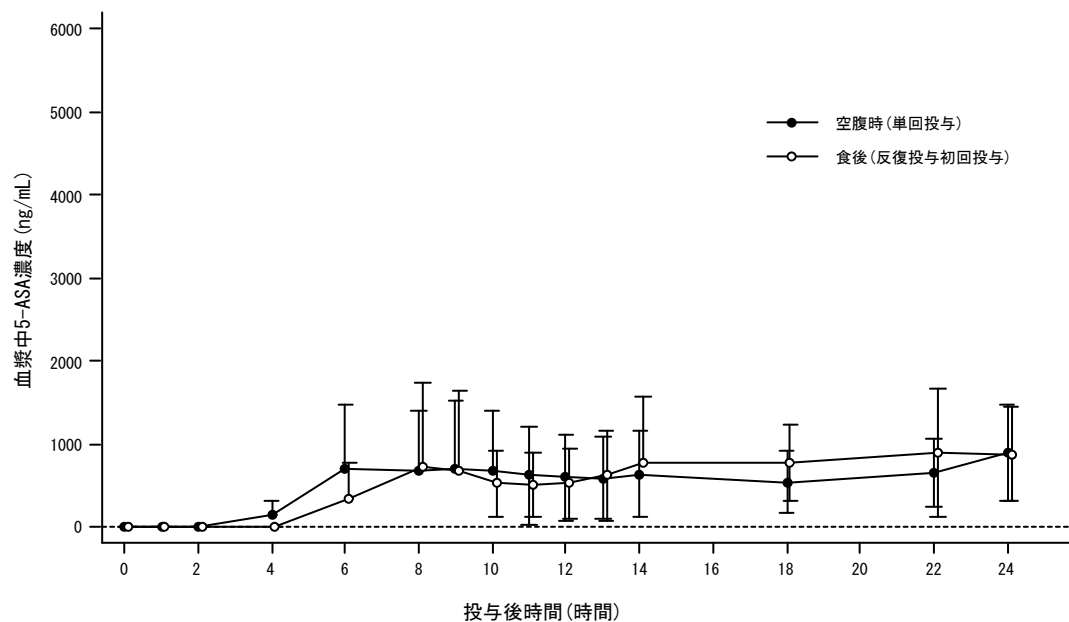
以上、食事により 5-ASA の吸収遅延および C_{max} の増大傾向が認められたものの、血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の平均値の推移、尿中排泄率および吸収率に、食事による著しい影響は認められなかった。

図 2.5.2-1 本剤の空腹時単回経口投与後および食後反復経口投与初回投与後における
血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移

本剤 2.4 g/日群



本剤 4.8 g/日群



平均値 ± 標準偏差

本剤 2.4 g/日群：空腹時 (単回投与) n=10、食後 (反復投与初回投与) n=9

本剤 4.8 g/日群：空腹時 (単回投与) n=10、食後 (反復投与初回投与) n=9

注) 横軸点線は定量下限 (5.00 ng/mL) を表す

Source: 5.3.3.1.1 図 11.4.13

表 2.5.2-6 本剤の空腹時単回経口投与後および食後反復経口投与の初回投与後における
5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ

測定対象	パラメータ	本剤 2.4 g/日群		本剤 4.8 g/日群	
		空腹時 (n=10)	食後 (n=9)	空腹時 (n=10)	食後 (n=9)
5-ASA	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	6912 (6696)	6763 (5307)	12374 (9400)	13057 (7891)
	C _{max} ¹⁾ (ng/mL)	803 (962)	1951 (2238)	1221 (726)	1542 (1033)
	t _{max} ¹⁾ (h)	12.5 (6.00-24.0)	18.0 (8.00-24.0)	19.0 (6.00-24.0)	18.0 (6.00-24.0)
	t _{lag} (h)	2.00 (2.00-4.00)	6.00 (4.00-14.0)	2.00 (1.00-4.00)	4.00 (4.00-14.0)
	Σ Xu ₀₋₂₄ (g)	0.00879 (0.0196)	0.0117 (0.0226)	0.0132 (0.0204)	0.0189 (0.0212)
	% Σ Xu ₀₋₂₄ (%)	0.366 (0.817)	0.486 (0.944)	0.274 (0.425)	0.393 (0.441)
Ac-5-ASA	AUC ₀₋₂₄ (ng・h/mL)	14530 (10202)	13009 (10193)	25219 (14166)	23266 (11235)
	C _{max} ¹⁾ (ng/mL)	1236 (806)	2238 (1802)	2140 (938)	2097 (1130)
	t _{max} ¹⁾ (h)	18.0 (6.00-24.0)	18.0 (9.00-24.0)	19.0 (6.00-24.0)	22.0 (9.00-24.0)
	t _{lag} (h)	2.00 (1.00-4.00)	6.00 (4.00-13.0)	2.00 (1.00-4.00)	4.00 (4.00-9.00)
	MR _{AUC0-24}	3.62 (3.04)	2.07 (0.562)	2.39 (0.632)	2.19 (0.924)
	MR _{Cmax} ¹⁾	2.38 (0.982)	1.38 (0.358)	2.03 (0.597)	1.60 (0.519)
	Σ Xu ₀₋₂₄ (g)	0.255 (0.201)	0.201 (0.166)	0.390 (0.226)	0.367 (0.179)
	% Σ Xu ₀₋₂₄ (%)	8.35 (6.57)	6.59 (5.43)	6.38 (3.69)	6.01 (2.93)
%Dose Absorbed ¹⁾		8.72 (7.09)	7.07 (6.27)	6.65 (4.04)	6.40 (3.25)

注) t_{max}, t_{lag} は中央値 (最小値-最大値) を表示し、その他は平均値 (標準偏差) を表示した

1) 空腹時 (単回経口投与) については 24 時間までの C_{max} (C_{max24})、t_{max} (t_{max24})、MR_{Cmax} (MR_{Cmax24})、% Dose Absorbed (% Dose Absorbed₂₄) を表示した

Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.7、表 11.4.8、表 11.4.9 および表 11.4.10 より作成

SPD476-106 試験では、海外の健康な被験者 (男女) 48 例を対象に、本剤 4.8 g を空腹時および高脂肪食の摂取後に単回経口投与し、薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した。血漿中 5-ASA 濃度の t_{lag} の中央値は、空腹時で 2 時間、食後で 4 時間であり食事により 5-ASA の吸収開始が遅延した。血漿中 5-ASA 濃度の C_{max} の平均値は、空腹時および食後でそれぞれ 2154 ng/mL および 5181 ng/mL であり、食事により増大する傾向が認められた (表 2.7.1-14)。血漿中 5-ASA 濃度の AUC_{0-t} の平均値は、空腹時および食後でそれぞれ 41434 ng・h/mL および 52073 ng・h/mL であり、食事によりわずかに増大する傾向が認められた (表 2.7.1-14)。

以上、海外臨床試験 (SPD476-106 試験) の成績に国内臨床試験 (MD090111N11 試験) の成績と異なる傾向は認められなかった。

2.5.2.6 生物薬剤学のまとめ

5-ASA の薬物動態と [] の間には明確な相関関係は認められず、3 種類の MD-0901 製剤の [] の [] において一定した体内挙動が得られるものと考えられた。

ガンマシンチグラフィーを用いて本剤の崩壊時間および崩壊部位を検討した海外臨床試験において、本剤は主に大腸で崩壊を開始し上行結腸から下行結腸にわたって広範に崩壊すること、崩壊開始から完了までの時間が長いことが確認された。このことより、本剤はその製剤設計のとおり、メサラジンを大腸特異的に送達するとともに、大腸全域に持続的に放出するものと考えられた。

本剤の血漿中薬物動態に及ぼす食事の影響を検討した MD090111N11 試験において、本剤は食事により 5-ASA の吸収遅延および $C_{\max}$ が増大する傾向が認められたものの、血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の平均値の推移、尿中排泄率および吸収率に、食事による著しい影響は認められなかった。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理評価を実施した試験の概観

健康成人を対象に国内で実施した 1 試験 (MD090111N11 試験) を評価資料、健康成人を対象に海外で実施した 9 試験 (SPD476-102 試験、SPD476-105 試験、SPD476-106 試験、SPD476-109 試験、SPD476-111 試験、SPD476-114 試験、SPD476-115 試験、SPD476-116 試験および SPD476-117 試験) および潰瘍性大腸炎患者を対象に海外で実施した 1 試験 (SPD476-202 試験) を参考資料として、本剤の薬物動態および大腸粘膜中薬物濃度を検討した。評価に用いた試験の一覧を表 2.5.3-1、表 2.5.3-2 に示した。

表 2.5.3-1 臨床薬理の評価に用いた国内臨床試験 (評価資料)

試験番号	評価内容	用法・用量	投与方法	薬物動態 解析対象例数	添付資料
MD090111N11	薬物動態、大腸粘膜中薬物濃度、食事の影響、性差	本剤 2.4 g 4.8 g プラセボ	単回および 反復 (1 日 1 回、 7 日間)	30 例	5.3.3.1.1

表 2.5.3-2 臨床薬理の評価に用いた海外臨床試験 (参考資料) (1/2)

試験番号	評価内容	用法・用量	投与方法	薬物動態 解析対象例数	添付資料
SPD476-102	メサラジンの溶出速度と薬物動態の相関、性差	本剤 1.2 g	単回	48 例	5.3.1.3.1
SPD476-105	薬物動態、性差	本剤 2.4 g 4.8 g	単回および 反復 (1 日 1 回、 14 日間)	56 例	5.3.3.1.5
SPD476-106	薬物動態、食事の影響、性差	本剤 1.2 g 2.4 g 4.8 g	単回	48 例	5.3.1.1.2
SPD476-109	薬物動態、年齢の影響、性差	本剤 4.8 g	単回	71 例	5.3.3.1.6
SPD476-111	大腸粘膜中濃度、アサコールとの比較	本剤 4.8 g アサコール 4.8 g	反復 (本剤 1 日 1 回、アサコー ル 1 日 3 回、4 日間)	54 例	5.3.3.1.7
SPD476-114	本剤とアモキシシリンの薬物相互作用	アモキシシ リン 0.5 g± 本剤 4.8 g	4 日間 (1 日 1 回、アモキシシ リンは 4 日目 のみ)	61 例	5.3.3.4.1
SPD476-115	本剤とシプロフロキサシンの薬物相互作用	シプロフロ キサシン XR0.5 g±本 剤 4.8 g	4 日間 (1 日 1 回、シプロフロ キサシン XR は 4 日目のみ)	30 例	5.3.3.4.2
SPD476-116	本剤とメトロニダゾールの薬物相互作用	メトロニダ ゾール 0.75 g ± 本剤 4.8 g	4 日間 (本剤 1 日 1 回、メトロ ニダゾール 1 日 2 回で 4 日目 は単回)	29 例	5.3.3.4.3

表 2.5.3-2 臨床薬理の評価に用いた海外臨床試験 (2/2)

試験番号	評価内容	用法・用量	投与方法	薬物動態 解析対象例数	添付資料
SPD476-117	本剤とスルファメトキサゾールの薬物相互作用	スルファメトキサゾール 0.8 g/トリメトプリム配合剤 0.16 g± 本剤 4.8 g	4 日間 (本剤 1 日 1 回、スルファメトキサゾール/トリメトプリム配合剤 1 日 2 回で 4 日目は単回)	44 例	5.3.3.4.4
SPD476-202	大腸粘膜中薬物濃度	本剤 1.2 g 2.4 g 4.8 g	8 週間 (1 日 1 回)	38 例	5.3.5.1.6

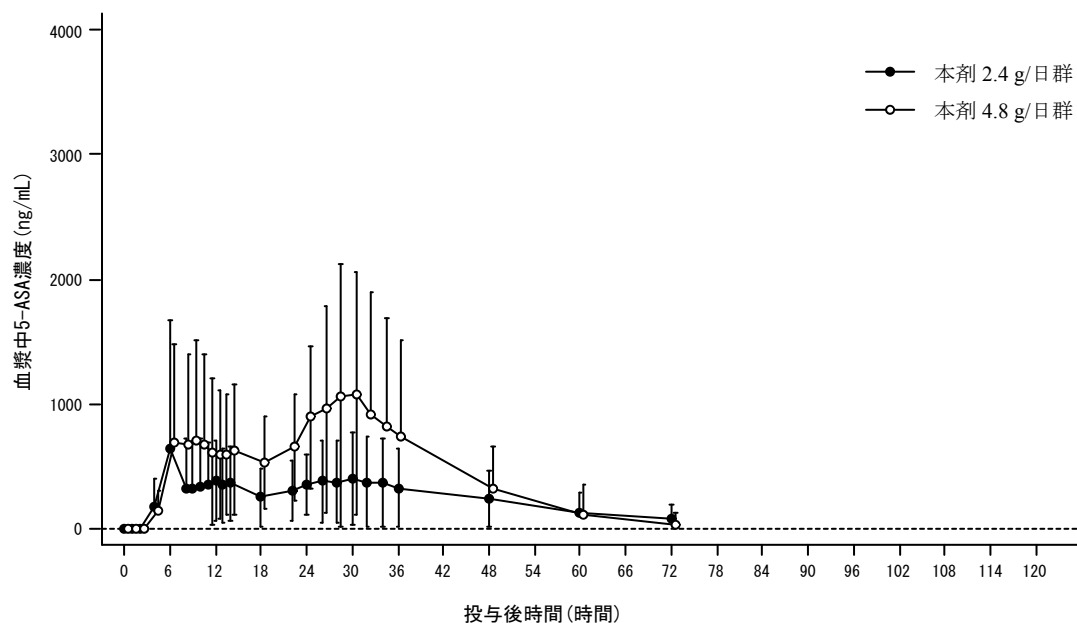
2.5.3.2 血漿中薬物濃度

2.5.3.2.1 単回経口投与

MD090111N11 試験では、国内の健康な被験者（男女）30 例を対象に、本剤 2.4 g および 4.8 g を空腹時単回経口投与した。血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移を図 2.5.3-1 に、5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.5.3-3 に示した。血漿中 5-ASA 濃度は、いずれの用量でも t_{lag} の中央値は 2 時間で、2～3 峰性に推移した後、投与後 24 時間以降も継続して認められた。血漿中 Ac-5-ASA 濃度も同様の推移を示した。血漿中 5-ASA 濃度の推移に 2～3 峰性のピークが認められた理由として、消化管部位による 5-ASA 吸収率の違い（吸収率が高い順に、空腸、直腸、結腸）^{37) 38) 39)} および消化管運動の日内変動（睡眠時の大腸運動の低下）⁴⁰⁾ が影響している可能性が考えられた。

5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータは被験者間の変動が大きかった。血漿中 5-ASA 濃度の t_{max} の中央値は本剤 2.4 g/日群で 25.0 時間、本剤 4.8 g/日群で 26.0 時間、 $t_{1/2}$ の平均値は本剤 2.4 g/日群で 10.5 時間、本剤 4.8 g/日群で 6.55 時間であった。血漿中 5-ASA 濃度の C_{max} および AUC_{0-t} の平均値は、本剤 2.4 g/日群でそれぞれ 900 ng/mL および 18121 ng・h/mL、本剤 4.8 g/日群で 1591 ng/mL および 32031 ng・h/mL であり、用量に応じて増加した。5-ASA の主な代謝物である Ac-5-ASA の血漿中濃度は、血漿中 5-ASA 濃度とほぼ同様に推移し、 C_{max} および AUC_{0-t} の平均値は用量に応じて増加した。単回経口投与後 72 時間までの 5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄率の平均値は、本剤 2.4 g/日群でそれぞれ 0.753% および 22.0%、本剤 4.8 g/日群で 1.14% および 15.9% であり、5-ASA と Ac-5-ASA の尿中排泄量の合計から計算したメサラジンの吸収率の平均値は、本剤 2.4 g/日群で 22.7%、本剤 4.8 g/日群で 17.1% であった。

図 2.5.3-1 本剤の空腹時単回経口投与後の血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移



平均値 ± 標準偏差、本剤 2.4 g/日群 : n=10、本剤 4.8 g/日群 : n=10

注) 横軸点線は定量下限 (5.00 ng/mL) を表す

Source: 5.3.3.1.1 図 11.4.1

表 2.5.3-3 本剤の空腹時単回経口投与後の 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ

パラメータ	5-ASA		Ac-5-ASA	
	本剤 2.4 g/日群 (n=10)	本剤 4.8 g/日群 (n=10)	本剤 2.4 g/日群 (n=10)	本剤 4.8 g/日群 (n=10)
AUC _{0-t} (ng•h/mL)	18121 (14908)	32031 (26021)	42056 (28850)	66314 (47748)
AUC _{0-∞} (ng•h/mL)	25152 ¹⁾ (19452)	49796 ²⁾ (28791)	36669 ³⁾ (28272)	60775 ³⁾ (54519)
C _{max} (ng/mL)	900 (922)	1591 (932)	1398 (765)	2548 (1192)
t _{max} (h)	25.0 (6.00-34.0)	26.0 (6.00-34.0)	25.0 (6.00-36.0)	26.0 (6.00-34.0)
t _{lag} (h)	2.00 (2.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)	2.00 (1.00-4.00)
t _{1/2} (h)	10.5 ¹⁾ (6.95)	6.55 ²⁾ (1.76)	7.62 ³⁾ (3.92)	5.74 ³⁾ (4.09)
MR _{AUC0-t}	—	—	3.70 (3.28)	2.42 (0.645)
MR _{Cmax}	—	—	2.22 (0.953)	1.86 (0.582)
CL _{tot} /F (L/h)	2388 (6602)	520 (813)	—	—
V _z /F (L)	1735 ¹⁾ (896)	1072 ²⁾ (529)	—	—
%ΣXu ₀₋₇₂ (%)	0.753 (1.55)	1.14 (1.58)	22.0 (15.2)	15.9 (10.3)
CL _R (L/h)	0.472 (0.898)	1.08 (1.01)	15.7 (2.50)	14.9 (3.49)
%Dose Absorbed (%)	22.7 (16.1)	17.1 (11.7)	—	—

注) t_{max}, t_{lag} は中央値 (最小値—最大値) を表示し、その他は平均値 (標準偏差) を表示した

1) n=4

2) n=3

3) n=6

Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.1 および表 11.4.4 より作成

SPD476-105 試験では、海外の健康な被験者 (男女) 56 例を対象に、本剤 2.4 g および 4.8 g を食後単回経口投与した。血漿中 5-ASA 濃度は、いずれの用量でも t_{lag} の中央値は 4 時間で、2 峰性に推移を示した後、投与後 24 時間以降も継続して認められた (図 2.7.2-4、表 2.7.2-8)。

5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータは被験者間の変動が大きかった。血漿中 5-ASA 濃度の $t_{\max}$ の中央値は本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群ともに 8.04 時間、 $t_{1/2}$ の平均値は本剤 2.4 g/日群で 7.41 時間、本剤 4.8 g/日群で 6.28 時間であった。血漿中 5-ASA 濃度の $C_{\max}$ および AUC_{0-t} の平均値は、本剤 2.4 g/日群でそれぞれ 2932 ng/mL および 18573 ng•h/mL、本剤 4.8 g/日群で 4385 ng/mL および 47785 ng•h/mL であり、用量に応じて増加した (表 2.7.2-8)。血漿中 Ac-5-ASA 濃度は、血漿中 5-ASA 濃度とほぼ同様に推移し、 $C_{\max}$ および AUC_{0-t} の平均値は用量に応じて増加した。5-ASA と Ac-5-ASA の尿中排泄量の合計から計算したメサラジンの吸収率の平均値は、本剤 2.4 g/日群で 25.2%、本剤 4.8 g/日群で 27.0%であった (表 2.7.2-8)。

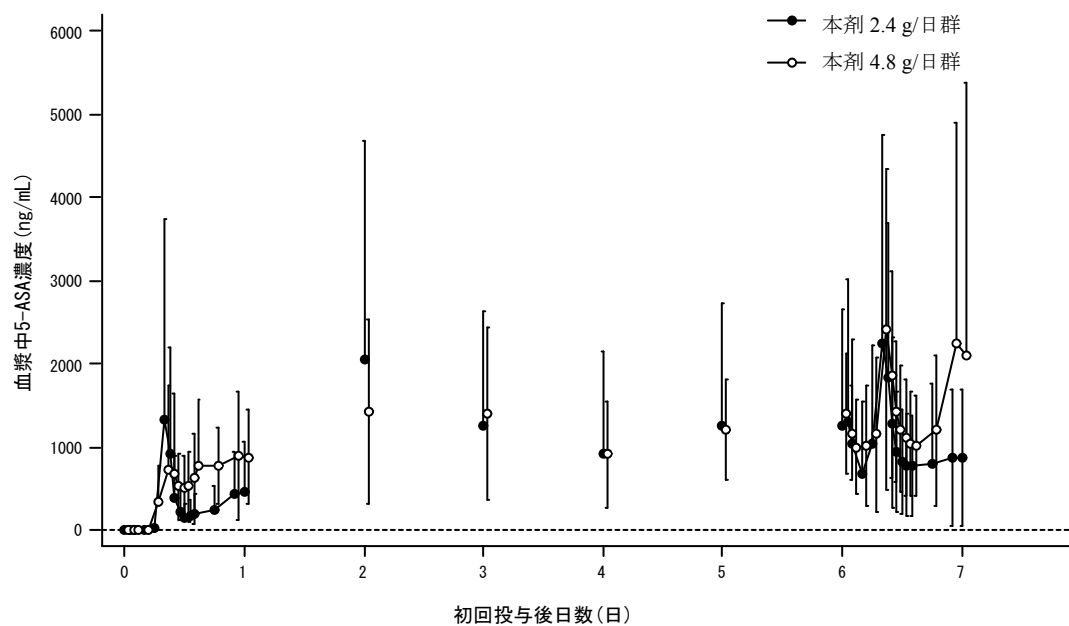
SPD476-106 試験では、海外の健康な被験者 (男女) を対象に、本剤 1.2 g、2.4 g および 4.8 g を空腹時単回経口投与した。血漿中 5-ASA 濃度は、いずれの用量でも t_{lag} の中央値は 2 時間で、2 峰性に推移を示した後、投与後 24 時間以降も継続して認められた (図 2.7.2-5、表 2.7.2-11)。5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータは被験者間の変動が大きかった。血漿中 5-ASA 濃度の $t_{\max}$ の中央値は本剤 1.2 g/日群で 9.0 時間、本剤 2.4 g/日群で 12.0 時間、本剤 4.8 g/日群で 12.0 時間、 $t_{1/2}$ の平均値は本剤 1.2 g/日群で 8.56 時間、本剤 2.4 g/日群で 7.05 時間、本剤 4.8 g/日群で 7.25 時間であった。血漿中 5-ASA 濃度の $C_{\max}$ および AUC_{0-t} の平均値は、本剤 1.2 g/日群でそれぞれ 857 ng/mL および 9039 ng•h/mL、本剤 2.4 g/日群で 1595 ng/mL および 20538 ng•h/mL、本剤 4.8 g/日群で 2154 ng/mL および 41434 ng•h/mL であり、用量に応じて増加した (表 2.7.2-11)。血漿中 Ac-5-ASA 濃度の $C_{\max}$ および AUC_{0-t} の平均値は、本剤 1.2 g/日群でそれぞれ 1416 ng/mL および 27190 ng•h/mL、本剤 2.4 g/日群で 2493 ng/mL および 52513 ng•h/mL、本剤 4.8 g/日群で 3403 ng/mL および 85126 ng•h/mL であり、用量に応じた増加は認められなかった (表 2.7.6.2-8)。

2.5.3.2.2 反復経口投与

MD090111N11 試験では、国内の健康な被験者 (男女) を対象に、本剤 2.4 g および 4.8 g を単回経口投与し、12 日間の休薬後に引き続いて同じ用量を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。反復経口投与後の血漿中 5-ASA 濃度の平均値の 7 日間の推移を図 2.5.3-2 に、反復最終回経口投与後の 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.5.3-4 に示した。いずれの用量でも反復経口投与後 48 時間で定常状態に達し、反復最終回経口投与後における血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移は、見かけ上 t_{lag} が消失したが単回経口投与時と類似していた。5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータは被験者間の変動が大きかった。血漿中 5-ASA 濃度の C_{ssmax} および AUC_{ss} の平均値は、本剤 2.4 g/日群でそれぞれ 3280 ng/mL および 24178 ng•h/mL、本剤 4.8 g/日群で 4044 ng/mL および 33569 ng•h/mL であり、用量に応じた増加は認められなかった。なお、蓄積性を評価するために R_{obsCmax} および R_{obsAUC} を算出したが、血漿中 5-ASA 濃度は、単回経口投与において投与後 24 時間以降に $C_{\max}$ を示す被験者が存在したことから、反復初回経口投与においても投与後 24 時間以降に $C_{\max}$ を示す被験者が存在するものと推測され、蓄積性を明確に評価することはできなかった。血漿中 Ac-5-ASA 濃度

は、血漿中 5-ASA 濃度とほぼ同様に推移し、 C_{ssmax} および AUC_{ss} の平均値に用量に応じた増加は認められなかった。定常状態における 5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄率の平均値は、本剤 2.4 g/日群でそれぞれ 6.35%、16.2%、本剤 4.8 g/日群で 4.38%、10.7%であった。定常状態における 5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄量の合計から計算したメサラジンの吸収率の平均値は、本剤 2.4 g/日群で 22.6%、4.8 g/日群で 15.1%であった。

図 2.5.3-2 本剤 1 日 1 回 7 日間反復経口投与における血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移



平均値 ± 標準偏差

本剤 2.4 g/日群：n=9、本剤 4.8 g/日群：n=9

注) 横軸点線は定量下限 (5.00 ng/mL) を表す

Source: 5.3.3.1.1 図 11.4.3

表 2.5.3-4 本剤の反復経口投与の最終回投与後における 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ

パラメータ	5-ASA		Ac-5-ASA	
	本剤 2.4 g/日群 (n=9)	本剤 4.8 g/日群 (n=9)	本剤 2.4 g/日群 (n=9)	本剤 4.8 g/日群 (n=9)
AUC _{ss} (ng・h/mL)	24178 (17625)	33569 (18542)	36697 (19334)	48450 (18166)
C _{ssmax} (ng/mL)	3280 (2426)	4044 (2838)	3631 (2628)	4252 (2271)
C _{ssmin} (ng/mL)	1263 (1388)	1396 (723)	1657 (1261)	2079 (985)
t _{max} (h)	8.00 (1.00-23.8)	9.00 (0.00-23.8)	9.00 (1.00-23.8)	9.00 (0.00-23.8)
t _{lag} (h)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)	0.00 (0.00-0.00)
MR _{AUCss}	—	—	2.15 (1.09)	1.62 (0.453)
MR _{Cssmax}	—	—	1.38 (0.627)	1.22 (0.389)
CL _{sstot} /F (L/h)	279 (340)	195 (114)	—	—
R _{obsAUC}	12.6 (22.0)	3.64 (2.56)	6.82 (9.13)	2.51 (1.18)
R _{obsCmax}	4.02 (4.81)	3.12 (1.57)	2.90 (2.98)	2.29 (0.957)
Σ Xu _{ss} (g)	0.152 (0.145)	0.210 (0.192)	0.497 (0.263)	0.653 (0.282)
% Σ Xu _{ss} (%)	6.35 (6.05)	4.38 (4.00)	16.2 (8.61)	10.7 (4.62)
CL _R (L/h)	4.45 (3.47)	5.17 (2.54)	14.4 (3.63)	13.6 (2.16)
%Dose Absorbed (%)	22.6 (14.3)	15.1 (8.54)	—	—

注) t_{max}, t_{lag} は中央値（最小値－最大値）を表示し、その他は平均値（標準偏差）を表示した

Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.3 および表 11.4.6 より作成

SPD476-105 試験では、海外の健康な被験者（男女）を対象に、本剤 2.4 g および 4.8 g を食後単回経口投与し、引き続いて同じ用量を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した。いずれの用量でも反復経口投与後 48 時間で定常状態に達し、反復経口投与最終回投与時後の血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移は、見かけ上 t_{lag} が消失したが単回経口投与時と類似していた（図 2.7.2-4）。5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータは被験者間の変動が大きかった。血漿中 5-ASA 濃度の C_{ssmax} および AUC_{ss} の平均値は、本剤 2.4 g/日群で 2918 ng/mL および 22319 ng・h/mL、本剤 4.8 g/日群で 5280 ng/mL および 49559 ng・h/mL であり、用量に応じて増加した。血漿中 Ac-5-ASA 濃度の C_{ssmax} および AUC_{ss} の平均値はやや投与量に比例して（C_{ssmax} は 1.5 倍、AUC_{ss} は 1.6 倍）増加した。血漿中 5-ASA 濃度の R_{ss} の平均値は、本剤 2.4 g/日群で 1.38、本剤 4.8 g/日群で 1.09 であり、わずかに蓄積性が認められた。定常状態における 5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄量の合計から計算したメサラジンの吸収率の平均値は、本剤 2.4 g/日群では 22.4%、本剤 4.8 g/日群では 20.8%であった（表 2.7.2-9）。

2.5.3.2.3 本剤の血漿中薬物濃度に対する年齢の影響

SPD476-109 試験では、海外の健康な被験者（男女）の高齢者（65～75 歳、76 歳以上）および非高齢者（18 歳～35 歳）を対象に、本剤 4.8 g を単回経口投与した。

高齢者における血漿中 5-ASA 濃度および Ac-5-ASA 濃度の平均値は、高齢者（65～75 歳）では非高齢者と比較して AUC_{0-t} でそれぞれ 1.4 倍および 1.5 倍、AUC_{0-∞} でそれぞれ 1.5 倍および 1.4 倍、C_{max} でそれぞれ 2.2 倍および 1.9 倍であった。高齢者（76 歳以上）では非高齢者と比較して AUC_{0-t} でそれぞれ 1.3 倍および 1.7 倍、C_{max} でそれぞれ 2.2 倍および 2.3 倍であった（表 2.7.2-13、表 2.7.2-14）。尿中排泄量より算出したメサラジンの吸収率は、高齢者と非高齢者で同程度であった。血漿中 5-ASA の腎クリアランス（CL_R）は高齢者と非高齢者で同

程度であったが、Ac-5-ASA の CL_R は非高齢者と比較して高齢者で低値であった(表 2.7.2-13、表 2.7.2-14)。また、クレアチニンクリアランスが低いほど血漿中 5-ASA 濃度および Ac-5-ASA 濃度の C_{max} および AUC は高く、血漿中 Ac-5-ASA 濃度の CL_R が低かった (表 2.7.2-15)。

2.5.3.2.4 本剤の血漿中薬物濃度に対する性別の影響

MD090111N11 試験では、国内の健康な被験者(男女)を対象に、本剤 2.4 g および 4.8 g の単回および 1 日 1 回 7 日間反復経口投与時の血漿中薬物動態の性差を検討した。本剤経口投与後の C_{max} および AUC の平均値は、本剤 4.8 g の反復経口投与時の C_{ssmax} を除き女性でおおむね高値を示し、その他にも男女間で異なる薬物動態パラメータが認められた。しかし、5-ASA および Ac-5-ASA の血漿中薬物濃度推移は被験者間の変動が大きく、5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態における性差について明確な結論は得られなかった(表 2.7.2-5、表 2.7.2-6)。

海外の健康な被験者においても、SPD476-102 試験、SPD476-105 試験、SPD476-106 試験および SPD476-109 試験で本剤の血漿中薬物動態の性差が検討されたが、その傾向は試験間で一定したものではなく、5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態における性差について明確な結論は得られなかった(表 2.7.2-25)。

2.5.3.2.5 国内市販 5-ASA 製剤の曝露量との比較

MD090111N11 試験での本剤 2.4 g および 4.8 g の血漿中 5-ASA 濃度および Ac-5-ASA 濃度の C_{max} および AUC の平均値をペンタサ®錠またはアサコール®錠の国内臨床試験成績^{41) 42)}と比較した。各試験での本剤、ペンタサ®錠およびアサコール®錠の血漿中 5-ASA 濃度および Ac-5-ASA 濃度の C_{max} および AUC の平均値を表 2.5.3-5 に示した。

単回経口投与時の血漿中 5-ASA 濃度および Ac-5-ASA 濃度について、本剤 4.8 g/日の C_{max} の平均値はペンタサ®錠 3.0 g/日の C_{max} の平均値よりも低く、アサコール®錠 4.8 g/日の C_{max} の平均値と同程度だった。本剤 4.8 g/日の AUC の平均値は、ペンタサ®錠 3.0 g/日およびアサコール®錠 4.8 g/日の AUC の平均値と同程度であった。

反復経口投与時の血漿中 5-ASA 濃度および Ac-5-ASA 濃度について、本剤 4.8 g/日(1 日 1 回)投与の C_{max} の平均値は、ペンタサ®錠 4.0 g/日(1 日 2 回)投与の C_{max} より低く、アサコール®錠 3.6 g/日(1 日 3 回)投与の C_{max} と比べ大きく異なるものではなかった。

本剤 4.8 g/日(1 日 1 回)投与の AUC の平均値は、ペンタサ®錠 4.0 g/日(1 日 2 回)投与の AUC の平均値と同程度であり、アサコール®錠 3.6 g/日(1 日 3 回)投与の AUC の平均値と比べ大きく異なるものではなかった。

表 2.5.3-5 本剤および国内市販 5-ASA 製剤の血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の比較

用法	薬剤	用量 (試験番号)	例数	Cmax (ng/mL)		AUC (ng•hr/mL)	
				5-ASA	Ac-5-ASA	5-ASA	Ac-5-ASA
単回	本剤	2.4 g (MD090111N11)	10	900 ±922	1398 ±765	18121 ±14908 ¹⁾	42056 ±28850 ¹⁾
		4.8 g (MD090111N11)	10	1591 ±932	2548 ±1192	32031 ±26021 ¹⁾	66314 ±47748 ¹⁾
	ペンタサ®錠	3.0 g (BT12)	6	6993.8 ±3104.7	7080.2 ±2686.8	31407.4 ±10955.7 ²⁾	63069.7 ±14547.3 ²⁾
	アサコール®錠	2.4 g (03010101)	6	719.6 ±566.1	1552.5 ±599.2	15853 ±10839 ⁴⁾	85586 ±111174 ⁴⁾
		4.8 g (03010101)	6	1723.6 ±625.6	3055.4 ±356.1	38705 ±22319 ⁴⁾	95999 ±52552 ⁴⁾
	アサコール®錠	3.6 g (03010102)	6	2125.9 ±1037.2	4032.7 ±1906.7	15617.4 ±11284.1 ⁴⁾	46754.5 ±31749.1 ⁴⁾
反復	本剤	2.4 g/日 (MD090111N11)	9	3280 ±2426	3631 ±2628	24178 ±17625 ⁵⁾	36697 ±19334 ⁵⁾
		4.8 g/日 (MD090111N11)	9	4044 ±2838	4252 ±2271	33569 ±18542 ⁵⁾	48450 ±18166 ⁵⁾
	ペンタサ®錠	4.0 g/日 (BT17)	6	7242.0 ±3334.5	7385.3 ±3142.5	30563.7 ±10722.4 ²⁾	56552.5 ±14999.3 ²⁾
	アサコール®錠	3.6 g/日 (03010102)	6	2125.9 ±1037.2	4032.7 ±1906.7	15617.4 ±11284.1 ⁴⁾	46754.5 ±31749.1 ⁴⁾
		4.8 g/日 (03010102)	6	1723.6 ±625.6	3055.4 ±356.1	38705 ±22319 ⁴⁾	95999 ±52552 ⁴⁾
	アサコール®錠	3.6 g/日 (03010102)	6	2125.9 ±1037.2	4032.7 ±1906.7	15617.4 ±11284.1 ⁴⁾	46754.5 ±31749.1 ⁴⁾

注) 平均値 ± 標準偏差を表示した

注) ペンタサ®錠およびアサコール®錠の成績は、審査報告書 ⁴¹⁾ ⁴²⁾ から引用した

1) AUC_{0-t}

2) AUC₀₋₇₂

3) AUC₀₋₂₄

4) AUC_{inf}

5) AUC_{ss}

6) 1日目と6日目は2.0gを1日1回投与

2.5.3.3 大腸粘膜中薬物濃度

MD090111N11 試験では、国内の健康な被験者（男女）に本剤 2.4 g および 4.8 g を単回経口投与し、引き続いて同じ用量を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与した。男性被験者において、反復最終回経口投与 24 時間後の S 状結腸および直腸での 5-ASA 濃度および Ac-5-ASA 濃度を表 2.5.3-6 に示した。5-ASA 濃度は、S 状結腸では 9 例中 5 例、直腸では 9 例中 4 例の被験者で定量下限未満であったが、Ac-5-ASA 濃度はすべての被験者の S 状結腸および直腸で定量値が得られた。なお、大腸粘膜中 5-ASA 濃度および Ac-5-ASA 濃度は被験者間の変動が大きく、用量に応じた増加は認められなかった。すべての被験者で大腸粘膜中に 5-ASA の代謝物である Ac-5-ASA が検出されたことから、大腸で放出されたメサラジンが大腸粘膜内の代謝酵素により代謝されていることが示唆された。

表 2.5.3-6 本剤の反復経口投与の最終回投与後における大腸粘膜中 5-ASA および
Ac-5-ASA 濃度 (MD090111N11 試験)

測定対象	要約統計量	大腸粘膜中薬物濃度 (ng/mg)			
		S 状結腸		直腸	
		本剤 2.4 g/日群 (n=5)	本剤 4.8 g/日群 (n=4)	本剤 2.4 g/日群 (n=5)	本剤 4.8 g/日群 (n=4)
5-ASA	平均値±標準偏差	2.93±6.15	1.64±2.89	11.5±25.5	6.61±13.2
	中央値	0.00	0.305	0.0383	0.0192
	最小値-最大値	0.00-13.9	0.00-5.96	0.00-57.1	0.00-26.4
	定量下限未満の例数	3	2	2	2
Ac-5-ASA	平均値±標準偏差	2.28±2.42	2.56±2.78	2.51±4.22	2.57±3.99
	中央値	0.796	1.74	0.590	0.728
	最小値-最大値	0.421-5.74	0.238-6.52	0.395-10.1	0.286-8.54
	定量下限未満の例数	0	0	0	0

Source: 5.3.3.1.1 表 11.4.21 および表 11.4.22 より作成

SPD476-111 試験では、海外の健康な被験者(男性)に本剤 4.8 g/日を 1 日 1 回および Asacol®錠 4.8 g/日を 1 日 3 回、4 日間反復経口投与した。最終回投与の 24 時間後の S 状結腸および直腸における 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を表 2.5.3-7 に示した。平均値、中央値および濃度範囲は、本剤と Asacol®錠とで同程度であった。

表 2.5.3-7 本剤または Asacol®反復経口投与後における大腸粘膜中 5-ASA および
Ac-5-ASA 濃度 (SPD476-111 試験)

測定対象	要約統計量	大腸粘膜中薬物濃度 (ng/mg)			
		S 状結腸		直腸	
		本剤群 (n=53)	Asacol 群 (n=51)	本剤群 (n=53)	Asacol 群 (n=51)
5-ASA	平均値±標準偏差	23.7±33.8	32.3±56.8	65.7±253	17.2±21.0
	中央値	16.4	14.8	11.8	11.0
	最小値-最大値	BLQ-183	BLQ-356	BLQ-1803	BLQ-95.7
Ac-5-ASA	平均値±標準偏差	17.1±17.7	22.7±20.5	30.2±67.8	16.8±15.3
	中央値	15.2	16.3	13.3	14.0
	最小値-最大値	BLQ-101	BLQ-115	BLQ-418	BLQ-93.8

BLQ : 定量下限値未満

Source: 5.3.3.1.7 Table 7 および Table 10 より作成

健康な被験者における S 状結腸および直腸の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の平均値および中央値は、海外臨床試験 (SPD476-111 試験) と比較して国内臨床試験 (MD090111N11 試験) で低値を示したが、国内臨床試験における被験者ごとの粘膜中濃度は海外臨床試験で確認された濃度の範囲内であった (2.7.2.3.2.2 項参照)。

SPD476-202 試験では、海外の潰瘍性大腸炎患者 (男女) に本剤 1.2 g、2.4 g または 4.8 g を 1 日 1 回 8 週間経口投与した。大腸粘膜中 5-ASA 濃度は、1.2 g/日群で 13 例中 6 例、2.4 g/日群で 14 例中 10 例、4.8 g/日群で 11 例中 9 例に定量値が得られた。大腸粘膜中 5-ASA 濃度

の平均値は、1.2 g/日群で 22.583 ng/mg、2.4 g/日群で 12.808 ng/mg、4.8 g/日群で 88.711 ng/mg であり、4.8 g/日群で最も高く、1.2 g/日群および 2.4 g/日群の間には大きな差は認められなかった。大腸粘膜中 Ac-5-ASA 濃度は、1.2 g/日群で 13 例中 7 例、2.4 g/日群で 14 例中 11 例、4.8 g/日群で 11 例中 10 例において定量値が得られた。大腸粘膜中 Ac-5-ASA 濃度の平均値は、1.2 g/日群で 15.040 ng/mg、2.4 g/日群で 14.752 ng/mg、4.8 g/日群で 52.478 ng/mg であり、4.8 g/日群で最も高く、1.2 g/日群および 2.4 g/日群の間には大きな差は認められなかった (表 2.7.2-20)。

2.5.3.4 薬物相互作用

SPD476-114 試験、SPD476-115 試験、SPD476-116 試験および SPD476-117 試験では、海外の健康な被験者 (男女) を対象に、4 種の抗菌剤 (アモキシシリン、シプロフロキサシン XR、メトロニダゾールまたはスルファメトキサゾール/トリメトプリム配合剤) の本剤 4.8 g/日 (1 日 1 回投与) 併用による薬物動態に対する影響を検討した。

本剤併用時のアモキシシリン、シプロフロキサシン XR、メトロニダゾールまたはスルファメトキサゾール/トリメトプリム配合剤の C_{max} および AUC は、本剤を併用しない場合の C_{max} および AUC の同等性の範囲内であり、これらの抗菌剤と本剤の併用による薬物相互作用は認められなかった。また、これらの抗菌剤と本剤の併用による安全性への懸念は認められなかった。

2.5.3.5 本剤の薬物動態のまとめ

国内の健康な被験者における本剤 2.4 g および 4.8 g の薬物動態を検討した MD090111N11 試験において、本剤の血漿中 5-ASA 濃度は、いずれの用量でも単回経口投与後 2 時間に t_{lag} が認められた後 2~3 峰性に推移し、投与後 24 時間以降も継続して認められた。 t_{max} は本剤 2.4 g/日で 25.0 時間、4.8 g/日で 26.0 時間であり、5-ASA および Ac-5-ASA の尿中排泄率の合計から算出したメサラジンの吸収率の平均値は、本剤 2.4 g/日で 22.7%、4.8 g/日で 17.1%であった。また、1 日 1 回 7 日間反復経口投与での血漿中 5-ASA 濃度は、いずれの用量でも反復経口投与後 48 時間で定常状態に達し、反復最終回経口投与後の血漿中 5-ASA 濃度の平均値の推移は単回経口投与時と類似していた。ゼラチンカプセルに充填したメサラジン原薬 2.4 g を空腹時単回経口投与したときの 5-ASA の t_{max} は約 2 時間であり、経口投与後は速やかに消化管上部からそのほとんどが吸収されることが報告されていること⁴³⁾を踏まえると、本剤 2.4 g および 4.8 g の薬物動態は、消化管上部でのメサラジンの吸収を抑制し、持続的にメサラジンを放出する本剤の製剤設計を支持するものであった。また、本剤の反復経口投与後に、すべての被験者において 5-ASA の代謝物である Ac-5-ASA が S 状結腸および直腸に検出されたことから、大腸で放出されたメサラジンが大腸粘膜内の代謝酵素により代謝されていることが示唆された。さらに、海外の健康な被験者における本剤 4.8 g と Asacol[®]錠 4.8 g の反復経口投与時の薬物動態を検討した SPD476-111 試験において、S 状結腸および直腸における

5-ASA および Ac-5-ASA 濃度は本剤と Asacol[®]錠とで同程度であった。これらの成績より、本剤はメサラジンを大腸に送達し、大腸でメサラジンを持続的に放出するものと考えられた。

本剤 2.4 g/日および本剤 4.8 g/日の単回経口投与時および反復経口投与時の血漿中曝露量は、国内で市販されている経口 5-ASA 製剤の用量上限の血漿中曝露量と比べ、大きく異なるものではなかった。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性を評価した試験

有効性を評価した臨床試験(評価資料および参考資料)の一覧を表 2.5.4-1 および表 2.5.4-2 に示した。

国内で実施した軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相試験 (MD090111U31 試験および MD090111U33 試験) および寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相試験 (MD090111U32 試験) の 3 試験を有効性の評価資料とした。以後、MD090111U31 試験を活動期 U31 試験、MD090111U33 試験を活動期 U33 試験、MD090111U32 試験を寛解期 U32 試験と表記した。また、国内で実施した第 I 相試験である MD090111N11 試験を N11 試験と表記した。

海外で実施された潰瘍性大腸炎患者を対象とした 9 試験を有効性の参考資料とした。内訳は、活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 II 相試験が 2 試験 (SPD476-201 試験および SPD476-202 試験)、第 III 相試験が 2 試験 (SPD476-301 試験および SPD476-302 試験)、寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした第 III 相試験が 2 試験 (SPD476-304 試験および SPD476-306 試験)、活動期の第 III 相試験の継続試験である長期投与試験が 1 試験 (SPD476-303 試験) および第 IV 相長期投与試験が 2 試験 (SPD476-404 試験および SPD476-409 試験) であった。

表 2.5.4-1 有効性評価に用いた臨床試験の一覧 (評価資料)

試験番号 (実施国または地域)	試験デザイン	対象患者	用法・用量	主要 評価項目	投与 期間	有効性 解析対象 例数	添付 資料
MD090111U31 (日本)	ランダム化、二重盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験	軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者	本剤 2.4 g/日 (1 日 1 回) 本剤 4.8 g/日 (1 日 1 回) メサラジン 2.25 g/日 (1 日 3 回)	投与期終了時の UC-DAI スコア変化量	8 週間	251 例 (FAS) 243 例 (PPS)	5.3.5.1.1
MD090111U32 (日本)	ランダム化、二重盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験	寛解期の潰瘍性大腸炎患者	本剤 2.4 g/日 (1 日 1 回) メサラジン 2.25 g/日 (1 日 3 回)	血便	48 週間	199 例 (PPS)	5.3.5.1.2
MD090111U33 (日本)	ランダム化、二重盲検、実薬対照、多施設共同、並行群間比較試験	軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者	本剤 4.8 g/日 (1 日 1 回) アサコール®錠 3.6 g/日 (1 日 3 回)	投与期終了時の UC-DAI スコア変化量	8 週間	267 例 (PPS)	5.3.5.1.3

表 2.5.4-2 有効性評価に用いた臨床試験の一覧（参考資料）（1/2）

試験番号 (実施国または地域)	試験デザイン	対象患者	用法・用量	主要 評価項目	投与 期間	有効性 解析対象 例数	添付 資料
SPD476-301 (米国、欧州、 オセアニア、 中米、アジア)	ランダム化、二 重盲検、プラセ ボ対照、多施設 共同、並行群間 比較試験	軽症から中等 症の活動期の 潰瘍性大腸炎 患者	本剤 2.4 g/日 (1 日 2 回) 本剤 4.8 g/日 (1 日 1 回) プラセボ	投与 8 週 時の寛解	8 週間	262 例 (ITT)	5.3.5.1.4
SPD476-302 (欧州)	ランダム化、二 重盲検、プラセ ボ対照、多施設 共同、並行群間 比較試験	軽症から中等 症の活動期の 潰瘍性大腸炎 患者	本剤 2.4 g/日 (1 日 1 回) 本剤 4.8 g/日 (1 日 1 回) プラセボ ASACOL® 2.4 g/日 (1 日 3 回)	投与 8 週 時の寛解	8 週間	341 例 (ITT)	5.3.5.1.5
SPD476-202 (欧州)	ランダム化、二 重盲検、多施設 共同、並行群間 比較試験	軽症から中等 症の活動期の 潰瘍性大腸炎 患者	本剤 1.2 g/日 (1 日 1 回) 本剤 2.4 g/日 (1 日 1 回) 本剤 4.8 g/日 (1 日 1 回)	投与 8 週 時の寛解	8 週間	36 例（評 価可能集 団）	5.3.5.1.6
SPD476-201 (イタリア)	ランダム化、二 重盲検、実薬対 照、多施設共 同、並行群間比 較試験	軽症から中等 症の活動期の 左側大腸炎型 潰瘍性大腸炎 患者	本剤 3.6 g/日 (1 日 3 回) ASACOL® enema 4.0 g/日 (1 日 1 回)	臨床的寛 解	8 週間	78 例 (ITT)	5.3.5.1.7
SPD476-304 (北米、欧州、 中南米、アジ ア、オセアニ ア、南アフリ カ)	ランダム化、二 重盲検、実薬対 照、多施設共 同、並行群間比 較試験	寛解期の潰瘍 性大腸炎患者	本剤 2.4 g/日 (1 日 1 回) ASACOL® 1.6 g/日 (1 日 2 回)	投与 6 カ 月時の内 視鏡的寛 解	6 カ月	679 例 (PP)	5.3.5.1.8
SPD476-306 (欧州)	ランダム化、二 重盲検、実薬対 照、多施設共 同、並行群間比 較試験	寛解期の左側 大腸炎型潰瘍 性大腸炎患者	本剤 2.4 g/日 (1 日 1 回) ASACOL® 2.4 g/日 (1 日 2 回)	投与 12 ヵ月時の 臨床的寛 解	12 カ 月	323 例 (mITT)	5.3.5.1.9
SPD476-303 (米国、オセ アニア、欧州、 中米、アジア)	ランダム化、非 盲検、多施設共 同、長期投与試 験 (SPD476-301 試験および SPD476-302 試 験からの継続)	[活動期相] SPD476-301 試 験および SPD476-302 試 験の非寛解例	本剤 4.8 g/日 (1 日 2 回)	長期投与 時におけ る安全性 および忍 容性	8 週間	304 例 (有効性 解析集 団)	5.3.5.2.1
		[維持期相] SPD476-301 試 験、 SPD476-302 試 験および 活動期相の寛 解例	本剤 2.4 g/日 (1 日 1 回) 本剤 2.4 g/日 (1 日 2 回)		12 カ 月	451 例 (有効性 解析集 団)	

表 2.5.4-2 有効性評価に用いた臨床試験の一覧（参考資料）（2/2）

試験番号 (実施国または地域)	試験デザイン	対象患者	用法・用量	主要 評価項目	投与 期間	有効性 解析対象 例数	添付 資料
SPD476-404 (米国)	非盲検、単群、多施設共同、長期投与試験	〔活動期相〕 軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者	本剤 2.4～4.8 g/日 (1 日 1 回)	—	8 週間	132 例 (有効性解析集団)	5.3.5.2.2
		〔維持期相〕 寛解期の潰瘍性大腸炎患者および活動期相の寛解例	本剤 2.4 g/日 (1 日 1 回)	投与 6 ヶ月時の臨床的再燃	12 ヶ月	207 例 (有効性解析集団)	
SPD476-409 (米国、欧州、カナダ、コロンビア、インド、南アフリカ)	非盲検、単群、多施設共同、長期投与試験	〔活動期相〕 軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者	本剤 4.8 g/日 (1 日 1 回)	—	8 週間	717 例 (有効性解析集団)	5.3.5.2.3
		〔維持期相〕 活動期相の完全寛解例または部分寛解例	本剤 2.4 g/日 (1 日 1 回)	投与 12 ヶ月時の完全寛解	12 ヶ月	459 例 (有効性解析集団)	

2.5.4.2 試験デザインの概略

潰瘍性大腸炎に対する本剤の有効性を検討するため、国内で活動期の潰瘍性大腸炎に対する有効性および寛解期の潰瘍性大腸炎に対する有効性を検証する試験をそれぞれ実施した。

本項では、評価資料とした活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験の 3 試験の試験デザインを示した。活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験のデザインは、本剤の海外臨床試験、国内の経口 5-ASA 製剤の臨床試験のデザインおよび対面助言（医薬品 ██████████ 相談；受付番号 ██████████、医薬品 ██████████ 相談；受付番号 ██████████、医薬品 ██████████ 相談；受付番号 ██████████）での助言を参考に設定した。

参考資料とした海外臨床試験については主な試験デザインを 2.7.3 項に示した（表 2.7.3-6）。

2.5.4.2.1 方法

活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験は、多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験とした。国内では、潰瘍性大腸炎（重症を除く）に対する有効性および安全性が十分に検討された経口 5-ASA 製剤が既に使用されていることから、いずれも実薬対照試験とした。対照薬は、活動期 U31 試験および寛解期 U32 試験ではペンタサ®錠 2.25 g/日（1 日 3 回）を、活動期 U33 試験ではアサコール®錠 3.6 g/日（1 日 3 回）を用いた。いずれの対照薬も本剤と外観が異なるため、盲検性を確保するためダブルダミー法を用いた。

2.5.4.2.2 対象集団

活動期 U31 試験および活動期 U33 試験では、本剤の寛解導入効果を評価するため、軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした。選択基準の Ulcerative Colitis Disease

Activity Index (UC-DAI) スコアの範囲は、国内外の軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験⁴¹⁾ ⁴²⁾ ⁴⁴⁾ での基準を参考に活動期 U31 試験では 4 以上 10 以下、活動期 U33 試験では 3 以上 8 以下と設定した。また、国内の診断基準⁵⁾ において「活動期は血便を訴え、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」とされていることを参考に、両試験とも血便スコア 1 以上、S 状結腸内視鏡スコア 1 以上をいずれも満たすこととした。さらに、重症の患者を除外するため、医師による全般的評価 (PGA) スコア 2 以下を満たすとともに、診断基準の重症度分類⁵⁾ における重症に該当しないことを確認することとした。潰瘍性大腸炎の病型が慢性持続型または急性劇症型の患者は、経口 5-ASA 製剤単剤での治療には不適切であることから除外することとした。

寛解期 U32 試験では、本剤の寛解維持効果を評価するため、寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした国内臨床試験⁴²⁾ での対象を参考に、UC-DAI スコア 2 以下の患者を対象とした。また、国内の潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン⁴⁵⁾ で血便の消失が寛解の定義とされていることを参考に、血便スコア 0 を満たすこととした。

2.5.4.2.3 用法・用量

活動期 U31 試験および寛解期 U32 試験の開始前に実施した国内第 I 相試験 (N11 試験) において、本剤 2.4 g/日および 4.8 g/日の単回および 1 日 1 回 7 日間反復投与の血中薬物濃度推移が海外と類似しており、安全性に特段の問題は認められないことを確認した (2.5.3 項、2.5.5 項参照)。

(1) 活動期の用法・用量

活動期 U31 試験の本剤の用法・用量は、海外で軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施された臨床試験 (SPD476-301 試験および SPD476-302 試験) で、本剤 2.4 g/日 (1 日 1 回) 投与および本剤 4.8 g/日 (1 日 1 回) 投与の有効性および安全性が確認されていたこと、活動期の潰瘍性大腸炎における本剤の海外承認用法・用量が 1 日 1 回 2400 mg から 4800 mg/日であることを参考に、国内の既存の経口 5-ASA 製剤と同程度の用量で同程度の有効性を示すための用法・用量として 2.4 g/日 (1 日 1 回) を、本剤の増量効果を確認する用法・用量として 4.8 g/日 (1 日 1 回) を設定した。対照薬は、試験計画立案時に国内での使用経験が豊富であったペンタサ®錠とし、用法・用量はペンタサ®錠の承認用法・用量で通常使用される用量の上限とされている 2.25 g/日 (1 日 3 回) とした。以後、本項ではペンタサ®錠 2.25 g/日 (1 日 3 回) をメサラジン 2.25 g/日 (1 日 3 回) と表記した。

活動期 U33 試験の本剤の用法・用量は、国内の潰瘍性大腸炎の治療指針¹⁶⁾ では軽症から中等症の潰瘍性大腸炎の寛解導入には高用量のメサラジン投与が推奨されていること、活動期 U31 試験において本剤 2.4 g/日 (1 日 1 回) およびメサラジン 2.25 g/日 (1 日 3 回) より高い有効性が示唆されたこと、安全性に本剤の用量依存的な影響が認められなかったことに基づき 4.8 g/日 (1 日 1 回) とした。対照薬は、軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者に対する高用量の有効性が十分に検討されているアサコール®錠とした。アサコール®錠の用法・用量は、

活動期の承認用法・用量である 3.6 g/日（1 日 3 回）とした。以降、本項ではアサコール®錠 3.6 g/日（1 日 3 回）をアサコール錠 3.6 g/日（1 日 3 回）と表記した。

（2）寛解期の用法・用量

寛解期 U32 試験の本剤の用法・用量は、寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象に実施された本剤の海外臨床試験（SPD476-303 試験）で 2.4 g/日（1 日 1 回または 1 日 2 回）の 12 ヶ月投与の安全性が確認され、60%以上の患者で寛解が維持されていたこと、本剤の海外承認用法・用量であることから、2.4 g/日（1 日 1 回）と設定した。対照薬はペンタサ®錠とし、通常使用される用量の上限である 2.25 g/日（1 日 3 回）と設定した。

2.5.4.2.4 有効性評価方法

活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験では、近年の国内の経口 5-ASA 製剤の臨床試験^{41) 42)}において UC-DAI が有効性の評価指標として用いられていることを参考に、UC-DAI を有効性の評価指標として用いた。UC-DAI は、排便回数、血便、PGA および S 状結腸の粘膜所見の計 4 項目からなり、各評価項目を 0 から 3 でスコア化し、合計 0 から 12 のスコアで病態や治療効果を評価する指標である^{46) 47)}。

活動期 U31 試験および活動期 U33 試験では、近年実施された軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎を対象とした経口 5-ASA 製剤の国内外の臨床試験^{41) 42) 44)}は UC-DAI スコア変化量を主要評価項目としていることから、主要評価項目を UC-DAI スコア変化量とした。副次評価項目は、寛解（投与期終了時の UC-DAI スコアが 2 以下、かつ血便スコアが 0）、臨床的寛解（投与期終了時の血便スコアが 0、かつ排便回数スコアが 0）、内視鏡的寛解（投与期終了時の S 状結腸内視鏡スコアが 0）、改善（投与期終了時の UC-DAI スコアが投与期開始時から 2 以上改善）とし、これらの定義に合致した被験者の割合（%）を寛解率、臨床的寛解率、内視鏡的寛解率および改善率として評価した。また、UC-DAI を構成する各スコアの変化量も副次評価項目とした。

寛解期 U32 試験では、主要評価項目を血便（投与期に血便スコアが 1 以上）とし、血便が発現しなかった被験者の割合（%）を血便の非発現率として評価した。血便は、国内の「潰瘍性大腸炎の診療ガイドライン⁴⁵⁾」において寛解および再燃を判定する所見の一つとされ常時観察が可能な所見であり、寛解期の潰瘍性大腸炎を対象に最近実施された経口 5-ASA 製剤の国内臨床試験は、血便を主要評価項目としている。副次評価項目は、血便の非発現期間（投与期に血便スコアが 1 以上になるまでの期間）、再燃（投与期終了時に UC-DAI スコアが 3 以上、かつ血便スコアが 1 以上）、UC-DAI スコアの変化量、UC-DAI を構成する各スコアの変化量とした。

2.5.4.2.5 投与期間

活動期 U31 試験および活動期 U33 試験の投与期間は、軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎を対象に実施された本剤の海外臨床試験（SPD476-301 試験および SPD476-302 試験）および経口 5-ASA 製剤の国内外の臨床試験^{41) 42) 44)}での評価期間を参考に 8 週間と設定した。

寛解期 U32 試験の投与期間は、寛解期の潰瘍性大腸炎を対象に実施された本剤の海外臨床試験（SPD476-303 試験）および経口 5-ASA 製剤の国内臨床試験⁴²⁾での評価期間を参考に 48 週間と設定した。

2.5.4.2.6 解析方法

活動期 U31 試験の有効性に関する解析の目的は、投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時の UC-DAI スコア - 投与期開始時の UC-DAI スコア）について、メサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与の非劣性およびメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与の優越性を検証することとした。

本剤 2.4 g/日投与のメサラジン 2.25 g/日投与に対する非劣性の検証の主要解析対象集団は PPS とし、本剤 4.8 g/日投与のメサラジン 2.25 g/日投与に対する優越性の検証の主要解析対象集団は FAS とした。

主要評価項目に関する主要な解析では、非劣性限界値を UC-DAI スコアの変化量の差として「1.0」と設定し、UC-DAI スコアの変化量に関して、群を主効果、投与期開始時の UC-DAI スコアを共変量とした共分散分析により、投与群間の差（本剤 2.4 g/日群の変化量 - メサラジン 2.25 g/日群の変化量）の両側 95%信頼区間を算出し、その上限が非劣性限界値 1.0 を下回った場合に、非劣性が検証されることとした。非劣性限界値は、活動期の潰瘍性大腸炎を対象に過去に国内外で実施された臨床試験成績^{41) 42) 44) 48) -52)}および経口 5-ASA 製剤を対照薬とした非劣性試験^{42) 44)}の非劣性限界値を参考に設定した。非劣性が検証された場合に限り優越性の検証を実施する閉手順とし、UC-DAI スコアの変化量に関して、群を主効果、投与期開始時の UC-DAI スコアを共変量とする共分散分析によって、本剤 4.8 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群を比較し、群に関する p 値が有意水準両側 5%を下回った場合に優越性が検証されることとした。目標被験者数は、PPS のうち UC-DAI スコア変化量を算出可能な症例として 228 例とした（2.7.3.1.2.1.7 項参照）。

活動期 U33 試験の有効性に関する解析の目的は、投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時の UC-DAI スコア - 投与期開始時の UC-DAI スコア）について、アサコール錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与の非劣性を検証することとした。

アサコール錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与の非劣性の主要解析対象集団は PPS とした。

主要評価項目に関する主要な解析では、非劣性限界値を UC-DAI スコアの変化量の差として「1.1」と設定し、UC-DAI スコアの変化量に関して、群を主効果、投与期開始時の UC-DAI スコアを共変量とした共分散分析により、投与群間の平均値の差（本剤 4.8 g/日群の変化量 - アサコール錠 3.6 g/日群の変化量）の両側 95%信頼区間を算出し、その上限が非劣性限界値 1.1 を下回った場合に、非劣性が検証されることとした。非劣性限界値は、対照薬であるアサコール®錠の活動期の潰瘍性大腸炎を対象に実施された国内臨床試験成績⁴²⁾を参考に設定した。目標被験者数は、PPS のうち UC-DAI スコア変化量を算出可能な症例として 250 例とした（2.7.3.1.2.1.7 項参照）。また、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のアサコール錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証された場合、FAS を対象として投与群間の平均値の差の両側 95%信頼区間に基づき優越性の確認も行うこととした。

副次評価項目については、活動期 U31 試験および活動期 U33 試験のいずれも寛解率、臨床的寛解率、内視鏡的寛解率および改善率を求め、対照群との投与群間の差および差の両側 95%信頼区間を算出することとした。UC-DAI を構成する各スコアの変化量は主要評価項目と同様の解析を実施することとした。

欠測の場合は、活動期 U31 試験および活動期 U33 試験のいずれも UC-DAI スコアは補完しないこととした。寛解、内視鏡的寛解および改善については、それぞれ非寛解、非内視鏡的寛解および非改善として補完することとした。臨床的寛解については Last Observation Carried Forward（以後、LOCF）により補完し、それでも欠測の場合は非臨床的寛解として補完することとした。

寛解期 U32 試験の有効性に関する解析の目的は、血便の非発現率について、メサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与の非劣性を検証することとした。

本剤 2.4 g/日投与のメサラジン 2.25 g/日投与に対する非劣性の検証の主要解析対象集団は、PPS とした。

主要評価項目に関する主要な解析では、非劣性限界値は血便の非発現率の差として「-10%」と設定し、投与群間の血便の非発現率の差（本剤 2.4 g/日群 - メサラジン 2.25 g/日群）の両側 95%信頼区間の下限が非劣性の限界値-10%を上回っていた場合に、非劣性が検証されることとした。非劣性限界値は、寛解期の潰瘍性大腸炎を対象に過去に国内外で実施された臨床試験成績^{53) -57)} および経口 5-ASA 製剤を対照薬とした非劣性試験⁴²⁾の非劣性限界値を参考に設定した。目標被験者数は、PPS として 190 例とした（2.7.3.1.2.1.7 項参照）。

副次評価項目については、血便の非発現期間は、血便発現までの期間の投与群毎のハザード比およびその両側 95%信頼区間を算出した。再燃は、再燃率を求め投与群間の差および差の両側 95%信頼区間を算出した。UC-DAI を構成する各スコアの変化量は活動期 U31 試験および活動期 U33 試験の主要評価項目と同様の解析を実施した。

欠測の場合は、血便の非発現は補完しないこととした。再燃については、再燃ありとして補完することとした。

2.5.4.3 対象となった患者集団の特性

評価資料とした3試験の対象となった患者集団の特性を検討した。

(1) 被験者の内訳および解析対象集団

活動期 U33 試験に組み入れられた被験者 322 例のうち、280 例に治験薬が投与され、有効性解析集団は FAS が 278 例、PPS が 267 例であった。投与期中の中止例は 32 例であった。投与期中の中止の主な中止理由は「有害事象の発現」で 25 例であった。

活動期 U31 試験に組み入れられた被験者 279 例のうち、251 例に治験薬が投与され、有効性解析集団は FAS が 251 例、PPS が 243 例であった。投与期中の中止例は 26 例であった。投与期中の中止の主な中止理由は「有害事象の発現」で 22 例であった。

寛解期 U32 試験に組み入れられた被験者 218 例のうち、203 例に治験薬が投与され、有効性解析集団は FAS が 203 例、PPS が 199 例であった。投与期中の中止例は 38 例であった。投与期中の中止の主な中止理由は「有害事象の発現」で 23 例であった。

(2) 人口統計学的特性

活動期 U33 試験の被験者 (PPS) の年齢の平均値 $\pm$ 標準偏差は 42.1 ± 12.15 歳、範囲は 16 ~ 75 歳、65 歳以上の高齢者は 6.0% (16/267 例) であった。性別は男性 57.3% (153/267 例)、女性 42.7% (114/267 例) で、男女比は 1:0.75 であった。

活動期 U31 試験の被験者 (FAS) の年齢の平均値 $\pm$ 標準偏差は 41.0 ± 12.85 歳、範囲は 17 ~ 75 歳、65 歳以上の高齢者は 4.4% (11/251 例)、20 歳未満の被験者は 2.0% (5/251 例) であった。性別は男性 53.8% (135/251 例)、女性 46.2% (116/251 例) で、男女比は 1:0.86 であった。

寛解期 U32 試験の被験者 (PPS) の年齢の平均値 $\pm$ 標準偏差は 43.6 ± 11.45 歳、範囲は 20 ~ 70 歳、65 歳以上の高齢者は 3.0% (6/199 例) であった。性別は男性 59.3% (118/199 例)、女性 40.7% (81/199 例) で、男女比は 1:0.69 であった。

(3) 潰瘍性大腸炎の病態

活動期 U33 試験の被験者 (PPS) の投与期開始時の UC-DAI スコアの平均値 $\pm$ 標準偏差は 5.9 ± 1.56 、潰瘍性大腸炎の病型は初回発作型 18.4% (49/267 例)、再燃寛解型 81.6% (218/267 例)、病変範囲は直腸炎型 39.0% (104/267 例)、左側大腸炎型 46.8% (125/267 例)、全大腸炎型 13.1% (35/267 例)、区域性大腸炎型 1.1% (3/267 例) であった。

活動期 U31 試験の被験者 (FAS) の投与期開始時の UC-DAI スコアの平均値 $\pm$ 標準偏差は 6.4 ± 1.73 、潰瘍性大腸炎の病型は初回発作型 19.9% (50/251 例)、再燃寛解型 80.1% (201/251 例)、病変範囲は直腸炎型 35.9% (90/251 例)、左側大腸炎型 46.2% (116/251 例)、全大腸炎型 15.5% (39/251 例)、区域性大腸炎型 2.4% (6/251 例) であった。

寛解期 U32 試験の被験者 (PPS) の投与期開始時の UC-DAI スコアの平均値 $\pm$ 標準偏差は 0.8 ± 0.85 、潰瘍性大腸炎の病型は初回発作型 16.6% (33/199 例)、再燃寛解型 81.9% (163/199 例)、慢性持続型 1.5% (3/199 例)、寛解維持期間は 24 ヶ月未満 71.4% (142/199 例)、24 ヶ月以上 28.1% (56/199 例)、不明 0.5% (1/199 例)、過去の再燃回数の平均値 $\pm$ 標準偏差は 0.8 ± 0.86 回であった。

以上、活動期 U33 試験、活動期 U31 試験および寛解期 U32 試験の対象となった患者集団の特性は、現状の経口 5-ASA 製剤の主たる治療対象と差異のないものであった。

2.5.4.4 有効性の評価結果

2.5.4.4.1 活動期における有効性

2.5.4.4.1.1 国内臨床試験の成績

2.5.4.4.1.1.1 活動期 U33 試験

PPS のうち UC-DAI スコアが算出された症例において、主要評価項目である投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量 (投与期終了時の UC-DAI スコア - 投与期開始時の UC-DAI スコア) の平均値 $\pm$ 標準偏差は、本剤 4.8 g/日群で -2.6 ± 2.47 、アサコール錠 3.6 g/日群で -1.8 ± 2.64 であった。UC-DAI スコア変化量の投与群間の平均値の差 (投与期開始時の UC-DAI スコアで調整) は -0.7 (両側 95%信頼区間: $-1.3 \sim -0.1$) であった。差の両側 95%信頼区間の上限が非劣性限界値である「1.1」を下回ったため、アサコール錠 3.6 g/日 (1 日 3 回) 投与に対する本剤 4.8 g/日 (1 日 1 回) 投与の非劣性が検証された (表 2.5.4-3)。

表 2.5.4-3 投与期終了時における UC-DAI スコア変化量 (活動期 U33 試験、PPS)

解析対象集団: PPS

補完方法: OC

投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側 95%信頼区間		アサコール錠 3.6g/日群との差および両側 95%信頼区間			p値
							下限	上限	差	下限	上限	
MD-0901 4.8g/日群	134	-2.6	2.47	-8	-3.0	5	-3.0	-2.1	-0.7	-1.3	-0.1	p=0.017 ¹⁾
アサコール錠 3.6g/日群	129	-1.8	2.64	-7	-2.0	6	-2.3	-1.4				

UC-DAI スコアの変化量 = 終了時の UC-DAI スコア - 開始時の UC-DAI スコア

1) MD-0901 4.8g/日群、アサコール錠 3.6g/日群を解析対象とした共分散分析

共分散分析における統計モデル: UC-DAI スコアの変化量 = β_0 (切片) + β_1 (開始時の UC-DAI スコア) + β_2 (投与群) + 誤差 {正規分布}

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-1

アサコール錠 3.6 g/日 (1 日 3 回) 投与に対する本剤 4.8 g/日 (1 日 1 回) 投与の非劣性が検証されたため、治験実施計画書の規定に従い、FAS を対象として投与群間の平均値の差の

両側 95%信頼区間に基づき、優越性の確認を行った。FAS のうち UC-DAI スコアが算出された症例において、主要評価項目である投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時の UC-DAI スコア - 投与期開始時の UC-DAI スコア）の平均値 ± 標準偏差は、本剤 4.8 g/日群で -2.5 ± 2.51 、アサコール錠 3.6 g/日群で -1.7 ± 2.73 であった。UC-DAI スコア変化量の投与群間の平均値の差は -0.8 、その両側 95%信頼区間は $-1.4 \sim -0.2$ であったことから、アサコール錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与の優越性が確認された（表 2.5.4-4）。

表 2.5.4-4 投与期終了時における UC-DAI スコア変化量（活動期 U33 試験、FAS）

解析対象集団：FAS

補完方法：OC

投与群	例数	平均 値	標準 偏差	最小 値	中央 値	最大 値	平均値の両側 95%信頼区間		アサコール錠3.6g/日群との 差および両側95%信頼区間			p 値
							下限	上限	差	下限	上限	
MD-0901 4.8g/日群	137	-2.5	2.51	-8	-3.0	5	-2.9	-2.0	-0.8	-1.4	-0.2	p=0.009 ¹⁾
アサコール錠 3.6g/日群	135	-1.7	2.73	-7	-2.0	6	-2.1	-1.2				

UC-DAIスコアの変化量=終了時のUC-DAIスコア-開始時のUC-DAIスコア

1) MD-0901 4.8g/日群、アサコール錠3.6g/日群を解析対象とした共分散分析

共分散分析における統計モデル：UC-DAIスコアの変化量 = β_0 (切片) + β_1 (開始時のUC-DAIスコア) + β_2 (投与群) + 誤差{正規分布}

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-2

副次評価項目である寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解、改善および UC-DAI を構成する各スコアの変化量の成績は、主要評価項目を支持するものであった（表 2.5.4-5、表 2.5.4-6）。

排便回数スコアと血便スコアについてはいずれの投与群も投与 2 週時から改善が認められ、血便スコアについては本剤 4.8 g/日群とアサコール錠 3.6 g/日群との差が投与期 2 週時には -0.2 （両側 95%信頼区間： $-0.4 \sim 0.0$ ）、4 週時には -0.3 （両側 95%信頼区間： $-0.5 \sim -0.1$ ）、8 週時には -0.3 （両側 95%信頼区間： $-0.5 \sim -0.1$ ）であった（2.7.3.3.2.1.1 項）。

表 2.5.4-5 投与期終了時の寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解、改善（活動期 U33 試験）

解析対象集団：PPS

補完方法：補完あり

	投与群	例数	寛解 例数	寛解率 (%)	両側95%信頼区間		アサコール錠3.6g/日群との差 および両側95%信頼区間		
					下限	上限	差	下限	上限
寛解	MD-0901 4.8g/日群	136	59	43.4	34.9	52.1	12.8	1.4	24.3
	アサコール錠3.6g/日群	131	40	30.5	22.8	39.2			
臨床的 寛解	MD-0901 4.8g/日群	136	56	41.2	32.8	49.9	10.6	-0.8	22.1
	アサコール錠3.6g/日群	131	40	30.5	22.8	39.2			
内視鏡的 寛解	MD-0901 4.8g/日群	136	26	19.1	12.9	26.7	5.4	-3.5	14.2
	アサコール錠3.6g/日群	131	18	13.7	8.4	20.8			
	投与群	例数	改善 例数	改善率 (%)	両側95%信頼区間		アサコール錠3.6g/日群との差 および両側95%信頼区間		
					下限	上限	差	下限	上限
改善	MD-0901 4.8g/日群	136	86	63.2	54.5	71.3	9.0	-2.7	20.8
	アサコール錠3.6g/日群	131	71	54.2	45.3	62.9			

寛解：終了時に UC-DAI スコアが 2 以下、かつ血便スコアが 0

臨床的寛解：終了時に血便スコアが 0、かつ排便回数スコアが 0

内視鏡的寛解：終了時に S 状結腸内視鏡スコアが 0

改善：終了時に UC-DAI スコアが開始時から 2 以上改善

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-4, 表 11.4-5, 表 11.4-7, 表 11.4-8

表 2.5.4-6 投与期終了時における UC-DAI を構成する各スコアの変化量（活動期 U33 試験）

解析対象集団：PPS

補完方法：OC

	投与群	例数	平均値	標準 偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側 95%信頼区間		アサコール錠3.6g/日群との差 および両側95%信頼区間		
								下限	上限	差	下限	上限
排便回数 スコア	MD-0901 4.8g/日群	136	-0.5	0.93	-3	0.0	2	-0.6	-0.3	-0.2	-0.4	0.0 ¹⁾
	アサコール錠 3.6g/日群	131	-0.3	1.02	-3	0.0	2	-0.5	-0.1			
血便 スコア	MD-0901 4.8g/日群	136	-1.0	0.85	-3	-1.0	2	-1.2	-0.9	-0.3	-0.5	-0.2 ¹⁾
	アサコール錠 3.6g/日群	131	-0.6	0.82	-2	-1.0	2	-0.8	-0.5			
S状結腸 内視鏡スコア	MD-0901 4.8g/日群	134	-0.5	0.74	-2	0.0	1	-0.6	-0.4	-0.1	-0.3	0.1 ¹⁾
	アサコール錠 3.6g/日群	129	-0.4	0.81	-2	0.0	2	-0.5	-0.3			
PGA スコア	MD-0901 4.8g/日群	134	-0.6	0.68	-2	-1.0	1	-0.7	-0.4	-0.1	-0.3	0.0 ¹⁾
	アサコール錠 3.6g/日群	129	-0.5	0.71	-2	0.0	1	-0.6	-0.3			

各スコアの変化量=終了時の各スコア-開始時の各スコア

1) MD-0901 4.8g/日群、アサコール錠3.6g/日群を解析対象とした共分散分析

共分散分析における統計モデル：各スコアの変化量 = β_0 (切片) + β_1 (開始時の各スコア) + β_2 (投与群) + 誤差 {正規分布}

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-9, 表 11.4-11, 表 11.4-14, 表 11.4-16

2.5.4.4.1.1.2 活動期 U31 試験

PPS のうち、UC-DAI スコアが算出された症例において、主要評価項目である投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時の UC-DAI スコア - 投与期開始時の UC-DAI スコア）の平均値 ± 標準偏差は、本剤 2.4 g/日群で -1.9 ± 2.54 、メサラジン 2.25 g/日群で -2.4 ± 2.79 であった。UC-DAI スコア変化量の投与群間の差は 0.3（両側 95%信頼区間：-0.5～1.1）であった。差の両側 95%信頼区間の上限は非劣性限界値である「1.0」を下回っておらず、メサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与の非劣性は検証されなかった（表 2.5.4-7）。

治験実施計画書の規定に従い、優越性の検証は実施しなかった。事後的に実施した多重性を考慮しない解析では、FAS において、投与期終了時における UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量の平均値 ± 標準偏差は、本剤 4.8 g/日群で -3.3 ± 2.46 、メサラジン 2.25 g/日群で -2.4 ± 2.77 であった。UC-DAI スコア変化量の本剤 4.8 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の差およびその両側 95%信頼区間は -1.2（-2.0～-0.5）であった（表 2.5.4-8）。

表 2.5.4-7 投与期終了時における UC-DAI スコア変化量（活動期 U31 試験、PPS）

解析対象集団：PPS

補完方法：OC

投与群	例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側 95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差および両側95%信頼区間			p値
							下限	上限	差	下限	上限	
MD-0901 2.4g/日群	79	-1.9	2.54	-9	-2.0	5	-2.5	-1.4	0.3	-0.5	1.1	1)
MD-0901 4.8g/日群	77	-3.3	2.46	-10	-4.0	3	-3.9	-2.8	-1.3	-2.1	-0.5	p=0.001 2)
メサラジン 2.25g/日群	80	-2.4	2.79	-8	-2.0	3	-3.0	-1.7				

UC-DAIスコアの変化量=終了時のUC-DAIスコア-開始時のUC-DAIスコア

1) MD-0901 2.4g/日群、メサラジン2.25g/日群のみを解析対象とした共分散分析

共分散分析における統計モデル：UC-DAIスコアの変化量 = β_0 (切片) + β_1 (開始時のUC-DAIスコア) + β_2 (投与群) + 誤差 {正規分布}

2) MD-0901 4.8g/日群、メサラジン2.25g/日群のみを解析対象とした共分散分析

共分散分析における統計モデル：UC-DAIスコアの変化量 = β_0 (切片) + β_1 (開始時のUC-DAIスコア) + β_2 (投与群) + 誤差 {正規分布}

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-1

表 2.5.4-8 投与期終了時における UC-DAI スコア変化量（活動期 U31 試験、FAS）

解析対象集団：FAS

補完方法：OC

投与群	例数	平均値	標準 偏差	最小 値	中央値	最大 値	平均値の両側 95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との 差および両側95%信頼区間			p値
							下限	上限	差	下限	上限	
MD-0901 2.4g/日群	80	-1.9	2.53	-9	-2.0	5	-2.5	-1.3	0.3	-0.5	1.1	1)
MD-0901 4.8g/日群	77	-3.3	2.46	-10	-4.0	3	-3.9	-2.8	-1.2	-2.0	-0.5	p=0.002 2)
メサラジン 2.25g/日群	81	-2.4	2.77	-8	-2.0	3	-3.0	-1.7				

UC-DAIスコアの変化量=終了時のUC-DAIスコア-開始時のUC-DAIスコア

1) MD-0901 2.4g/日群、メサラジン2.25g/日群のみを解析対象とした共分散分析

共分散分析における統計モデル：UC-DAIスコアの変化量 = β_0 (切片) + β_1 (開始時のUC-DAIスコア) + β_2 (投与群) + 誤差 {正規分布}

2) MD-0901 4.8g/日群、メサラジン2.25g/日群のみを解析対象とした共分散分析

共分散分析における統計モデル：UC-DAIスコアの変化量 = β_0 (切片) + β_1 (開始時のUC-DAIスコア) + β_2 (投与群) + 誤差 {正規分布}

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-2

副次評価項目である寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解、改善および投与期終了時における UC-DAI を構成する各スコアの変化量は、いずれの項目においても本剤 2.4 g/日群はメサラジン 2.25 g/日群と同程度で、本剤 4.8 g/日群はメサラジン 2.25 g/日群と比較し有効性が高い傾向であった（表 2.5.4-9、表 2.5.4-10）。排便回数スコアと血便スコアについては、いずれの投与群も投与 2 週時から改善が認められた（2.7.3.3.2.1.1 項）。

表 2.5.4-9 投与期終了時の寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解、改善（活動期 U31 試験）

解析対象集団：FAS

補完方法：補完あり

	投与群	例数	寛解 例数	寛解率 (%)	両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差 および両側95%信頼区間		
					下限	上限	差	下限	上限
寛解	MD-0901 2.4g/日群	85	27	31.8	22.1	42.8	3.5	-10.2	17.3
	MD-0901 4.8g/日群	81	37	45.7	34.6	57.1	17.4	3.0	31.9
	メサラジン2.25g/日群	85	24	28.2	19.0	39.0			
臨床的 寛解	MD-0901 2.4g/日群	85	27	31.8	22.1	42.8	11.8	-1.3	24.8
	MD-0901 4.8g/日群	81	31	38.3	27.7	49.7	18.3	4.7	31.8
	メサラジン2.25g/日群	85	17	20.0	12.1	30.1			
内視鏡的 寛解	MD-0901 2.4g/日群	85	9	10.6	5.0	19.2	-3.5	-13.4	6.3
	MD-0901 4.8g/日群	81	16	19.8	11.7	30.1	5.6	-5.8	17.0
	メサラジン2.25g/日群	85	12	14.1	7.5	23.4			
	投与群	例数	改善 例数	改善率 (%)	両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差 および両側95%信頼区間		
					下限	上限	差	下限	上限
改善	MD-0901 2.4g/日群	85	46	54.1	43.0	65.0	-3.5	-18.4	11.4
	MD-0901 4.8g/日群	81	63	77.8	67.2	86.3	20.1	6.3	34.0
	メサラジン2.25g/日群	85	49	57.6	46.4	68.3			

寛解：終了時に UC-DAI スコアが 2 以下、かつ血便スコアが 0

臨床的寛解：血便スコアが 0、かつ排便回数スコアが 0

内視鏡的寛解：終了時に S 状結腸内視鏡スコアが 0

改善：終了時に UC-DAI スコアが開始時から 2 以上改善

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-5, 表 11.4-6, 表 11.4-7, 表 11.4-8

表 2.5.4-10 投与期終了時における UC-DAI を構成する各スコアの変化量(活動期 U31 試験)

解析対象集団: FAS

補完方法: OC

	投与群	例数	平均値	標準 偏差	最小値	中央値	最大値	平均値の両側 95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との 差および両側95%信頼区間		
								下限	上限	差	下限	上限
排便回数 スコア	MD-0901 2.4g/日群	83	-0.3	1.04	-3	0.0	2	-0.6	-0.1	0.1	-0.2	0.3 ¹⁾
	MD-0901 4.8g/日群	81	-0.5	0.99	-3	0.0	2	-0.7	-0.3	-0.2	-0.5	0.0 ²⁾
	メサラジン 2.25g/日群	83	-0.5	0.99	-3	0.0	1	-0.7	-0.3			
血便 スコア	MD-0901 2.4g/日群	83	-0.8	0.90	-2	-1.0	1	-1.0	-0.6	0.0	-0.3	0.3 ¹⁾
	MD-0901 4.8g/日群	81	-1.1	0.80	-3	-1.0	1	-1.3	-0.9	-0.4	-0.6	-0.1 ²⁾
	メサラジン 2.25g/日群	83	-0.8	0.95	-3	-1.0	1	-1.0	-0.6			
S状結腸 内視鏡スコア	MD-0901 2.4g/日群	82	-0.4	0.72	-2	0.0	1	-0.6	-0.3	0.1	-0.1	0.3 ¹⁾
	MD-0901 4.8g/日群	77	-0.8	0.83	-2	-1.0	1	-1.0	-0.6	-0.2	-0.5	0.0 ²⁾
	メサラジン 2.25g/日群	82	-0.5	0.82	-2	0.0	1	-0.7	-0.3			
PGA スコア	MD-0901 2.4g/日群	80	-0.3	0.67	-2	0.0	1	-0.5	-0.2	0.2	-0.1	0.4 ¹⁾
	MD-0901 4.8g/日群	77	-0.9	0.71	-2	-1.0	1	-1.0	-0.7	-0.4	-0.6	-0.2 ²⁾
	メサラジン 2.25g/日群	81	-0.5	0.74	-2	0.0	1	-0.7	-0.4			

各スコアの変化量=投与期終了時の各スコア-開始時の各スコア

1) MD-0901 2.4 g/日群、メサラジン 2.25 g/日群のみを解析対象とした共分散分析

共分散分析における統計モデル: 各スコアの変化量 = β_0 (切片) + β_1 (開始時の各スコア) + β_2 (投与群) + 誤差{正規分布}

2) MD-0901 4.8 g/日群、メサラジン 2.25 g/日群のみを解析対象とした共分散分析

共分散分析における統計モデル: 各スコアの変化量 = β_0 (切片) + β_1 (開始時の各スコア) + β_2 (投与群) + 誤差{正規分布}

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-9, 表 11.4-11, 表 11.4-13, 表 11.4-15

2.5.4.4.1.1.3 主要な解析に影響を与えた被験者背景の検討

活動期 U33 試験および活動期 U31 試験において、被験者背景の各因子が主要な解析の結果へ与える影響を検討した。

活動期 U33 試験では、被験者背景の各因子を共変量とした解析において、主要な解析の結果に影響を与えたと考えられる特筆すべき因子はなかった。

活動期 U31 試験では、「潰瘍性大腸炎の治療歴の詳細: 病変範囲による分類」が主要な解析の結果に影響を与えた因子であることが示唆された。病変範囲(直腸炎型、左側大腸炎型、全大腸炎型、区域性大腸炎型、右側大腸炎型)による分類のうち、区域性大腸炎型が本剤 4.8

g/日群に3例、メサラジン2.25 g/日群に3例割付され、本剤2.4 g/日群には割付られなかった。区域性大腸炎型のUC-DAIスコア変化量は他の病変範囲と比較して大きい傾向があり、いずれの症例も寛解に至った。

2.5.4.4.1.1.4 部分集団における有効性

活動期の部分集団における有効性は、活動期U33試験および活動期U31試験の投与期終了時のUC-DAIスコアの変化量（投与期終了時のUC-DAIスコア－投与期開始時のUC-DAIスコア）を指標に、主要な人口統計学的特性と潰瘍性大腸炎の疾患特性に関する項目について検討した。解析対象集団は、活動期U33試験はPPS、活動期U31試験はFASとした。

(1) 人口統計学的特性（性、年齢、体重）別の有効性

活動期U33試験および活動期U31試験の人口統計学的特性別の各部分集団におけるUC-DAIスコア変化量は、いずれの集団も活動期U33試験あるいは活動期U31試験の全体の成績と異なる傾向は認められなかった。（2.7.3.3.3.1.1項参照）。

(2) 病型別の有効性

活動期U33試験および活動期U31試験の潰瘍性大腸炎の病型別のUC-DAIスコア変化量を表2.5.4-11および表2.5.4-12に示した。初回発作型および再燃寛解型のいずれの病型においても、活動期U33試験あるいは活動期U31試験の全体の成績と異なる傾向は認められなかった。

表 2.5.4-11 潰瘍性大腸炎の病型別のUC-DAIスコア変化量（活動期U33試験）

解析対象集団：PPS

補完方法：OC

病型	投与群	例数	UC-DAIスコア変化量 (平均値 ± 標準偏差)	アサコール錠3.6 g/日群 との差 ¹⁾ (両側95%信頼区間)
初回発作型	本剤4.8 g/日群	24	-3.6 ± 1.77	-0.8 (-1.9 ~ 0.3)
	アサコール錠3.6 g/日群	22	-3.1 ± 2.59	
再燃寛解型	本剤4.8 g/日	110	-2.3 ± 2.55	-0.7 (-1.4 ~ -0.1)
	アサコール錠3.6 g/日群	107	-1.6 ± 2.59	

1) 調整済み

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-18

表 2.5.4-12 潰瘍性大腸炎の病型別の UC-DAI スコア変化量（活動期 U31 試験）

解析対象集団：FAS

補完方法：OC

病型	投与群	例数	UC-DAI スコア変化量 (平均値 ± 標準偏差)	メサラジン 2.25 g/日群 との差 ¹⁾ (両側 95%信頼区間)
初回発作型	本剤 2.4 g/日群	16	-1.6 ± 2.13	1.4 (-0.4 ~ 3.2)
	本剤 4.8 g/日群	15	-3.2 ± 3.00	-0.3 (-2.2 ~ 1.6)
	メサラジン 2.25 g/日群	18	-2.9 ± 2.86	
再燃寛解型	本剤 2.4 g/日群	64	-2.0 ± 2.63	0.0 (-0.9 ~ 0.9)
	本剤 4.8 g/日群	62	-3.4 ± 2.34	-1.5 (-2.4 ~ -0.7)
	メサラジン 2.25 g/日群	63	-2.2 ± 2.75	

1) 調整済み

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-19

(3) 病変範囲別の有効性

活動期 U33 試験および活動期 U31 試験の潰瘍性大腸炎の病変範囲別の UC-DAI スコア変化量を表 2.5.4-13 および表 2.5.4-14 に示した。直腸炎型および直腸炎型以外のいずれ病変範囲においても、活動期 U33 試験あるいは活動期 U31 試験の全体の成績と異なる傾向は認められなかった。

表 2.5.4-13 潰瘍性大腸炎の病変範囲別の UC-DAI スコア変化量（活動期 U33 試験）

解析対象集団：PPS

補完方法：OC

病変範囲	投与群	例数	UC-DAI スコア変化量 (平均値 ± 標準偏差)	アサコール錠 3.6 g/日群 との差 ¹⁾ (両側 95%信頼区間)
直腸炎型	本剤 4.8 g/日群	50	-2.7 ± 2.64	-1.9 (-2.8 ~ -1.1)
	アサコール錠 3.6 g/日群	53	-0.7 ± 1.86	
直腸炎型以外	本剤 4.8 g/日群	84	-2.5 ± 2.37	0.1 (-0.7 ~ 0.8)
	アサコール錠 3.6 g/日群	76	-2.6 ± 2.81	

1) 調整済み

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-18

表 2.5.4-14 潰瘍性大腸炎の病変範囲別の UC-DAI スコア変化量（活動期 U31 試験）

解析対象集団：FAS

補完方法：OC

病変範囲	投与群	例数	UC-DAI スコア変化量 (平均値 ± 標準偏差)	メサラジン 2.25 g/日群 との差 ¹⁾ (両側 95%信頼区間)
直腸炎型	本剤 2.4 g/日群	26	-2.0 ± 1.97	0.0 (-1.3 ~ 1.2)
	本剤 4.8 g/日群	33	-2.6 ± 2.25	-0.6 (-1.9 ~ 0.6)
	メサラジン 2.25 g/日群	28	-2.1 ± 2.56	
直腸炎型以外	本剤 2.4 g/日群	54	-1.9 ± 2.78	0.5 (-0.5 ~ 1.6)
	本剤 4.8 g/日群	44	-3.9 ± 2.50	-1.7 (-2.7 ~ -0.6)
	メサラジン 2.25 g/日群	53	-2.5 ± 2.89	

1) 調整済み

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-19

(4) 投与期開始時の UC-DAI スコア別の有効性

活動期 U33 試験および活動期 U31 試験の投与期開始時の UC-DAI スコア別の UC-DAI スコア変化量を表 2.5.4-15 および表 2.5.4-16 に示した。

投与期開始時の UC-DAI スコア別のいずれの集団も、活動期 U33 試験あるいは活動期 U31 試験の全体の成績と異なる傾向は認められなかった。

表 2.5.4-15 投与期開始時の UC-DAI スコア別の UC-DAI スコア変化量（活動期 U33 試験）

解析対象集団：PPS

補完方法：OC

投与期開始時の UC-DAI スコア	投与群	例数	UC-DAI スコア変化量 (平均値 ± 標準偏差)	アサコール錠 3.6 g/日群 との差 ¹⁾ (両側 95%信頼区間)
3 以上 5 以下	本剤 4.8 g/日群	56	-1.6 ± 2.23	-0.1 (-0.9 ~ 0.6)
	アサコール錠 3.6 g/日群	52	-1.5 ± 1.83	
6 以上 8 以下	本剤 4.8 g/日群	78	-3.3 ± 2.40	-1.1 (-2.0 ~ -0.3)
	アサコール錠 3.6 g/日群	77	-2.1 ± 3.06	

1) 調整済み

Source: 5.3.5.1.3 表 11.4-19

表 2.5.4-16 投与期開始時の UC-DAI スコア別の UC-DAI スコア変化量（活動期 U31 試験）

解析対象集団：FAS

補完方法：OC

投与期開始時の UC-DAI スコア	投与群	例数	UC-DAI スコア変化量 (平均値 ± 標準偏差)	メサラジン 2.25 g/日群 との差 ¹⁾ (両側 95%信頼区間)
4 以上 5 以下	本剤 2.4 g/日群	32	-1.4 ± 2.18	0.0 (-1.2 ~ 1.2)
	本剤 4.8 g/日群	27	-2.3 ± 1.51	
	メサラジン 2.25 g/日群	21	-1.5 ± 1.99	
6 以上 8 以下	本剤 2.4 g/日群	36	-2.1 ± 2.70	0.2 (-1.0 ~ 1.4)
	本剤 4.8 g/日群	45	-3.6 ± 2.28	
	メサラジン 2.25 g/日群	46	-2.3 ± 2.73	
9 以上 10 以下	本剤 2.4 g/日群	12	-2.5 ± 2.88	1.6 (-1.0 ~ 4.2)
	本剤 4.8 g/日群	5	-6.4 ± 4.83	
	メサラジン 2.25 g/日群	13	-4.1 ± 3.48	

1) 調整済み

Source: 5.3.5.1.1 表 11.4-21

2.5.4.4.1.2 海外臨床試験の成績

SPD476-301 試験および SPD476-302 試験（プラセボ対照二重盲検比較試験）では、軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤 2.4 g/日（SPD476-301 試験では 1 日 2 回、SPD476-302 試験では 1 日 1 回）、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）またはプラセボを 8 週間投与した。SPD476-302 試験では参照薬として Asacol[®] 2.4 g/日（1 日 3 回）を投与した。

SPD476-301 試験の主要評価項目である投与 8 週時の寛解率は、本剤 2.4 g/日群 34.1% (30/88 例)、本剤 4.8 g/日群 29.2% (26/89 例)、プラセボ群 12.9% (11/85 例) であった。本剤 2.4 g/日群および 4.8 g/日群は、いずれもプラセボ群に対する優越性を示した (χ^2 検定、それぞれ $p=0.001$ 、 $p=0.009$)。また、副次評価項目である最終評価時における投与開始時からの UC-DAI スコア変化量（最小二乗平均値）は、本剤 2.4 g/日群 -2.71、本剤 4.8 g/日群 -3.46、プラセボ群 -0.79 であった。本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群はいずれもプラセボ群に対して統計学的に有意であった（共分散分析、いずれの用量も $p<0.001$ ）。

SPD476-302 試験の主要評価項目である投与 8 週時の寛解率は、本剤 2.4 g/日群 40.5%

(34/84 例)、本剤 4.8 g/日群 41.2% (35/85 例)、プラセボ群 22.1% (19/86 例) であった。本

剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群は、いずれもプラセボ群に対する優越性を示した(χ^2 検定、それぞれ $p=0.010$ 、 $p=0.007$)。Asacol[®]群は 32.6% (28/86 例) であり、プラセボ群と統計学的に有意ではなかった。また、副次評価項目である最終評価時における投与開始時からの UC-DAI スコア変化量 (最小二乗平均値) は、本剤 2.4 g/日群-3.34、本剤 4.8 g/日群-3.58、プラセボ群-1.94、Asacol[®]群-3.11 であった。本剤 2.4 g/日、本剤 4.8 g/日および Asacol[®]はプラセボに対して統計学的に有意であった (共分散分析、それぞれ $p=0.004$ 、 $p=0.001$ 、 $p=0.015$)。

2.5.4.4.2 寛解期における有効性

2.5.4.4.2.1 国内臨床試験の成績

2.5.4.4.2.1.1 主要評価項目：血便

主要評価項目である血便の非発現率 (投与期間: 48 週間) は、本剤 2.4 g/日群 84.8% (84/99 例)、メサラジン 2.25 g/日群 78.0% (78/100 例) であった。血便の非発現率の投与群間の差および差の両側 95%信頼区間は 6.8% (-3.9~17.6%) であり、差の両側 95%信頼区間の下限が非劣性限界値である-10%を上回ったため、本剤 2.4 g/日 (1日 1 回) 投与のメサラジン 2.25 g/日 (1日 3 回) 投与に対する非劣性が検証された (表 2.5.4-17)。

表 2.5.4-17 血便の非発現率 (寛解期 U32 試験)

解析対象集団: PPS

投与群	例数	血便の 非発現 ¹⁾ 例数	血便の 非発現率 (%)	両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差 および両側95%信頼区間		
				下限	上限	差	下限	上限
MD-0901 2.4g/日群	99	84	84.8	76.2	91.3	6.8	-3.9	17.6
メサラジン2.25g/日群	100	78	78.0	68.6	85.7			

1) 2次登録日から終了時までのすべての評価(規定外来院を含む)において血便スコアが0

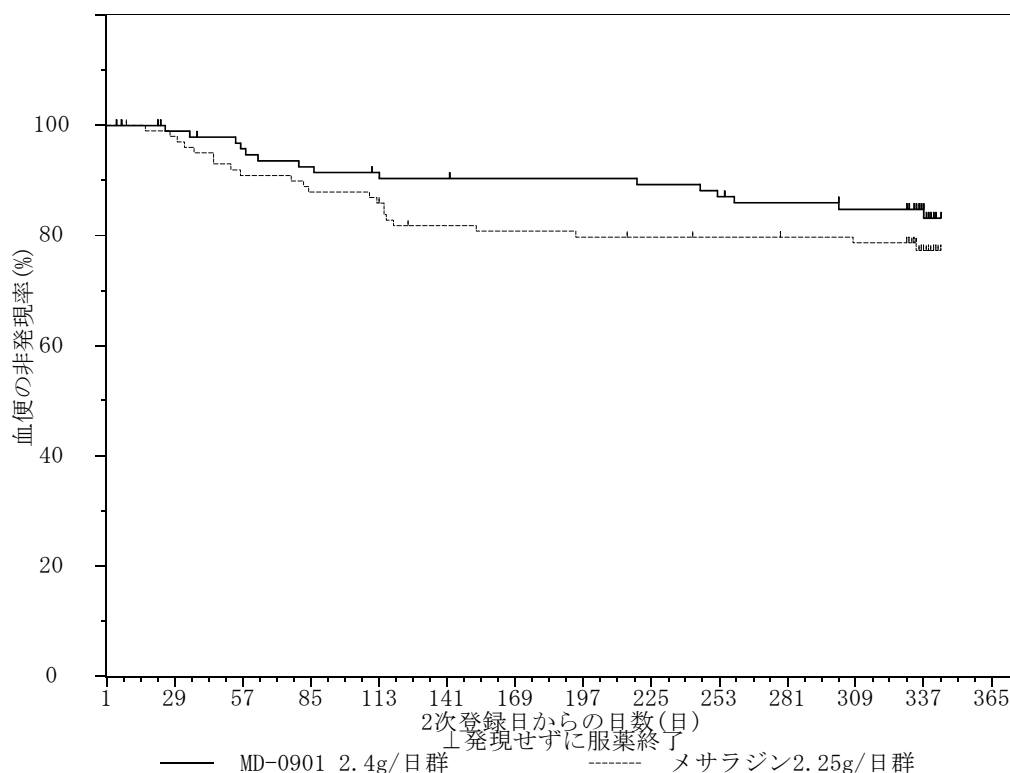
Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-1

2.5.4.4.2.1.2 副次評価項目：血便の非発現期間、再燃

寛解期 U32 試験において副次評価項目であった血便の非発現期間および再燃率について、主要評価項目を支持するものであった (図 2.5.4-1、表 2.5.4-18)。

図 2.5.4-1 血便の非発現期間の Kaplan-Meier プロット（寛解期 U32 試験）

解析対象集団：PPS



Number at risk

投与群	2次登録日からの日数(日)													
	1	29	57	85	113	141	169	197	225	253	281	309	337	365
MD-0901 2.4g/日群	99	94	89	86	84	83	82	82	81	79	77	75	53	0
メサラジン2.25g/日群	100	97	90	87	85	79	78	77	76	75	74	73	44	0

Source: 5.3.5.1.2 図 11.4-1

表 2.5.4-18 再燃率（寛解期 U32 試験）

解析対象集団：PPS

補完方法：補完あり

評価時期	投与群	例数	再燃 ¹⁾ 例数	再燃率 (%)	両側95%信頼区間		メサラジン2.25g/日群との差 および両側95%信頼区間		
					下限	上限	差	下限	上限
48週	MD-0901 2.4g/日群	99	16	16.2	9.5	24.9	-4.8	-15.6	5.9
	メサラジン2.25g/日群	100	21	21.0	13.5	30.3			
終了時	MD-0901 2.4g/日群	99	13	13.1	7.2	21.4	-4.9	-14.9	5.2
	メサラジン2.25g/日群	100	18	18.0	11.0	26.9			

1) UC-DAI スコアが3以上、かつ血便スコアが1以上

Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-4

2.5.4.4.2.1.3 部分集団における有効性

寛解期の部分集団における有効性は、寛解期 U32 試験の血便の非発現率を指標に、主要な人口統計学的特性と潰瘍性大腸炎の疾患特性に関する項目について検討した。解析対象集団は PPS とした。

(1) 人口統計学的特性（性、年齢、体重）

人口統計学的特性別の血便の非発現率は、全集団の成績と異なる傾向は認められなかった（2.7.3.3.3.2.1 項参照）。

(2) 病型別の有効性

潰瘍性大腸炎の病型別の血便の非発現率を表 2.5.4-19 に示した。いずれの集団においても、全集団の成績と明らかな違いはなかった。

表 2.5.4-19 潰瘍性大腸炎の病型別の血便の非発現率（寛解期 U32 試験）

解析対象集団：PPS

病型	投与群	例数	血便の非発現率 (%)	メサラジン 2.25 g/日群との差 (両側 95%信頼区間)
初回発作型	本剤 2.4 g/日群	18	83.3	3.3 (-23.2 ~ 29.9)
	メサラジン 2.25 g/日群	15	80.0	
再燃寛解型	本剤 2.4 g/日群	81	85.2	8.4 (-3.6 ~ 20.3)
	メサラジン 2.25 g/日群	82	76.8	

Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-15

(3) 現在の寛解維持期間別の有効性

現在の寛解維持期間別の血便の非発現率を表 2.5.4-20 に示した。いずれの集団においても、本剤 2.4 g/日群の血便の非発現率はメサラジン 2.25 g/日群とおおむね同程度であった。また、現在の寛解維持期間が短い集団ではいずれの投与群も血便の非発現率が低い傾向であった。

表 2.5.4-20 現在の寛解維持期間別の血便の非発現率（寛解期 U32 試験）

解析対象集団：PPS

現在の寛解維持期間	投与群	例数	血便の非発現率 (%)	メサラジン 2.25 g/日群との差 (両側 95%信頼区間)
3 ヶ月未満	本剤 2.4 g/日群	13	69.2	29.2 (-6.0 ~ 64.5)
	メサラジン 2.25 g/日群	15	40.0	
3 ヶ月以上 6 ヶ月未満	本剤 2.4 g/日群	9	66.7	-8.3 (-47.7 ~ 31.0)
	メサラジン 2.25 g/日群	12	75.0	
6 ヶ月以上 12 ヶ月未満	本剤 2.4 g/日群	28	82.1	-2.1 (-23.7 ~ 19.6)
	メサラジン 2.25 g/日群	19	84.2	
12 ヶ月以上 24 ヶ月未満	本剤 2.4 g/日群	20	85.0	-7.3 (-26.0 ~ 11.4)
	メサラジン 2.25 g/日群	26	92.3	
24 ヶ月以上	本剤 2.4 g/日群	28	100.0	17.9 (3.7 ~ 32.0)
	メサラジン 2.25 g/日群	28	82.1	

Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-15

(4) 投与期開始時の UC-DAI スコア別の有効性

投与期開始時の UC-DAI スコア別の血便の非発現率を表 2.5.4-21 に示した。いずれの集団においても、本剤 2.4 g/日群の血便の非発現率はメサラジン 2.25 g/日群とおおむね同程度であった。また、投与期開始時の UC-DAI スコアが大きい集団では、いずれの投与群も血便の非発現率が低い傾向であった。

表 2.5.4-21 投与期開始時の UC-DAI スコア別の血便の非発現率（寛解期 U32 試験）

解析対象集団：PPS

投与期開始時の UC-DAI スコア	投与群	例数	血便の非発現率 (%)	メサラジン 2.25 g/日群との差 (両側 95%信頼区間)
0	本剤 2.4 g/日群	45	91.1	10.3 (-3.7 ~24.2)
	メサラジン 2.25 g/日群	47	80.9	
1	本剤 2.4 g/日群	23	87.0	8.4 (-12.1 ~28.9)
	メサラジン 2.25 g/日群	28	78.6	
2	本剤 2.4 g/日群	31	74.2	2.2 (-21.2 ~25.6)
	メサラジン 2.25 g/日群	25	72.0	

Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-18

(5) 活動期 U31 試験からの移行の有無別の有効性

活動期 U31 試験からの移行の有無別の血便の非発現率を表 2.5.4-22 に示した。本剤 2.4 g/日群およびメサラジン 2.25 g/日群ともに活動期 U31 試験から移行した症例（移行例）で血便の非発現率が低い傾向が認められた。

表 2.5.4-22 活動期 U31 試験からの移行の有無別の血便の非発現率（寛解期 U32 試験）

解析対象集団：PPS

活動期 U31 試験からの移行	投与群	例数	血便の非発現率 (%)	メサラジン 2.25 g/日群との差 (両側 95%信頼区間)
なし	本剤 2.4 g/日群	94	86.2	4.3 (-6.2 ~14.7)
	メサラジン 2.25 g/日群	94	81.9	
あり	本剤 2.4 g/日群	5	60.0	43.3 (-8.9 ~95.6)
	メサラジン 2.25 g/日群	6	16.7	

Source: 5.3.5.1.2 表 11.4-15

被験者背景を比べると、移行例では移行しなかった症例（非移行例）と比べて、「投与期開始時の UC-DAI スコア」が大きい傾向および「現在の寛解維持期間」が短い傾向があった。また、「前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・併用療法」では、移行例でペンタサ錠 1.5 g/以下の症例がいなかった。(3) および (4) で述べたとおり、「現在の寛解維持期間」が短い集団あるいは「投与期開始時の UC-DAI スコア」が大きい集団で血便の非発現率が低い傾向であった。よって、移行例で血便の非発現率が高い傾向であったことは、これらの被験者背景の違いが反映されたものと考えられた。「投与期開始時の UC-DAI スコア」、「現在の寛解維持期間」および「前観察期の潰瘍性大腸炎に対する併用薬・併用療法」は、いずれも潰瘍性大腸炎の活動性に関連する被験者背景と考えられ、非移行例と比べて移行例での活動性が高かったことが、移行例で血便の非発現が低かった理由と推察された。(2.7.6.17.2.2.6 項参照)。

2.5.4.4.2.2 海外臨床試験の成績

SPD476-304 試験（実薬対照二重盲検比較試験）では、寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）または Asacol[®] 1.6 g/日（1 日 2 回）を 6 ヶ月間投与した。主要評価項目である投与 6 ヶ月時に内視鏡的寛解（定義：内視鏡スコアが 1 以下）であった被験者の割合は、本剤 2.4 g/日群 83.7%（287/343 例）、Asacol[®] 1.6 g/日群 81.5%（274/336 例）であった。投与群間の差の両側 95%信頼区間は-0.04～0.08 であり、その下限は非劣性限界値-10%（-0.10）を上回ったことから、Asacol[®] 1.6 g/日（1 日 2 回）投与に対する本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）の非劣性が検証された。

また、SPD476-306 試験（実薬対照二重盲検比較試験）では、寛解期の左側大腸炎型潰瘍性大腸炎患者を対象に本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）または Asacol[®] 2.4 g/日（1 日 2 回）を 12 ヶ月間投与した。主要評価項目である投与 12 ヶ月時に臨床的寛解（UC-DAI スコア 1 以下）であった被験者の割合は、本剤 2.4 g/日群 68.0%（106/156 例）、Asacol[®] 2.4 g/日群 65.9%（110/167 例）であった。投与群間の差およびその両側 95%信頼区間は 2.1（-8.2～12.4）であり、2 投与群は統計学的に有意ではなかった（ χ^2 検定、 $p=0.69$ ）。

2.5.4.4.3 有効性の長期維持

海外臨床試験（SPD476-303 試験）の活動期相では、本剤 2.4 g/日、本剤 4.8 g/日またはプラセボを 8 週間投与した SPD476-301 試験または SPD476-302 試験において寛解に至らなかった被験者を対象に、本剤 4.8 g/日（1 日 2 回）をさらに 8 週間投与した際の有効性を検討した。SPD476-301 試験または SPD476-302 試験で本剤 4.8 g/日の投与を受けて寛解に至らなかった被験者の SPD476-303 試験での活動期相投与 8 週時の寛解率は、それぞれ 58.5%（24/41 例）、62.2%（23/37 例）であった。

国内の寛解期 U32 試験（48 週間投与）では、血便の非発現率は投与期間に応じて徐々に低下するものの、一定の期間を超えることで血便の発現が多くなる傾向は認められなかった。本剤 2.4 g/日群の投与期終了時までの血便の非発現率は 84.8%（84/99 例）、投与期終了時の再燃率は 13.1%（13/99 例）であった。

寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験（SPD476-304 試験）では、本剤 2.4 g/日群の投与 6 ヶ月時の内視鏡的寛解率は 83.7%（287/343 例）、再燃率は 12.8%（44/343 例）であった。寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験（SPD476-306 試験）では、本剤 2.4 g/日群の投与 12 ヶ月時の臨床的寛解率は 68.0%（106/156 例）であった。

海外長期投与試験（SPD476-303 試験）の維持期相では、投与 12 ヶ月時の寛解率は本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）群 64.4%（141/219 例）、本剤 2.4 g/日（1 日 2 回）群 68.5%（159/232 例）で、再燃しなかった被験者の割合は本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）群で 88.1%（193/219 例）、本剤 2.4 g/日（1 日 2 回）群で 92.2%（214/232 例）であった。海外長期投与試験（SPD476-404 試験）の維持期相では、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）の臨床的再燃率は投与 6 ヶ月時 23.5%（46/207 例）、投与 12 ヶ月時 35.6%（69/207 例）であった。海外長期投与試験（SPD476-409 試験）の維持期相では、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）の投与 12 ヶ月時の完全寛解率は活動期からの移行

時に完全寛解であった被験者群では47.8%(87/182例)、部分寛解であった被験者群では26.0%(72/277例)であった。

2.5.4.5 有効性に関する考察と結論

2.5.4.5.1 申請する効能・効果の裏付け

活動期 U33 試験、活動期 U31 試験および寛解期 U32 試験では、16 歳から 75 歳の男女で、重症の患者を除いた主要な疾患特性（病型、病変範囲および重症度）を含む潰瘍性大腸炎患者が組み入れられた（2.5.4.3 項）。国内の治療指針¹⁶⁾において経口 5-ASA 製剤による治療が推奨されている患者は、寛解導入療法では直腸炎型および軽症から中等症の左側大腸炎型・全大腸炎型の患者、寛解維持療法ではステロイド抵抗例や依存例などを除く非難治例の患者が主であることから（2.5.1.2.1 項）、本剤の投与が想定される主要な患者が対象となったと考える。

活動期 U33 試験では、軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、主要評価項目である投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時の UC-DAI スコア-投与期開始時の UC-DAI スコア）について、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のアサコール錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証された。また、寛解期 U32 試験では寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、主要評価項目である血便の非発現率について、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与のメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証された。よって、軽症から中等症の潰瘍性大腸炎における本剤の寛解導入効果および寛解維持効果が確認された。

活動期 U33 試験、活動期 U31 試験および寛解期 U32 試験では、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）および本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）は、人口統計学的変数（性、年齢、体重）および潰瘍性大腸炎の疾患特性（病型、病変範囲、投与期開始時の UC-DAI スコア）を含むいずれの被験者背景においても有効性が認められた。

活動期 U33 試験および活動期 U31 では、潰瘍性大腸炎の重症度分類で重症と判断された患者は、経口 5-ASA 製剤単剤での治療には適切ではないと想定されることから試験対象から除外したため、重症患者における本剤の寛解導入効果は確認されていない。なお、国内の治療指針では重症の患者にはプレドニゾン経口または点滴静注が基本的な内科治療として推奨されている。

以上、本剤は国内の軽症から中等症の潰瘍性大腸炎患者において寛解導入効果および寛解維持効果をいずれも有することが確認された。よって、本剤の効能・効果は、国内の既存の経口 5-ASA 製剤の効能・効果と同様に「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」とした。

【効能・効果】

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

2.5.4.5.2 用法・用量の設定

本剤の用法・用量は、本剤の国内の薬物動態、有効性および安全性成績に基づき設定した。

(1) 薬物動態の成績

N11 試験では、本剤 2.4 g/日および本剤 4.8 g/日の空腹時単回経口投与で持続的吸収が確認され、投与 24 時間後においても血漿中 5-ASA 濃度が継続して認められた (2.5.3 項参照)。

本剤 2.4 g/日および本剤 4.8 g/日の単回経口投与時あるいは 1 日 1 回反復経口投与時の血漿中曝露量 (C_{max} および AUC) は、ペンタサ®錠 (1 日 3 回または 1 日 2 回) およびアサコール®錠 (1 日 3 回) で報告されている血漿中曝露量と比べて大きく異なるものではなかった (2.5.3 項参照)。また、食事により吸収の遅延および C_{max} がわずかに増加する傾向が認められたものの、血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の平均値の推移、尿中排泄率および吸収率に、食事による著しい影響は認められなかった (2.5.2 項参照)。

(2) 有効性の成績

1) 活動期に対する有効性

活動期 U33 試験において軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、主要評価項目である投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量 (投与期終了時の UC-DAI スコア - 投与期開始時の UC-DAI スコア) について本剤 4.8 g/日 (1 日 1 回) 投与のアサコール錠 3.6 g/日 (1 日 3 回) 投与に対する非劣性が検証された。また、治験実施計画書の規定に従い本剤 4.8 g/日 (1 日 1 回) 投与のアサコール錠 3.6 g/日 (1 日 3 回) 投与に対する優越性が確認された。副次評価項目である寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解、改善および UC-DAI を構成する各スコアの変化量の成績は、主要評価項目を支持するものであった。また、投与期開始時の UC-DAI スコア、潰瘍性大腸炎の病型、病変範囲を含む部分集団の成績は、全集団と異なる傾向は認められなかった。

活動期 U31 試験では、本剤 2.4 g/日 (1 日 1 回) 投与は主要評価項目の投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量 (投与期終了時の UC-DAI スコア - 投与期開始時の UC-DAI スコア) ではメサラジン 2.25 g/日 (1 日 3 回) 投与に対する非劣性は検証されなかった。主要評価項目および副次評価項目の寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解、改善および UC-DAI を構成する各スコアの変化量の成績を総合的に判断すると、本剤 2.4 g/日 (1 日 1 回) 投与はメサラジン 2.25 g/日 (1 日 3 回) 投与とおおむね同程度の寛解導入効果を有することが示唆された。また、本剤 4.8 g/日 (1 日 1 回) 投与については、主要評価項目において本剤 2.4 g/日 (1 日 1 回) 投与およびメサラジン 2.25 g/日 (1 日 3 回) 投与と比べ高い有効性を有することが示唆され、副次評価項目は主要評価項目の成績と同様の傾向であった。また、投与期開始時の UC-DAI

スコア、潰瘍性大腸炎の病型、病変範囲を含む主要な部分集団の成績は、全集団と異なる傾向は認められなかった。

本剤の軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験において、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回または 1 日 2 回）投与はプラセボ投与に対する優越性を示した（SPD476-301 試験、SPD476-302 試験）。

2) 寛解期に対する有効性

寛解期 U32 試験において、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与のメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証され、本剤の寛解維持効果が確認された。

本剤の海外臨床試験において、主要評価項目である内視鏡的寛解（6 ヶ月時）について本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与の Asacol® 1.6 g/日（1 日 2 回）投与に対する非劣性が検証され、寛解維持効果が確認された（SPD476-304 試験）。

(3) 安全性の成績

活動期 U31 試験（投与期間 8 週間）および寛解期 U32 試験（投与期間 48 週間）では、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与あるいは 4.8 g/日（1 日 1 回）投与に発現した有害事象および副作用の発現率や種類に、メサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与との違いは認められなかった。活動期 U31 試験では、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与の有害事象および副作用の発現率や種類に、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）との違いは認められなかった。活動期 U33 試験では、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与に発現した有害事象および副作用の発現率や種類に、アサコール錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与との違いは認められなかった。本剤の海外臨床試験あるいは市販後の安全性情報に、既存の経口 5-ASA 製剤に比べて問題となる事象は認められていない（2.5.5 項参照）。

本剤の使用が想定される潰瘍性大腸炎患者の大部分は、寛解期の患者である。よって、寛解期 U32 試験において有効性が検証された 2.4 g/日（1 日 1 回）を本剤の通常の用法・用量と設定した。また、活動期における 2.4 g/日（1 日 1 回）の有効性は、既存の経口 5-ASA 製剤の通常用量とおおむね同程度であった。

活動期の潰瘍性大腸炎に対しては、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のアサコール錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が示され、治験実施計画書の規定に従いアサコール錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する優越性が確認された（活動期 U33 試験）。また、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与は本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与に比べ高い有効性を有することが示唆された（活動期 U31 試験）。安全性には用量に依存した問題は認められなかった。国内の治療指針では、寛解導入には高用量の経口 5-ASA 製剤の投与が推奨されている。以上から、本剤の活動期の用量として 4.8 g/日（1 日 1 回）を設定した。

本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）の投与期間については、活動期 U33 試験および活動期 U31 試験の投与期間が 8 週間であったため、国内臨床試験では本剤 4.8 g/日を 8 週間以上投与した際の有効性・安全性は検討していない。

本剤の小児に対する有効性および安全性は検討していないため、成人に対する用法・用量の設定とした。

以上、本剤の推奨用法・用量を「通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1 回 2,400 mg を食後経口投与する。活動期は、通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1 回 4,800 mg を食後経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。」と設定した。

また、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞として「1 日 4,800 mg を投与する場合は、投与開始 8 週間を目安に有効性を評価し、漫然と継続しないこと。」を設定した。

【用法・用量】

通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1 回 2,400 mg を食後経口投与する。活動期は、通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1 回 4,800 mg を食後経口投与するが、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 4,800 mg を投与する場合は、投与開始 8 週間を目安に有効性を評価し、漫然と継続しないこと。

2.5.4.5.3 有効性の結論

活動期 U33 試験において、軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象に、主要評価項目である投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時の UC-DAI スコア – 投与期開始時の UC-DAI スコア）について、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のアサコール錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証された。また、治験実施計画書の規定に従い本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与のアサコール錠 3.6 g/日（1 日 3 回）投与に対する優越性が確認された。副次評価項目である寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解、改善および UC-DAI を構成する各スコアの変化量の成績は、主要評価項目を支持するものであった。

活動期 U31 試験において、主要評価項目である投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（投与期終了時の UC-DAI スコア – 投与期開始時の UC-DAI スコア）について本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与のメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性は検証されなかった。主要評価項目および副次評価項目の寛解、臨床的寛解、内視鏡的寛解、改善および UC-DAI を構成する各スコアの変化量の成績を総合的に判断すると、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与はメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与とおおむね同程度の寛解導入効果を有することが示唆された。また、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与は本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与およびメサラ

ジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に比べていずれの評価項目においても高い寛解導入効果を有することが示唆された。

寛解期 U32 試験において、主要評価項目である血便について本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与のメサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）投与に対する非劣性が検証された。

以上、軽症から中等症の活動期および寛解期の潰瘍性大腸炎に対する本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）投与および本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）投与の有効性が確認された。

2.5.5 安全性の概括評価

2.5.5.1 安全性の評価に用いた臨床試験

本剤の安全性評価に用いた国内臨床試験（評価資料）の一覧を表 2.5.5-1 に示した。

評価資料は、国内で実施した健康な被験者を対象とした 1 試験（MD090111N11 試験；本剤 2.4 g/日または本剤 4.8 g/日、単回および 7 日間反復投与）、活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした 2 試験（MD090111U31 試験；本剤 2.4 g/日、本剤 4.8 g/日またはメサラジン 2.25 g/日、8 週間投与、MD090111U33 試験；本剤 4.8 g/日またはアサコール錠 3.6 g/日、8 週間投与）および寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした 1 試験（MD090111U32 試験；本剤 2.4 g/日またはメサラジン 2.25 g/日、48 週間投与）の合計 4 試験とした。以後、本項の本文では、MD090111N11 試験を N11 試験、MD090111U31 試験を活動期 U31 試験、MD090111U33 試験を活動期 U33 試験、MD090111U32 試験を寛解期 U32 試験と表記した。

表 2.5.5-1 安全性評価に用いた国内臨床試験（評価資料）

試験番号	対象患者	試験デザイン	用法・用量	投与期間	安全性 解析対象 例数	添付 資料
MD090111N11	健康な被験者	ランダム化、二重盲検、並行群間、プラセボ対照	本剤 2.4 g/日（1 日 1 回） 4.8 g/日（1 日 1 回） プラセボ	単回、 7 日間 反復	30 例	5.3.3.1.1
MD090111U31	軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、実薬対照	本剤 2.4 g/日（1 日 1 回） 4.8 g/日（1 日 1 回） メサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）	8 週間	251 例	5.3.5.1.1
MD090111U32	寛解期の潰瘍性大腸炎患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、実薬対照	本剤 2.4 g/日（1 日 1 回） メサラジン 2.25 g/日（1 日 3 回）	48 週間	203 例	5.3.5.1.2
MD090111U33	軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者	多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間、実薬対照	本剤 4.8 g/日（1 日 1 回） アサコール®錠 3.6 g/日（1 日 3 回）	8 週間	280 例	5.3.5.1.3

参考資料は、海外で実施された健康な被験者を対象とした 14 試験、潰瘍性大腸炎患者を対象とした 9 試験、小児潰瘍性大腸炎患者を対象とした 1 試験および憩室炎患者を対象とした 2 試験の合計 26 試験とした（表 2.7.4-2、表 2.7.4-3 および表 2.7.4-4）。健康な被験者を対象とした試験のうち抗菌剤との薬物相互作用を検討した 4 試験を除く 10 試験および潰瘍性大腸炎患者を対象とした 9 試験は、潰瘍性大腸炎の効能取得または潰瘍性大腸炎における本剤の市販後の安全性評価を目的として実施された試験であり、本剤の安全性評価の参考となると判断した。また、XXXXXXXXXX実施された健康な被験者を対象に本剤と抗菌剤との薬物相互作用を検討した 4 試験および憩室炎患者を対象に本剤を 104 週投与した 2 試験についても、本剤の安全性評価の参考になると判断し参考資料とした。

2.5.5.2 安全性の評価方法

評価資料における評価方法の概略を以下に記載した。有害事象は、各試験の総括報告書では ICH 国際医薬品用語集日本版 (MedDRA/J) ver. 13.0 (N11 試験)、ver. 15.0 (活動期 U31 試験および寛解期 U32 試験) または ver. 18.0 (活動期 U33 試験) を用いて集計し、本項では ver. 18.0 に読み替えて記載した。有害事象の治験薬との因果関係は、N11 試験では、「なし」、「関連あるかもしれない」、「多分関連あり」、「明らかに関連あり」の 4 段階で判定し、「なし」以外を副作用として集計した。活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験では「否定できる」、「否定できない」の 2 段階で評価し、因果関係が否定できないと判断された有害事象を副作用とした。

有害事象について、N11 試験では第 I 期治験薬投与後から事後検査終了 (治験薬投与終了後 7 日) までに発現した有害事象を評価項目とし、活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験では投与期に発現した有害事象を安全性の主要評価項目とした。

バイタルサインについて、収縮期血圧、拡張期血圧、脈拍、体温を評価した。N11 試験では、上記に加え心電図により心拍数、RR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔、QTc (B) 間隔、QTc (F) 間隔を計測した。N11 試験で臨床的に問題となる心電図異常が認められなかったことおよび経口 5-ASA 製剤では QT/QTc 延長を含む重大な心電図異常が報告されていないことから、活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験では心電図を測定しないこととした。

臨床検査について、活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験では、一般臨床検査 (血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査) に加え、既存の経口 5-ASA 製剤の国内臨床試験で検査値異常が報告されている白血球分画、尿中 N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼおよび血清アミラーゼを測定した。さらに、活動期 U33 試験では、対照薬としたアサコール®錠の国内臨床試験にて測定された血中 LDH、血中尿酸および尿中 pH を測定することとした (2.7.4.1.1.2.1 項参照)。

N11 試験の安全性解析対象集団は、単回投与期に治験薬を投与された被験者のうち、安全性の評価に関するデータのある被験者とした。

活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験の主要な安全性解析対象集団は、投与期における安全性解析対象集団とした。投与期における安全性解析対象集団は、投与期に一度でも治験薬を服薬し、投与期の安全性に関するデータのある被験者とした。また、投与期の安全性解析対象集団に含まれる被験者のうち、後観察期の安全性に関するデータのある被験者を後観察期における安全性解析対象集団とした。

N11 試験では、治験薬が投与された 30 例を安全性解析対象とした。活動期 U31 試験では、治験薬が投与された 251 例 (本剤 2.4 g/日群 85 例、本剤 4.8 g/日群 81 例およびメサラジン 2.25 g/日群 85 例) を投与期における安全性解析対象集団とし、後観察期の安全性に関するデータがないメサラジン 2.25 g/日群の 2 例を除いた 249 例を後観察期における安全性解析対象集団とした。投与期における安全性解析対象集団は FAS と同一であった。

活動期 U33 試験では、投与期および後観察期における安全性解析対象集団を治験薬が投与された 280 例（本剤 4.8 g/日群 140 例、アサコール錠 3.6 g/日群 140 例）とした。

寛解期 U32 試験では、治験薬が投与された 203 例（本剤 2.4 g/日群 100 例、メサラジン 2.25 g/日群 103 例）を投与期における安全性解析対象集団とし、後観察期の安全性に関するデータがない本剤 2.4 g/日群の 2 例を除いた 201 例を後観察期における安全性解析対象集団とした。投与期における安全性解析対象集団は FAS と同一であった。

2.5.5.3 曝露状況

評価資料とした N11 試験、活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験の曝露状況について以下に記載した。

N11 試験で本剤 2.4 g または本剤 4.8 g が単回経口投与されたのは、それぞれ 10 例であった。また、本剤 2.4 g/日（1 日 1 回）または本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）が 7 日間反復経口投与されたのは、それぞれ 9 例であった。

活動期 U31 試験の投与期における安全性解析対象集団の服薬日数（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 2.4 g/日群 50.9 ± 13.17 日、本剤 4.8 g/日群 51.9 ± 11.57 日、メサラジン 2.25 g/日群 52.7 ± 10.53 日であった。投与期間 8 週間（± 3 日）を完了したのは、本剤 2.4 g/日群 74 例（87.1%）、本剤 4.8 g/日群 73 例（90.1%）、メサラジン 2.25 g/日群 78 例（91.8%）であった。服薬日数の分布に投与群間で著しい相違はなかった。

活動期 U33 試験の投与期における安全性解析対象集団の服薬日数（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 4.8 g/日群 53.1 ± 9.02 日、アサコール錠 3.6 g/日群 51.2 ± 11.98 日であった。投与期間 8 週間（± 3 日）を完了したのは、本剤 4.8 g/日群 127 例（90.7%）、アサコール錠 3.6 g/日群 121 例（86.4%）であった。服薬日数の分布に投与群間で著しい相違はなかった。

寛解期 U32 試験の投与期における安全性解析対象集団の服薬日数（平均値 ± 標準偏差）は、本剤 2.4 g/日群 297.9 ± 91.61 日、メサラジン 2.25 g/日群 288.0 ± 98.20 日であった。投与期間 48 週間（± 1 週間）を完了したのは、本剤 2.4 g/日群 83 例（83.0%）、メサラジン 2.25 g/日群 82 例（79.6%）であった。服薬日数の分布に投与群間で著しい相違はなかった。

国内の潰瘍性大腸炎を対象とした試験において、本剤の曝露を受けた被験者数の投与期間別の集計を表 2.5.5-2 に示した。

表 2.5.5-2 本剤の曝露を受けた被験者数の投与期間別の集計

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

投与期間	活動期 U31 試験		活動期 U33 試験	寛解期 U32 試験	本剤群の 合計 (406 例)
	本剤 2.4 g/日群 (85 例)	本剤 4.8 g/日群 (81 例)	本剤 4.8 g/日群 (140 例)	本剤 2.4 g/日群 (100 例)	
1-4 週	9	6	4	5	24
5-8 週	61	58	103	2	224
9-12 週	15	17	33	1	66
13-16 週	—	—	—	2	2
17-20 週	—	—	—	0	0
21-24 週	—	—	—	1	1
25-28 週	—	—	—	1	1
29-32 週	—	—	—	2	2
33-36 週	—	—	—	0	0
37-40 週	—	—	—	2	2
41-44 週	—	—	—	1	1
45-48 週	—	—	—	59	59
49 週以上	—	—	—	24	24
判定不能	0	0	0	0	0

Source: 5.3.5.1.1 表 12.2-2, 5.3.5.1.2 表 12.2-2, 5.3.5.1.3 表 12.2-2

2.5.5.4 治験対象集団の人口統計学およびその他の特性

評価資料とした N11 試験、活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験の人口統計学およびその他の特性について以下に記載した。

N11 試験の安全性解析対象集団の男女比は 1:1（男性 15 例、女性 15 例）で、年齢は 20～40 歳に分布し平均値 ± 標準偏差は 27.1 ± 6.0 歳であった。

活動期 U31 試験の投与期における安全性解析対象集団の年齢の平均値 ± 標準偏差は、41.0 ± 12.9 歳、範囲は 17～75 歳、65 歳以上の高齢者は 4.4%（11/251 例）、20 歳未満の被験者は 2.0%（5/251 例）であった。性別は男性が 53.8%（135/251 例）、女性が 46.2%（116/251 例）で、男女比は 1:0.86 であった。

活動期 U33 試験の投与期における安全性解析対象集団の年齢の平均値 ± 標準偏差は、41.9 ± 12.2 歳、範囲は 16～75 歳、65 歳以上の高齢者は 6.1%（17/280 例）、20 歳未満の被験者は 1.4%（4/280 例）であった。性別は男性が 56.1%（157/280 例）、女性が 43.9%（123/280 例）で、男女比は 1:0.78 であった。

寛解期 U32 試験の投与期における安全性解析対象集団の年齢の平均値 ± 標準偏差は 43.9 ± 11.7 歳、範囲は 20～75 歳、65 歳以上の高齢者は 3.9%（8/203 例）であった。性別は男性が 58.6%（119/203 例）、女性が 41.4%（84/203 例）で、男女比は 1:0.71 であった。

活動期 U31 試験の投与期における安全性解析対象集団の投与期開始時の UC-DAI スコアの平均値 ± 標準偏差は 6.4 ± 1.73、潰瘍性大腸炎の病型は初回発作型 19.9%（50/251 例）、再燃

寛解型 80.1% (201/251 例)、病変範囲は直腸炎型 35.9% (90/251 例)、左側大腸炎型 46.2% (116/251 例)、全大腸炎型 15.5% (39/251 例)、区域性大腸炎型 2.4% (6/251 例) であった。

活動期 U33 試験の投与期における安全性解析対象集団の投与期開始時の UC-DAI スコアの平均値 $\pm$ 標準偏差は 5.9 ± 1.55 、潰瘍性大腸炎の病型は初回発作型 18.9% (53/280 例)、再燃寛解型 81.1% (227/280 例)、病変範囲は直腸炎型 38.2% (107/280 例)、左側大腸炎型 46.8% (131/280 例)、全大腸炎型 13.9% (39/280 例)、区域性大腸炎型 1.1% (3/280 例) であった。

寛解期 U32 試験の安全性解析対象集団の投与期開始時の UC-DAI スコアの平均値 $\pm$ 標準偏差は 0.8 ± 0.85 、潰瘍性大腸炎の病型は初回発作型 16.3% (33/203 例)、再燃寛解型 82.3% (167/203 例)、慢性持続型 1.5% (3/203 例)、現在の寛解維持期間は 24 ヶ月未満 71.4% (145/203 例)、24 ヶ月以上 28.1% (57/203 例)、不明 0.5% (1/203 例)、過去の再燃回数の平均値 $\pm$ 標準偏差は 0.8 ± 0.85 回であった。

以上、活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験の対象となった患者集団の特性は、過去の経口 5-ASA 製剤の臨床試験における対象患者および現状の経口 5-ASA 製剤の主たる治療対象患者と特段の違いはないものとする。

2.5.5.5 安全性の評価結果

2.5.5.5.1 有害事象の評価

2.5.5.5.1.1 比較的良好とみられる有害事象

2.5.5.5.1.1.1 健康な被験者を対象とした試験

N11 試験における有害事象の発現率は本剤 2.4 g/日群 40.0% (4/10 例)、本剤 4.8 g/日群 50.0% (5/10 例) およびプラセボ群 80.0% (8/10 例) であった。副作用の発現率は本剤 2.4 g/日群 20.0% (2/10 例)、本剤 4.8 g/日群 50.0% (5/10 例) およびプラセボ群 50.0% (5/10 例) であった。2 例以上に発現した有害事象は本剤 2.4 g/日群では認められず、本剤 4.8 g/日群およびプラセボ群では下痢が各 3 例で、いずれも副作用であった。程度はいずれも軽度で、治療薬の投与は中止せず無治療で消失または回復した。

海外の健康な被験者を対象とした試験の併合成績 (SPD476-101, 102, 103, 105 および 106 試験) において、本剤群の有害事象の発現率は 67.5% (131/194 例)、副作用の発現率は 44.8% (87/194 例) であった。2.0%以上発現した有害事象は、頭痛 37.6% (73/194 例)、悪心 15.5% (30/194 例)、口唇乾燥 10.8% (21/194 例)、浮動性めまい 10.3% (20/194 例)、嘔吐 6.2% (12/194 例)、上腹部痛 6.2% (12/194 例)、咽頭痛 5.7% (11/194 例)、上気道感染 5.2% (10/194 例)、傾眠 5.2% (10/194 例)、背部痛 4.6% (9/194 例)、頸部痛 4.6% (9/194 例)、下痢 4.1% (8/194 例)、便秘 3.6% (7/194 例)、疲労 3.6% (7/194 例)、そう痒症 3.6% (7/194 例)、四肢痛 3.1% (6/194 例)、皮膚乾燥 3.1% (6/194 例)、疼痛 2.6% (5/194 例)、血管穿刺部位疼痛 2.6% (5/194 例)、下腹部痛 2.1% (4/194 例)、放屁 2.1% (4/194 例)、腹痛 2.1% (4/194 例)、口内乾燥 2.1% (4/194 例)、無力症 2.1% (4/194 例)、紅斑 2.1% (4/194 例) および熱感 2.1% (4/194 例) であった。2.0%以上発現した副作用は、頭痛 30.9% (60/194 例)、悪心 13.4% (26/194 例)、嘔

吐 6.2% (12/194 例)、浮動性めまい 6.2% (12/194 例)、上腹部痛 5.2% (10/194 例)、便秘 3.6% (7/194 例)、下痢 3.6% (7/194 例)、下腹部痛 2.1% (4/194 例) および疲労 2.1% (4/194 例) であった。

その他の海外の健康な被験者を対象とした試験 (CRO-00-15 試験、CRO-PK-0042 試験、SPD476-104, 109, 111, 114, 115, 116 および 117 試験) については、試験毎の成績を [2.7.4.2.1.1.1](#) 項に示した。

2.5.5.5.1.1.2 活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験

活動期 U31 試験における投与期の有害事象の発現率は、本剤 2.4 g/日群 50.6% (43/85 例)、本剤 4.8 g/日群 50.6% (41/81 例)、メサラジン 2.25 g/日群 50.6% (43/85 例) であった。投与期の副作用の発現率は、本剤 2.4 g/日群 24.7% (21/85 例)、本剤 4.8 g/日群 27.2% (22/81 例)、メサラジン 2.25 g/日群 18.8% (16/85 例) であった。メサラジン 2.25 g/日群と本剤 2.4 g/日群またはメサラジン 2.25 g/日群と本剤 4.8 g/日群の間において、有害事象および副作用の発現率は統計学的に有意ではなかった。

活動期 U33 試験における投与期の有害事象の発現率は、本剤 4.8 g/日群 50.0% (70/140 例)、アサコール錠 3.6 g/日群 55.7% (78/140 例) であった。投与期の副作用の発現率は、本剤 4.8 g/日群 26.4% (37/140 例)、アサコール錠 3.6 g/日群 22.9% (32/140 例) であった。アサコール錠 3.6 g/日群と本剤 4.8 g/日群の有害事象および副作用の発現率は統計学的に有意ではなかった。

重症度別の有害事象の発現率は、活動期 U31 試験では、軽度が本剤 2.4 g/日群 44.7% (38/85 例)、本剤 4.8 g/日群 46.9% (38/81 例)、メサラジン 2.25 g/日群 49.4% (42/85 例)、中等度が本剤 2.4 g/日群 8.2% (7/85 例)、本剤 4.8 g/日群 7.4% (6/81 例)、メサラジン 2.25 g/日群 8.2% (7/85 例) で、いずれの投与群でも重度の有害事象は発現しなかった。活動期 U33 試験では、軽度が本剤 4.8 g/日群 47.1% (66/140 例)、アサコール錠 3.6 g/日群 45.7% (64/140 例)、中等度が本剤 4.8 g/日群 5.0% (7/140 例)、アサコール錠 3.6 g/日群 10.7% (15/140 例)、重度が本剤 4.8 g/日群では発現せず、アサコール錠 3.6 g/日群 0.7% (1/140 例) であった。

重症度別の副作用の発現率は、活動期 U31 試験では、軽度が本剤 2.4 g/日群 20.0% (17/85 例)、本剤 4.8 g/日群 24.7% (20/81 例)、メサラジン 2.25 g/日群 17.6% (15/85 例)、中等度が本剤 2.4 g/日群 5.9% (5/85 例)、本剤 4.8 g/日群 4.9% (4/81 例)、メサラジン 2.25 g/日群 3.5% (3/85 例) であった。中等度と判定された副作用は、本剤 2.4 g/日群の潰瘍性大腸炎 4 例、発熱 1 例、本剤 4.8 g/日群の潰瘍性大腸炎 2 例、貧血、頭痛、排便回数増加、胸痛の各 1 例およびメサラジン 2.25 g/日群の副鼻腔炎、鉄欠乏性貧血、潰瘍性大腸炎の各 1 例であった。活動期 U33 試験では、軽度が本剤 4.8 g/日群 25.0% (35/140 例)、アサコール錠 3.6 g/日群 18.6% (26/140 例)、中等度が本剤 4.8 g/日群 2.1% (3/140 例)、アサコール錠 3.6 g/日群 3.6% (5/140 例)、重度が本剤 4.8 g/日群では認められず、アサコール錠 3.6 g/日群 0.7% (1/140 例) であった。

た。中等度と判定された副作用は、本剤 4.8 g/日群の間質性肺疾患、器質化肺炎および尿中血陽性の各 1 例、アサコール錠 3.6 g/日群の潰瘍性大腸炎 5 例であった。

いずれかの投与群で発現率が 2.0%以上であった投与期の有害事象を表 2.5.5-3 および表 2.5.5-4 に、投与期の副作用を表 2.5.5-5 および表 2.5.5-6 に示した。活動期 U31 試験で最も発現率が高かった有害事象は、いずれの投与群でも鼻咽頭炎で、発現率は本剤 2.4 g/日群 9.4% (8/85 例)、本剤 4.8 g/日群 11.1% (9/81 例)、メサラジン 2.25 g/日群 23.5% (20/85 例) であった。最も発現率が高かった副作用はいずれの投与群も β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加で、発現率は本剤 2.4 g/日群 7.1% (6/85 例)、本剤 4.8 g/日群 7.4% (6/81 例)、メサラジン 2.25 g/日群 7.1% (6/85 例) であった。活動期 U33 試験で最も発現率が高かった有害事象は、本剤 4.8 g/日群では鼻咽頭炎で、発現率は 7.9% (11/140 例)、アサコール錠 3.6 g/日群では潰瘍性大腸炎で、発現率は 12.1% (17/140 例) であった。最も発現率が高かった副作用は、本剤 4.8 g/日群では β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加および血中ビリルビン増加で、発現率はそれぞれ 5.0% (7/140 例)、アサコール錠 3.6 g/日群では潰瘍性大腸炎で、発現率は 5.7% (8/140 例) であった。

表 2.5.5-3 いずれかの投与群で発現率が2.0%以上であった有害事象（活動期 U31 試験）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

PT(基本語)	因果関係を問わない								
	MD-0901 2.4g/日群			MD-0901 4.8g/日群			メサラジン2.25g/日群		
	(85例)			(81例)			(85例)		
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数
全体	43	(50.6)	79	41	(50.6)	73	43	(50.6)	77
鼻咽頭炎	8	(9.4)	9	9	(11.1)	9	20	(23.5)	21
β-NアセチルD グルコサミニ ダーゼ増加	6	(7.1)	6	6	(7.4)	6	6	(7.1)	6
頭痛	3	(3.5)	3	4	(4.9)	4	1	(1.2)	1
血中ビリルビン増加	2	(2.4)	2	4	(4.9)	4	1	(1.2)	1
潰瘍性大腸炎	6	(7.1)	6	3	(3.7)	3	4	(4.7)	4
尿中血陽性	1	(1.2)	1	3	(3.7)	3	1	(1.2)	1
白血球数増加	1	(1.2)	1	3	(3.7)	3	1	(1.2)	1
C-反応性蛋白増加	2	(2.4)	2	2	(2.5)	2	1	(1.2)	1
貧血	1	(1.2)	1	2	(2.5)	2	1	(1.2)	1
尿中ブドウ糖陽性	1	(1.2)	1	2	(2.5)	2	1	(1.2)	1
体重減少	1	(1.2)	1	2	(2.5)	2	0		
血中アルカリホスファターゼ増加	0			2	(2.5)	2	1	(1.2)	1
尿中蛋白陽性	2	(2.4)	2	1	(1.2)	1	2	(2.4)	2
腹部膨満	2	(2.4)	2	1	(1.2)	1	0		
腹部不快感	0			1	(1.2)	1	2	(2.4)	2
体位性めまい	0			1	(1.2)	1	2	(2.4)	2
アミラーゼ増加	2	(2.4)	2	0			1	(1.2)	1
口腔ヘルペス	2	(2.4)	2	0			1	(1.2)	1
脱毛症	2	(2.4)	2	0			0		
血便排泄	2	(2.4)	2	0			0		
インフルエンザ	0			0			2	(2.4)	2
季節性アレルギー	0			0			2	(2.4)	2

用語辞書:MedDRA/J Ver.18.0

Source: 5.3.5.3.1 国内臨床試験 MedDRA 更新 表 U31_12.2.1 より抜粋

表 2.5.5-4 いずれかの投与群で発現率が 2.0%以上であった有害事象（活動期 U33 試験）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

PT(基本語)	因果関係を問わない					
	MD-0901 4.8g/日群			アサコール錠3.6g/日群		
	(140例)			(140例)		
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数
全体	70	(50.0)	107	78	(55.7)	139
鼻咽頭炎	11	(7.9)	11	15	(10.7)	16
β-NアセチルDグルコサミニ ダーゼ増加	9	(6.4)	9	10	(7.1)	10
潰瘍性大腸炎	7	(5.0)	7	17	(12.1)	17
血中ビリルビン増加	7	(5.0)	7	2	(1.4)	2
アミラーゼ増加	4	(2.9)	4	1	(0.7)	1
頭痛	3	(2.1)	5	8	(5.7)	10
口腔咽頭痛	3	(2.1)	3	1	(0.7)	1
貧血	1	(0.7)	1	3	(2.1)	3
咽頭炎	1	(0.7)	1	3	(2.1)	3
発疹	1	(0.7)	1	3	(2.1)	3
排便回数増加	0			4	(2.9)	4
悪心	0			3	(2.1)	4

用語辞書:MedDRA/J Ver.18.0

Source: 5.3.5.1.3 表 12.3-2 より抜粋

表 2.5.5-5 いずれかの投与群で発現率が 2.0%以上であった副作用（活動期 U31 試験）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

PT(基本語)	因果関係を否定できない								
	MD-0901 2.4g/日群			MD-0901 4.8g/日群			メサラジン2.25g/日群		
	(85例)			(81例)			(85例)		
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数
全体	21	(24.7)	32	22	(27.2)	35	16	(18.8)	24
β-NアセチルDグルコサミニ ダーゼ増加	6	(7.1)	6	6	(7.4)	6	6	(7.1)	6
頭痛	0			3	(3.7)	3	1	(1.2)	1
血中ビリルビン増加	2	(2.4)	2	4	(4.9)	4	1	(1.2)	1
潰瘍性大腸炎	4	(4.7)	4	2	(2.5)	2	2	(2.4)	2
白血球数増加	0			2	(2.5)	2	1	(1.2)	1
C-反応性蛋白増加	1	(1.2)	1	2	(2.5)	2	0		
貧血	1	(1.2)	1	2	(2.5)	2	0		
血中アルカリホスファターゼ増加	0			2	(2.5)	2	1	(1.2)	1
尿中蛋白陽性	2	(2.4)	2	1	(1.2)	1	1	(1.2)	1
アミラーゼ増加	2	(2.4)	2	0			1	(1.2)	1
脱毛症	2	(2.4)	2	0			0		

用語辞書:MedDRA/J Ver.18.0

Source: 5.3.5.3.1 国内臨床試験 MedDRA 更新 表 U31_12.2.1 より抜粋

表 2.5.5-6 いずれかの投与群で発現率が2.0%以上であった副作用（活動期 U33 試験）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

PT(基本語)	因果関係を否定できない					
	MD-0901 4.8g/日群			アサコール錠3.6g/日群		
	(140例)			(140例)		
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数
全体	37	(26.4)	47	32	(22.9)	54
β-NアセチルDグルコサミニ ダーゼ増加	7	(5.0)	7	6	(4.3)	6
血中ビリルビン増加	7	(5.0)	7	2	(1.4)	2
アミラーゼ増加	3	(2.1)	3	1	(0.7)	1
潰瘍性大腸炎	2	(1.4)	2	8	(5.7)	8

用語辞書:MedDRA/J Ver.18.0

Source: 5.3.5.1.3 表 12.3-3 より抜粋

活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外プラセボ対照比較試験の併合成績

(SPD476-301 および 302 試験併合成績)において、本剤群の有害事象の発現率は本剤 2.4 g/日群 36.2% (64/177 例)、本剤 4.8 g/日群 32.4% (58/179 例)、副作用の発現率は本剤 2.4 g/日群 14.1% (25/177 例)、本剤 4.8 g/日群 14.5% (26/179 例)であった。重度の有害事象の発現率は、本剤 2.4 g/日群 1.1% (2/177 例)、本剤 4.8 g/日群 2.2% (4/179 例)であった。

本剤のいずれかの投与群で2.0%以上発現した有害事象は、本剤 2.4 g/日群では頭痛 5.6% (10/177 例)、放屁 4.0% (7/177 例)、潰瘍性大腸炎 4.0% (7/177 例)、腹痛 2.3% (4/177 例)および下痢 2.3% (4/177 例)、本剤 4.8 g/日群では頭痛 3.4% (6/179 例)、放屁 2.8% (5/179 例)、悪心 2.8% (5/179 例)、鼻咽頭炎 2.2% (4/179 例)および発熱 2.2% (4/179 例)であった。本剤のいずれかの投与群で2.0%以上発現した副作用は、本剤 2.4 g/日群では頭痛 3.4% (6/177 例)および放屁 2.8% (5/177 例)、本剤 4.8 g/日群では悪心 2.2% (4/179 例)であった(2.7.4.2.1.1.2 項参照)。

2.5.5.5.1.1.3 寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験

寛解期 U32 試験における投与期の有害事象の発現率は、本剤 2.4 g/日群 82.0% (82/100 例)およびメサラジン 2.25 g/日群 85.4% (88/103 例)であった。投与期の副作用の発現率は、本剤 2.4 g/日群 17.0% (17/100 例)およびメサラジン 2.25 g/日群 25.2% (26/103 例)であった。

発現時期ごとの有害事象の発現率は、本剤 2.4 g/日群では0～12 週まで 44.0% (44/100 例)、12 週超 24 週まで 37.6% (35/93 例)、24 週超 36 週まで 43.8% (39/89 例)、36 週超 48 週まで 50.0% (43/86 例)、48 週超 2.5% (2/81 例)、メサラジン 2.25 g/日群では0～12 週まで 42.7% (44/103 例)、12 週超 24 週まで 50.0% (47/94 例)、24 週超 36 週まで 61.6% (53/86 例)、36 週超 48 週まで 53.6% (45/84 例)、48 週超 4.9% (4/82 例)であった。発現時期ごとの副作用の発現率は、本剤 2.4 g/日群では0～12 週まで 10.0% (10/100 例)、12 週超 24 週まで 3.2%

(3/93 例)、24 週超 36 週まで 2.2% (2/89 例)、36 週超 48 週まで 2.3% (2/86 例)、48 週超 0% (0/81 例)、メサラジン 2.25 g/日群では 0~12 週まで 13.6% (14/103 例)、12 週超 24 週まで 9.6% (9/94 例)、24 週超 36 週まで 4.7% (4/86 例)、36 週超 48 週まで 4.8% (4/84 例)、48 週超 2.4% (2/82 例) であった。

本剤 2.4 g/日群とメサラジン 2.25 g/日群の間において、有害事象および副作用の発現率は統計学的に有意ではなかった。また、本剤 2.4 g/日群の有害事象および副作用の発現率に投与期間に依存して増加する傾向は認められなかった。

重症度別の有害事象の発現率は、軽度が本剤 2.4 g/日群 78.0% (78/100 例)、メサラジン 2.25 g/日群 80.6% (83/103 例)、中等度が本剤 2.4 g/日群 12.0% (12/100 例)、メサラジン 2.25 g/日群 12.6% (13/103 例)、重度が本剤 2.4 g/日群 2.0% (2/100 例)、メサラジン 2.25 g/日群では発現しなかった。本剤 2.4 g/日群の重度の有害事象は子宮頸部癌 1 例および潰瘍性大腸炎 1 例で、いずれも副作用ではなかった。重症度別の副作用の発現率は、本剤 2.4 g/日群で軽度 14.0% (14/100 例)、中等度 4.0% (4/100 例)、メサラジン 2.25 g/日群で軽度 18.4% (19/103 例)、中等度 6.8% (7/103 例) であった。中等度と判定された有害事象の多くは潰瘍性大腸炎で、本剤 2.4 g/日群で 4.0% (4/100 例)、メサラジン 2.25 g/日群で 5.8% (6/103 例) であった。

いずれかの投与群で発現率が 2.0%以上であった投与期の有害事象を表 2.5.5-7 に、投与期の副作用を表 2.5.5-8 に示した。最も発現率が高かった有害事象はいずれの投与群でも鼻咽頭炎で、本剤 2.4 g/日群 41.0% (41/100 例)、メサラジン 2.25 g/日群 46.6% (48/103 例) であった。程度はいずれも軽度であった。最も発現率が高かった副作用は、本剤 2.4 g/日群では潰瘍性大腸炎 4.0% (4/100 例)、メサラジン 2.25 g/日群では潰瘍性大腸炎 5.8% (6/103 例) および β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 5.8% (6/103 例) であった。本剤 2.4 g/日群の潰瘍性大腸炎 2 例およびメサラジン 2.25 g/日群の潰瘍性大腸炎 4 例は中等度で、それ以外は軽度であった。

表 2.5.5-7 いずれかの投与群で発現率が2.0%以上であった有害事象（寛解期 U32 試験）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

PT(基本語)	因果関係を問わない					
	MD-0901 2.4g/日群			メサラジン2.25g/日群		
	(100例)			(103例)		
	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現率 (%)	発現 件数
全体	82	(82.0)	246	88	(85.4)	310
鼻咽頭炎	41	(41.0)	71	48	(46.6)	72
潰瘍性大腸炎	10	(10.0)	10	12	(11.7)	12
下痢	5	(5.0)	8	5	(4.9)	7
頭痛	4	(4.0)	4	10	(9.7)	14
気管支炎	4	(4.0)	4	1	(1.0)	1
アレルギー性鼻炎	4	(4.0)	5	0		
β-NアセチルDグルコサミニ ダーゼ増加	3	(3.0)	3	9	(8.7)	10
胃腸炎	3	(3.0)	3	6	(5.8)	7
腹痛	3	(3.0)	3	3	(2.9)	3
そう痒症	3	(3.0)	4	1	(1.0)	1
腹部不快感	3	(3.0)	9	0		
季節性アレルギー	3	(3.0)	3	0		
背部痛	2	(2.0)	2	6	(5.8)	7
アミラーゼ増加	2	(2.0)	2	5	(4.9)	5
胃炎	2	(2.0)	2	5	(4.9)	6
咽頭炎	2	(2.0)	3	5	(4.9)	5
歯周炎	2	(2.0)	2	4	(3.9)	4
湿疹	2	(2.0)	3	3	(2.9)	4
尿中ブドウ糖陽性	2	(2.0)	2	3	(2.9)	3
インフルエンザ	2	(2.0)	2	3	(2.9)	3
浮動性めまい	2	(2.0)	2	2	(1.9)	3
齲歯	2	(2.0)	2	1	(1.0)	1
胃食道逆流性疾患	2	(2.0)	2	1	(1.0)	1
高血圧	2	(2.0)	2	1	(1.0)	1
口腔咽頭痛	2	(2.0)	2	1	(1.0)	1
腹部膨満	2	(2.0)	2	0		
節足動物刺傷	2	(2.0)	2	0		
喘息	2	(2.0)	2	0		
血便排泄	2	(2.0)	2	0		
手足口病	2	(2.0)	2	0		
肝機能検査異常	2	(2.0)	2	0		
腱鞘炎	2	(2.0)	2	0		
感染性腸炎	2	(2.0)	2	0		
貧血	1	(1.0)	1	5	(4.9)	5
尿中血陽性	1	(1.0)	1	4	(3.9)	4
肝機能異常	1	(1.0)	2	4	(3.9)	4
口内炎	1	(1.0)	1	4	(3.9)	4
上腹部痛	1	(1.0)	1	3	(2.9)	8
関節周囲炎	1	(1.0)	1	3	(2.9)	3
痔核	0			4	(3.9)	4
带状疱疹	0			3	(2.9)	3
腎結石症	0			3	(2.9)	3
口腔ヘルペス	0			3	(2.9)	4

用語辞書:MedDRA/J Ver.18.0

Source: 5.3.5.3.1 国内臨床試験 MedDRA 更新 表 U32_12.2.1 より抜粋

表 2.5.5-8 いずれかの投与群で発現率が 2.0%以上であった副作用（寛解期 U32 試験）

解析対象集団：投与期における安全性解析対象集団

PT(基本語)	因果関係を否定できない					
	MD-0901 2.4g/日群			メサラジン2.25g/日群		
	(100例)			(103例)		
	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数	発現 例数	発現 率 (%)	発現 件数
全体	17	(17.0)	20	26	(25.2)	35
潰瘍性大腸炎	4	(4.0)	4	6	(5.8)	6
β-NアセチルD グルコサミニ ダーゼ増加	2	(2.0)	2	6	(5.8)	7
アミラーゼ増加	1	(1.0)	1	3	(2.9)	3
腹部膨満	2	(2.0)	2	0		
貧血	0			3	(2.9)	3

用語辞書:MedDRA/J Ver.18.0

Source: 5.3.5.3.1 国内臨床試験 MedDRA 更新 表 U32_12.2.1 より抜粋

寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験（SPD476-304 試験）において、本剤 2.4 g/日群の有害事象の発現率は 37.1%（154/415 例）、副作用の発現率は 12.3%（51/415 例）であった。重度の有害事象の発現率は 2.7%（11/415 例）であった。本剤 2.4 g/日群に 2.0%以上発現した有害事象は、潰瘍性大腸炎 3.9%（16/415 例）、頭痛 3.9%（16/415 例）、鼻咽頭炎 2.9%（12/415 例）、腹痛 2.2%（9/415 例）および上気道感染 2.2%（9/415 例）であった。本剤 2.4 g/日群で 2.0%以上発現した副作用は、潰瘍性大腸炎 2.4%（10/415 例）であった。

2.5.5.5.1.1.4 潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験の併合成績

国内の潰瘍性大腸炎患者を対象とした活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験の併合成績において、投与期の有害事象の発現率は本剤 2.4 g/日群 67.6%（125/185 例）、本剤 4.8 g/日群 50.2%（111/221 例）、メサラジン 2.25 g/日群 69.7%（131/188 例）、アサコール錠 3.6 g/日群 55.7%（78/140 例）であった。本剤併合群（2.4 g/日群および 4.8 g/日群）では 58.1%（236/406 例）であった。投与期の副作用の発現率は本剤 2.4 g/日群 20.5%（38/185 例）、本剤 4.8 g/日群 26.7%（59/221 例）、メサラジン 2.25 g/日群 22.3%（42/188 例）、アサコール錠 3.6 g/日群 22.9%（32/140 例）であった。本剤併合群（2.4 g/日群および 4.8 g/日群）では 23.9%（97/406 例）であった。いずれかの投与群で発現率が 2.0%以上であった投与期の有害事象および副作用を 2.7.4 項に示した（表 2.7.4-17 および表 2.7.4-18）。投与期に本剤併合群で 2.0%以上に発現した有害事象は、鼻咽頭炎 17.0%（69/406 例）、潰瘍性大腸炎 6.4%（26/406 例）、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 5.9%（24/406 例）、頭痛 3.4%（14/406 例）、血中ビリルビン増加 3.4%（14/406 例）およびアミラーゼ増加 2.0%（8/406 例）であった。投与期に本剤併合群で 2.0%に発現した副作用は、β-N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 5.2%（21/406 例）、

血中ビリルビン増加 3.2% (13/406 例)、潰瘍性大腸炎 3.0% (12/406 例) であった。その他の副作用の発現率は、アミラーゼ増加 1.5% (6/406 例)、腹部膨満 1.0% (4/406 例)、頭痛 1.0% (4/406 例)、貧血 1.0% (4/406 例)、C-反応性蛋白増加 1.0% (4/406 例) および尿中蛋白陽性 1.0% (4/406 例) であった。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験の併合成績 (SPD476-201, 202, 301, 302, 303, 304, 404 および 409 試験) において、本剤群の有害事象の発現率は 47.2% (985/2085 例)、副作用の発現率は 13.1% (273/2085 例) であった。本剤群に 2.0%以上発現した副作用はなかった。1.0%以上発現した副作用は、頭痛 1.4% (29/2085 例)、潰瘍性大腸炎 1.6% (34/2085 例) および下痢 1.0% (20/2085 例) であった。

2.5.5.5.1.1.5 その他の臨床試験

SPD476-301 試験および SPD476-302 試験 (投与期間: 8 週間) の継続試験である SPD476-303 試験の活動期相では、本剤 4.8 g/日群の有害事象の発現率は 23.1% (72/312 例) で、副作用の発現率は 8.7% (27/312 例) であった。重度の有害事象の発現率は 2.6% (8/312 例) であった。2.0%以上発現した有害事象は、潰瘍性大腸炎 2.2% (7/312 例)、嘔吐 2.2% (7/312 例) および頭痛 2.6% (8/312 例) であった。2.0%以上に発現した副作用は認められなかった。活動期相における本剤 4.8 g/日の安全性プロファイルは、先行試験の本剤の成績と類似していた (2.7.4.1.2.4.1 項、2.7.4.1.3.4.1 項、2.7.4.2.1.1.4 項)。

参考資料とした海外の憩室炎患者を対象とした 2 試験 (SPD476-313 および 314 試験) において、本剤 1.2 g/日、2.4 g/日および 4.8 g/日を 104 週間投与した時の安全性を検討した。

SPD476-313 試験の有害事象の発現率は、本剤 1.2 g/日群 76.2% (109/143 例)、本剤 2.4 g/日群 74.1% (106/143 例)、本剤 4.8 g/日群 67.3% (101/150 例) であった。副作用の発現率は、本剤 1.2 g/日群 13.3% (19/143 例)、本剤 2.4 g/日群 14.0% (20/143 例)、本剤 4.8 g/日群 13.3% (20/150 例) であった。SPD476-314 試験の有害事象の発現率は、本剤 1.2 g/日群 73.0% (108/148 例)、本剤 2.4 g/日群 75.5% (111/147 例)、本剤 4.8 g/日群 73.8% (110/149 例) であった。副作用の発現率は、本剤 1.2 g/日群 16.9% (25/148 例)、本剤 2.4 g/日群 12.2% (18/147 例)、本剤 4.8 g/日群 20.8% (31/149 例) であった。

いずれの用量も忍容性が認められ、新たな安全性上の問題は認められなかった (2.7.4.1.2.6 項、2.7.4.1.3.6 項、2.7.4.2.1.1.6 項)。

2.5.5.5.1.2 死亡およびその他の重篤な有害事象

2.5.5.5.1.2.1 死亡

死亡例は、活動期 U31 試験、活動期 U33 試験、寛解期 U32 試験および N11 試験のいずれの試験においても認められなかった。

海外臨床試験では、潰瘍性大腸炎を対象とした長期投与試験（SPD476-303 試験および SPD476-409 試験）において 3 例が死亡に至った。内訳は、自殺既遂、感電および脳血管発作であった。いずれも治験薬との因果関係は否定された。また、憩室炎患者を対象とした試験（SPD476-314 試験）において 1 例が多臓器不全のため死亡した。治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.5.1.2.2 その他の重篤な有害事象

N11 試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

活動期 U31 試験の投与期および後観察期における重篤な有害事象を表 2.7.4-21 に示した。重篤な有害事象は本剤 2.4 g/日群で潰瘍性大腸炎が 1 例 1 件、本剤 4.8 g/日群で潰瘍性大腸炎が 1 例 1 件、頭痛および心膜炎（同一例）が各 1 例 1 件に認められた。メサラジン 2.25 g/日群では認められなかった。本剤 4.8 g/日群に発現した心膜炎を除き、いずれも投与期に発現した。心膜炎は、治験薬投与中止後の後観察期に発現した。投与期および後観察期の重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定できないと判定され、後観察期に発現した心膜炎を除いて治験薬の投与中止に至った。いずれの重篤な有害事象も後観察期終了時まであるいは追跡調査にて回復を確認した。

活動期 U33 試験の投与期および後観察期における重篤な有害事象を表 2.7.4-22 に示した。重篤な有害事象は本剤 4.8 g/日群で間質性肺疾患が 1 例 1 件、うつ病が 1 例 1 件、潰瘍性大腸炎が 1 例 1 件、器質化肺炎が 1 例 1 件、アサコール錠 3.6 g/日群で潰瘍性大腸炎が 2 例 2 件、膀胱癌が 1 例 1 件、心筋炎が 1 例 1 件に認められた。本剤 4.8 g/日群に発現したうつ病を除き、その他の重篤な有害事象は投与期に発現した。うつ病は治験薬を 8 週間投与後、後観察期に発現した。本剤 4.8 g/日群に発現した潰瘍性大腸炎およびうつ病、アサコール錠 3.6 g/日群に発現した膀胱癌については治験薬との因果関係が否定された。その他の重篤な有害事象はいずれも治験薬との因果関係は否定できないと判定され、治験薬の投与中止に至った。いずれの重篤な有害事象も追跡調査にて回復または軽快を確認した。

寛解期 U32 試験の投与期および後観察期における重篤な有害事象を表 2.7.4-23 に示した。重篤な有害事象は本剤 2.4 g/日群で潰瘍性大腸炎が 1 例 1 件、子宮頸部癌が 1 例 1 件、メサラジン 2.25 g/日群で卵巣嚢胞が 1 例 1 件、流産が 1 例 1 件に認められた。後観察期に発現した流産を除き、いずれも投与期に発現した。治験薬との因果関係はいずれも否定できると判定され、潰瘍性大腸炎および子宮頸部癌では治験薬の投与を中止した。いずれの重篤な有害事象も後観察期終了時まであるいは追跡調査にて回復を確認した。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験における重篤な有害事象の一覧を表 2.7.4-24 に示した。重篤な有害事象は本剤群で 84 例に認められ、内訳は 1.2 g/日群 1 例、本

剤 2.4 g/日群 56 例、本剤 4.8 g/日群 24 例、本剤 2.4～4.8 g/日群 3 例であった。そのうち副作用は、膵炎 4 例（本剤 2.4 g/日群 2 例、本剤 4.8 g/日群 2 例）、急性膵炎 2 例（本剤 2.4 g/日群 1 例、本剤 4.8 g/日群 1 例）、潰瘍性大腸炎 2 例（本剤 2.4 g/日群 1 例、本剤 4.8 g/日群 1 例）、肝機能検査異常 1 例（本剤 2.4 g/日群）、メレナ 1 例（本剤 2.4 g/日群）、下痢 1 例（本剤 2.4 g/日群）、肺感染 1 例（本剤 4.8 g/日群）であった。いずれの副作用も回復または消失した。

2.5.5.5.1.3 その他の重要な有害事象

重要な有害事象は、治験薬の休薬や投与中止、重要な併用療法の追加に至った有害事象、著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常およびその他医学的に重要な有害事象のうち、重篤な有害事象以外の有害事象とした。

N11 試験における重要な有害事象は、本剤 4.8 g/日群の 1 例に認められた肝機能検査異常で、治験薬との因果関係は否定されず、治験薬の投与中止に至った。

活動期 U31 試験の投与期における重要な有害事象を表 2.7.4-25 に示した。重要な有害事象の発現率は本剤 2.4 g/日群 10.6% (9/85 例)、本剤 4.8 g/日群 9.9% (8/81 例)、メサラジン 2.25 g/日群 10.6% (9/85 例) であった。2 例以上に認められた重要な有害事象は、本剤 2.4 g/日群では潰瘍性大腸炎 5.9% (5/85 例)、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 2.4% (2/85 例)、本剤 4.8 g/日群では潰瘍性大腸炎 2.5% (2/81 例)、白血球数増加 2.5% (2/81 例)、メサラジン 2.25 g/日群では潰瘍性大腸炎 4.7% (4/85 例)、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 2.4% (2/85 例) であった。重要な有害事象と判断された理由は、主に治験薬投与中止であった。

活動期 U31 試験の治験薬投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-48、副作用を表 2.7.4-49 に示した。治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は本剤 2.4 g/日群 10.6% (9/85 例)、本剤 4.8 g/日群 8.6% (7/81 例)、メサラジン 2.25 g/日群 7.1% (6/85 例) で、副作用の発現率は本剤 2.4 g/日群 8.2% (7/85 例)、本剤 4.8 g/日群 6.2% (5/81 例)、メサラジン 2.25 g/日群 2.4% (2/85 例) であった。治験薬投与中止に至った最も頻度の高い有害事象は、いずれの投与群も潰瘍性大腸炎で、本剤 2.4 g/日群 7.1% (6/85 例)、本剤 4.8 g/日群 3.7% (3/81 例)、メサラジン 2.25 g/日群 4.7% (4/85 例) であった。

活動期 U33 試験の投与期における重要な有害事象を表 2.7.4-26 に示した。重要な有害事象の発現率は本剤 4.8 g/日群 4.3% (6/140 例)、アサコール錠 3.6 g/日群 10.0% (14/140 例) であった。2 例以上に認められた重要な有害事象は潰瘍性大腸炎のみで、発現率は本剤 4.8 g/日群 3.6% (5/140 例)、アサコール錠 3.6 g/日群 8.6% (12/140 例) であった。重要な有害事象と判断された理由は、主に治験薬投与中止であった。

活動期 U33 試験の治験薬投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-52、副作用を表 2.7.4-53 に示した。治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は本剤 4.8 g/日群 5.7% (8/140 例)、アサコール錠 3.6 g/日群 12.1% (17/140 例) で、副作用の発現率は本剤 4.8 g/日群 3.6% (5/140 例)、アサコール錠

3.6 g/日群 7.1% (10/140 例) であった。治験薬投与中止に至った最も頻度の高い有害事象は、いずれの投与群も潰瘍性大腸炎で、本剤 4.8 g/日群 3.6% (5/140 例)、アサコール錠 3.6 g/日群 10.0% (14/140 例) であった。

寛解期 U32 試験の投与期における重要な有害事象を表 2.7.4-27 に示した。重要な有害事象の発現率は本剤 2.4 g/日群 11.0% (11/100 例)、メサラジン 2.25 g/日群 16.5% (17/103 例) であった。2 例以上に認められた重要な有害事象は、本剤 2.4 g/日群では潰瘍性大腸炎 6.0% (6/100 例)、メサラジン 2.25 g/日群では潰瘍性大腸炎 6.8% (7/103 例)、アミラーゼ増加 3.9% (4/103 例)、貧血 1.9% (2/103 例) および妊娠時曝露 1.9% (2/103 例) であった。重要な有害事象と判断された理由は、主に治験薬投与中止であった。

寛解期 U32 試験の治験薬投与中止に至った有害事象を表 2.7.4-56、副作用を表 2.7.4-57 に示した。治験薬投与中止に至った有害事象の発現率は本剤 2.4 g/日群 12.0% (12/100 例)、メサラジン 2.25 g/日群 11.7% (12/103 例)、副作用の発現率は本剤 2.4 g/日群 8.0% (8/100 例)、メサラジン 2.25 g/日群 5.8% (6/103 例) であった。治験薬投与中止に至った最も頻度の高い有害事象は、いずれの投与群も潰瘍性大腸炎で、本剤 2.4 g/日群 7.0% (7/100 例)、メサラジン 2.25 g/日群 6.8% (7/103 例) であった。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験の併合成績 (SPD476-201, 202, 301, 302, 303, 304, 404 および 409 試験) では、本剤併合群で中止に至った有害事象の発現率は 8.2% (172/2085 例) であった (表 2.7.4-28 参照)。

2.5.5.5.1.4 特徴的な有害事象の解析

国内臨床試験 (活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験) で原疾患の悪化である「潰瘍性大腸炎」および経口 5-ASA 製剤で注意すべき有害事象とされている「膵炎」、「腎および尿路障害」、「肝胆道系障害」および「過敏症状」について検討した (2.7.4.2.1.5.2 項参照)。

「潰瘍性大腸炎」については、活動期 U31 試験では本剤 2.4 g/日群 7.1% (6/85 例)、本剤 4.8 g/日群 3.7% (3/81 例)、メサラジン 2.25 g/日群 4.7% (4/85 例)、活動期 U33 試験では本剤 4.8 g/日群 5.0% (7/140 例)、アサコール錠 3.6 g/日群 12.1% (17/140 例)、寛解期 U32 試験では本剤 2.4 g/日群 10.0% (10/100 例)、メサラジン 2.25 g/日群 11.7% (12/103 例) に発現が認められた。追跡調査を実施した症例はいずれも潰瘍性大腸炎の症状に応じた治療の後、軽快または回復した。活動期 U33 試験では、アサコール錠 3.6 g 群において潰瘍性大腸炎の重症度が軽症に比べて中等症の集団の発現率が高値であった。

「膵炎」、「腎および尿路障害」あるいは「肝胆道系障害」に分類される有害事象および「過敏症状」として報告された有害事象で、それぞれ本剤の併合群に複数発現が認められたものはなかった。関連する有害事象として本剤の併合群に複数発現が認められたもののうち、重症度が中等度であったものは、尿中血陽性 1 例 (本剤 4.8 g/日群) および発熱 1 例 (本剤 2.4 g/

日群)で、それ以外はいずれも軽度であった。また、本剤の併合群で治験薬投与中止に至った有害事象は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加とアラニンアミノトランスフェラーゼ増加を併発した1例(本剤4.8 g/日群)、肝機能異常1例(本剤4.8 g/日群)および発熱1例(本剤2.4 g/日群)であった。

いずれの有害事象についても、発現率、重症度、投与中止率に本剤群に特有の傾向は認められなかった。また、本剤4.8 g/日群と本剤2.4 g/日群との違いは認められなかった。いずれの有害事象についても、本剤の投与量あるいは投与期間依存的に発現率が高くなる傾向は認められなかった。

2.5.5.5.2 臨床検査値の評価

N11 試験、活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験での臨床検査値について、本剤2.4 g/日群および本剤4.8 g/日群間および本剤群とメサラジン2.25 g/日群またはアサコール錠3.6 g/日群間で、明らかな違いは認められなかった。また、本剤群で、開始時からの投与期終了時までの臨床検査値の変化は、特に臨床的に問題となるものは認められなかった。

臨床検査値に関連する有害事象はいずれも軽度であった。

2.5.5.5.3 バイタルサイン、心電図

N11 試験、活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験でのバイタルサインについて、特に臨床的に問題となる変動は認められなかった。N11 試験で測定された心電図について、有害事象と判断された異常所見は認められなかった。

2.5.5.6 特別な患者集団および状況下における安全性

2.5.5.6.1 部分集団による安全性

活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験において、人口統計学的特性、疾患の特性、投与期開始時の UC-DAI スコアおよび併用薬の有無別の投与期の有害事象および副作用の発現率について、部分集団による特筆すべき傾向は認められなかった。また、本剤2.4 g/日群と本剤4.8 g/日群の間、本剤群とメサラジン2.25 g/日群の間および本剤4.8 g/日群とアサコール錠3.6 g/日群の間で、有害事象および副作用の発現率に部分集団による明らかな違いは認められなかった。(2.7.4.5 項参照)。

潰瘍性大腸炎患者を対象とした海外臨床試験の併合成績 (SPD476-201, 202, 301, 302, 303, 304, 404 および 409 試験) において、年齢および人種には有害事象の発現率や種類に明らかな傾向や相違はなかった。男女別の有害事象の発現率は男性 44.5%および女性 50.3%であった。

2.5.5.6.1.1 小児

国内では小児潰瘍性大腸炎患者を対象とした試験は実施していない。

添付文書の【使用上の注意（小児等への投与）】で「未熟児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない。」と注意喚起する予定である。

なお、海外では小児の潰瘍性大腸炎を対象に本剤の薬物動態および安全性を検討する試験（SPD476-112 試験）を実施した（2.7.6.30 項）。SPD476-112 試験では、5 歳から 17 歳の小児の潰瘍性大腸炎患者 52 例を対象に、本剤 30 mg/kg/日、60 mg/kg/日または 100 mg/kg/日（900 mg/日～4800 mg/日）のいずれかの用量で 7 日間投与した。有害事象として腹痛、筋骨格痛および頭痛がそれぞれ 2 例認められ、その他の有害事象はいずれも 1 例であった。[REDACTED]

2.5.5.6.1.2 高齢者

活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験において、有害事象および副作用の発現率に年齢に依存した傾向は認められなかった。本剤が投与された 65 歳以上の被験者は、活動期 U31 試験では本剤 2.4 g/日群 3 例、本剤 4.8 g/日群 5 例、活動期 U33 試験では本剤 4.8 g/日群 6 例、寛解期 U32 試験では本剤 2.4 g/日群 3 例であった。65 歳以上の被験者で認められた有害事象や副作用の種類や重症度に 65 歳未満の被験者と特段の違いは認められなかった。

また、本剤の海外臨床試験あるいは市販後の安全性情報において、高齢者で副作用の種類および重症度に 65 歳未満の被験者と特段の違いは認められなかった。

添付文書の【使用上の注意（高齢者への投与）】で「一般に高齢者では生理機能（腎機能、肝機能等）が低下しているので、十分観察しながら慎重に投与すること。異常が認められた場合には、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。」と注意喚起する予定である。

2.5.5.6.2 特別な状況下における安全性

2.5.5.6.2.1 腎機能障害または肝機能障害を有する患者

活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験で、中等度から重度の腎障害または肝障害を合併している患者を除外したため、腎機能障害または肝機能障害を合併している患者における安全性は検討していない。腎機能の低下している患者は排泄が遅延し副作用が発現するおそれがあること、肝機能の低下している患者は代謝が遅延し副作用が発現するおそれがあることから、添付文書の【使用上の注意（重要な基本的注意）】で「肝機能障害、肝炎、黄疸が報告されているため、投与中は AST（GOT）、ALT（GPT）等の肝機能をモニターするなど、患者の状態を十分に観察すること。異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。」と注意喚起する予定である。

2.5.5.6.2.2 妊婦・産婦・授乳婦

活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験で、妊婦・授乳婦または妊娠している可能性のある患者あるいは治験期間中に妊娠を希望する患者を除外したため、妊婦・

産婦・授乳婦における安全性は検討していない。5-ASA 製剤についてこれまでに得られている文献情報等に基づき、添付文書の【使用上の注意（妊婦・産婦・授乳婦等への投与）】で「1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。なお、動物試験において、メサラジンによる催奇形性は認められていない。〕、2）授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合には授乳を避けること。〔ヒト乳汁中へ移行することが報告されている。また、乳児に下痢が起きることが報告されている。〕」と注意喚起する予定である。

2.5.5.6.2.3 過量投与、依存性、反跳現象、乱用を誘発する可能性

本剤の過量投与は、国内臨床試験では認められなかった。最新の PSUR (PBRER) (No.010) によると、2006 年 12 月 13 日から 2016 年 2 月 19 日までに海外の市販後において 30 例の過量投与が報告された。海外添付文書では、本剤がアミノサリチル酸であることから、サリチル酸毒性について注意喚起されている。

国内の既存の経口 5-ASA 製剤と同様に添付文書の【使用上の注意（重要な基本的注意）】で「本剤をメサラジン注腸剤または坐剤と併用する場合には、メサラジンとしての総投与量が増加することを考慮し、特に肝又は腎機能の低下している患者並びに高齢者等への投与に際しては適宜減量するなど、十分に注意すること。併用時に異常が認められた場合には、減量又は中止するなどの適切な処置を行うこと。」と注意喚起する予定である。

2.5.5.7 市販後の安全性情報

本剤は国内では市販されていない。海外では 2006 年 12 月 13 日に [REDACTED] オランダで承認され、2007 年 1 月に潰瘍性大腸炎の治療薬としてデンマークで承認された。2016 年 2 月時点で、世界 37 カ国で承認、23 カ国で販売されている。

最新の PSUR (PBRER) (No.010) によると、2015 年 2 月 20 日から 2016 年 2 月 19 日までの情報で、市販品はこれまでに 928,563 人・年に投与されたと推定される。2006 年 12 月 13 日から 2016 年 2 月 19 日までに情報収集された海外の市販後の重篤な副作用（既知および未知）は、累積で 1246 件であった。最も多く報告された副作用の器官別大分類は、「胃腸障害」で 338 件であった。また、重要な潜在的リスクとして、再生不良性貧血/汎血球減少症、末梢性ニューロパチーおよび光線過敏症が報告された。

各 PSUR および PBRER は第 5 部（5.3.6 項）に添付した。

2006 年 12 月 13 日から 2016 年 5 月 31 日までに外国提携企業から入手した臨床試験および市販後の重篤な副作用は 1254 件であり、そのうち 10 件以上に認められた重篤な副作用は、膵炎（86 件）、潰瘍性大腸炎（44 件）、死亡（27 件）、出血（26 件）、状態悪化（24 件）、心筋炎（24 件）、血便排泄（23 件）、発熱（21 件）、好中球減少症（20 件）、心膜炎（18 件）、急性膵炎（17 件）、下痢（15 件）、クローン病（15 件）、呼吸困難（14 件）、大腸炎（13 件）、

腹痛（13 件）、血性下痢（12 件）、尿細管間質性腎炎（12 件）、過敏症（12 件）、入院（11 件）、肺臓炎（11 件）、腎不全（11 件）、肝機能検査異常（11 件）であった。

PSUR、PBRER および海外の添付文書の改訂情報において、2006 年 12 月の承認以降 2016 年 8 月現在まで、本剤の安全性プロファイルに影響を与える情報は報告されていない。

2.5.5.8 安全性に関する考察と結論

2.5.5.8.1 安全性成績のまとめ

活動期 U31 試験において、本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群の有害事象および副作用の発現率や種類に、メサラジン 2.25 g/日群との違いは認められなかった。また、本剤 4.8 g/日群の有害事象および副作用の発現率や種類に、本剤 2.4 g/日群との違いは認められなかった。

活動期 U33 試験において、本剤 4.8 g/日群の有害事象および副作用の発現率がアサコール錠 3.6 g/日群に対して統計学的に有意に高いものはなく、種類に特筆すべき違いは認められなかった。

寛解期 U32 試験において、本剤 2.4 g/日群の有害事象および副作用の発現率や種類に、メサラジン 2.25 g/日群との明らかな違いは認められなかった。また、投与期間に依存して有害事象の発現率や特定の有害事象の発現率が増加する傾向は認められなかった。

原疾患の悪化である潰瘍性大腸炎の発現率は、活動期 U31 試験では本剤 2.4 g/日群 7.1%（6/85 例）、本剤 4.8 g/日群 3.7%（3/81 例）、メサラジン 2.25 g/日群 4.7%（4/85 例）、活動期 U33 試験では本剤 4.8 g/日群 5.0%（7/140 例）、アサコール錠 3.6 g/日群 12.1%（17/140 例）、寛解期 U32 試験では本剤 2.4 g/日群 10.0%（10/100 例）、メサラジン 2.25 g/日群 11.7%（12/103 例）であった。

経口 5-ASA 製剤で注意すべき有害事象とされている膵炎、腎および尿路障害、肝胆道系障害、過敏症状に関連する有害事象について、発現率、重症度、投与中止率に本剤群に特有の傾向は認められなかった。また、本剤 4.8 g/日群と本剤 2.4 g/日群との違いは認められなかった。いずれの有害事象についても、本剤の投与量あるいは投与期間依存的に発現率が高くなる傾向は認められなかった。

活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験において、人口統計学的特性、疾患の特性、投与期開始時の UC-DAI スコアおよび併用薬の有無別の有害事象および副作用の発現率について、部分集団による特筆すべき傾向は認められなかった。また、本剤 2.4 g/日群と本剤 4.8 g/日群の間、本剤群とメサラジン 2.25 g/日群の間および本剤 4.8 g/日群とアサコール錠 3.6 g/日群の間で、有害事象および副作用の発現率に部分集団による明らかな違いは認められなかった。

本剤の国内臨床試験の安全性成績に、海外臨床試験との明らかな違いは認められなかった。なお、憩室炎患者を対象とした本剤の海外臨床試験において、本剤 4.8 g/日（1 日 1 回）の 104 週間投与で新たな安全性上の問題は認められなかった。

以上、本剤の国内臨床試験の安全性成績は、既存の経口 5-ASA 製剤の安全性成績の範囲内であり、本剤の海外臨床試験の安全性成績および市販後の安全性情報の範囲内であった。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 ベネフィットのまとめ

本剤は、活動期から寛解期を通じて1日1回投与が可能で、良好な服薬アドヒアランスが期待できる。また、活動期には4.8 g/日によって幅広い病態に対する寛解導入効果が、寛解期には1日1回2錠（2.4 g/日）の服薬で長期の寛解維持効果が得られる、優れた薬剤送達性を有する。

- (1) 活動期から寛解期を通じて1日1回投与が可能で、良好な服薬アドヒアランスが期待できる。

経口 5-ASA 製剤は再燃と寛解を繰り返す潰瘍性大腸炎の第一選択薬として長期に渡り使用される薬剤である。治療効果と服薬アドヒアランスの関連は深く、服薬アドヒアランスの不良は、寛解に至るまでの期間や再燃に影響するとされている（2.5.1 項）。

経口 5-ASA 製剤の服薬アドヒアランスを良好に維持するには服薬回数および服薬錠数が少ない方が有効とされている。本剤は、海外の調査において服薬アドヒアランスが80%以上であった患者の割合が、複数回投与を必要とする他の経口 5-ASA 製剤に比べて有意に多かったことが報告されており、国内においても良好な服薬アドヒアランスが期待できる薬剤である。現在、国内ではペンタサ®錠が寛解期の用法として1日1回投与が承認されているのみで、活動期にはペンタサ®錠 4.0 g/日の場合1日2回、8錠（500 mg 錠）、アサコール®錠 3.6 g/日の場合1日3回、9錠の服薬が必要である（2.5.1 項）。

本剤は、国内臨床試験において活動期および寛解期のいずれも1日1回投与で有効性が検証されたことから（2.5.4 項）、服薬の利便性を通じて長期の薬剤治療が必要となる潰瘍性大腸炎患者の QOL 向上に貢献し、活動期から寛解期を通じて潰瘍性大腸炎患者の良好な服薬アドヒアランスが期待できるものと考ええる。

- (2) 本剤は様々な病変範囲や重症度からなる幅広い病態に対して十分な治療効果が期待できる優れた薬剤送達性を有し、安全性の高い経口 5-ASA 製剤による症状コントロールに寄与する。

5-ASA 製剤の治療効果は、病変部位である大腸粘膜中濃度と相関するとされている。実際に、国内の治療指針では寛解導入時には高用量を使用することが望ましいとされている。また、通常潰瘍性大腸炎は直腸から連続的に口側へと病変が広がるとされていることから、大腸全域にメサラジンを送達させることも重要である。国内の治療指針では、直腸炎型で寛解導入が得られない場合や、左側大腸炎型・全大腸炎型の中等症で症状が強い場合には、5-ASA 製剤による治療に加えてステロイドの局所または経口投与が推奨されているが、副作用のリスクを考慮すれば比較的安全性の高い経口 5-ASA 製剤によって症状をコントロールできることが望ましい

(2.5.1 項)。

本剤は、製剤設計のとおりメサラジンを大腸特異的に送達するとともに、直腸まで大腸全域に持続的に放出することが示唆された (2.5.2 項)。本剤 4.8 g/日 (1 日 1 回) 投与の血中曝露量は既存の経口 5-ASA 製剤の国内臨床試験での成績と比べて大きく異なるものではなく、安全性に用量依存的な問題は認められなかった (2.5.3 項、2.5.5 項)。活動期 U33 試験では、本剤 4.8 g/日 (1 日 1 回) 投与のアサコール®錠 3.6 g/日 (1 日 3 回) 投与に対する非劣性が検証され、治験実施計画書の規定に従い本剤 4.8 g/日 (1 日 1 回) 投与のアサコール®錠 3.6 g/日 (1 日 3 回) 投与に対する優越性についても確認された。また、副次評価項目の成績は主要評価項目の成績を支持するものであった。部分集団における成績はいずれの集団も全集団と異なる傾向は認められず、本剤 4.8 g/日群は投与期開始時の UC-DAI スコアが高い集団や病変範囲が直腸炎型の集団においても全体の成績と同様に十分な有効性を示した (2.5.4 項)。さらに、原疾患の悪化 (潰瘍性大腸炎) の発現率がアサコール®錠 3.6 g/日群では中等症の集団で高値であったのに対し、本剤 4.8 g/日では重症度や病変範囲との関連は認められなかった (2.5.5 項)。

以上から、本剤は様々な病変範囲や重症度からなる幅広い病態に対して十分な治療効果が期待できる優れた薬剤送達性を有し、副作用が懸念されるステロイド等による治療を追加することなく、比較的安全性の高い経口 5-ASA 製剤によって症状をコントロールすることに寄与するものと考ええる。

(3) 1 日 1 回 2 錠の服薬で、類薬と遜色ない長期の寛解維持効果が得られる。

寛解導入が得られた患者における治療目標は、長期に寛解を維持することである (2.5.1 項)。寛解期 U32 試験 (投与期間 48 週間) では、主要評価項目である血便の非発現率について、本剤 2.4 g/日 (1 日 1 回) 投与のメサラジン 2.25 g/日 (1 日 3 回) 投与に対する非劣性が検証された。また、副次評価項目である血便の非発現期間および再燃の成績は、主要評価項目を支持する成績であった (2.5.4 項)。

以上より、本剤は 1 日 1 回 2 錠 (2.4 g/日) の服薬で類薬と遜色ない寛解維持効果が得られることから、より服薬の負担なく長期に寛解を維持することに寄与するものと考ええる。

2.5.6.2 リスクのまとめ

本剤の安全性に用量依存的な問題は認められず、本剤の国内外の臨床試験成績あるいは市販後の安全性情報から示唆されるリスクは、既存の経口 5-ASA 製剤のリスクの範囲内であった。

(1) 主な副作用

活動期 U31 試験における副作用の発現率は、本剤 2.4 g/日群 24.7% (21/85 例)、

本剤 4.8 g/日群 27.2% (22/81 例)、メサラジン 2.25 g/日群 18.8% (16/85 例) で、投与群間に明らかな違いは認められなかった。本剤 2.4 g/日群の主な副作用の発現率は β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 7.1% (6/85 例) および潰瘍性大腸炎 4.7% (4/85 例) で、本剤 4.8 g/日群の主な副作用の発現率は β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 7.4% (6/81 例) および血中ビリルビン増加 4.9% (4/81 例) であった。

活動期 U33 試験における副作用の発現率は、本剤 4.8 g/日群 26.4% (37/140 例)、アサコール®錠 3.6 g/日群 22.9% (32/140 例) で、投与群間に明らかな違いは認められなかった。本剤 4.8 g/日群の主な副作用の発現率は β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 5.0% (7/140 例)、血中ビリルビン増加 5.0% (7/140 例) であった。

寛解期 U32 試験における副作用の発現率は、本剤 2.4 g/日群 17.0% (17/100 例)、メサラジン 2.25 g/日群 25.2% (26/103 例) であり、投与群間に明らかな違いは認められなかった。本剤 2.4 g/日群の主な副作用の発現率は潰瘍性大腸炎 4.0% (4/100 例)、 β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加 2.0% (2/100 例) および腹部膨満 2.0% (2/100 例) であった。

(2) 重篤な有害事象および副作用

N11 試験、活動期 U31 試験、活動期 U33 試験および寛解期 U32 試験では死亡例は認められなかった。

投与期の重篤な有害事象は、活動期 U31 試験では本剤 2.4 g/日群 1 件 (潰瘍性大腸炎)、本剤 4.8 g/日群 2 件 (潰瘍性大腸炎、頭痛)、活動期 U33 試験では本剤 4.8 g/日群 3 件 (間質性肺疾患、器質化肺炎、潰瘍性大腸炎)、アサコール®錠 3.6 g/日群 4 件 (膀胱癌、心筋炎、潰瘍性大腸炎 2 件)、寛解期 U32 試験では本剤 2.4 g/日群 2 件 (子宮頸部癌、潰瘍性大腸炎)、メサラジン 2.25 g/日群 1 件 (卵巣嚢胞) であった。後観察期の重篤な有害事象は、活動期 U31 試験では本剤 4.8 g/日群 1 件 (心膜炎)、活動期 U33 試験では本剤 4.8 g/日群 1 件 (うつ病)、寛解期 U32 試験ではメサラジン 2.25 g/日群 1 件 (流産) であった。これらのうち、副作用は活動期 U31 試験の潰瘍性大腸炎 2 件 (本剤 2.4 g/日群および本剤 4.8 g/日群)、頭痛 1 件 (本剤 4.8 g/日群) および心膜炎 1 件 (本剤 4.8 g/日群)、活動期 U33 試験の間質性肺疾患 1 件 (本剤 4.8 g/日群)、器質化肺炎 1 件 (本剤 4.8 g/日群)、心筋炎 1 件 (アサコール®錠 3.6 g/日) および潰瘍性大腸炎 2 件 (アサコール®錠 3.6 g/日群) であった。これらの副作用は既存の経口 5-ASA 製剤で報告されている事象であった。

2.5.6.3 ベネフィットとリスクのまとめ

本剤は、活動期から寛解期を通じて 1 日 1 回投与が可能なことで、長期の薬剤治療が必要となる潰瘍性大腸炎患者の QOL 向上に寄与するものと考えられる。また、活動期には 4.8 g/日の投与で様々な病態に対する寛解導入効果を、寛解期には 1 日 1 回 2 錠 (2.4 g/日) の服薬で既存薬と遜色ない長期の寛解維持効果が得られる優れた薬剤送達性を有し、軽症から中等症の

潰瘍性大腸炎患者がステロイド等の副作用が懸念される治療へ移行することなく、比較的安全性の高い 5-ASA 製剤で症状をコントロールすることに寄与するものとする。

本剤のリスクは、既存の 5-ASA 製剤で報告されているリスクの範囲内であり、添付文書等による注意喚起により十分に管理可能である。

以上、本剤は既存の経口 5-ASA 製剤と比べて明確なベネフィットを持ち、リスクについてはこれまで報告されている範囲内であることから、軽症から中等症の潰瘍性大腸炎に対して最適な治療を提供し得る最良の経口 5-ASA 製剤であるとする。

2.5.7 参考文献

- 1) 藤井俊光, 渡辺守. 炎症性腸疾患の疾患概念と変遷. 炎症性腸疾患—病因解明と診断・治療の最新知見—. 日本臨牀. 2012; 70 (suppl 1): 5-9. <資料番号 5.4.5.1-1>
- 2) 井上拓也, 村野実之, 梅垣英次, 樋口和秀. 炎症性腸疾患の臨床症状. 炎症性腸疾患—病因解明と診断・治療の最新知見—. 日本臨牀. 2012; 70 (suppl 1): 185-8. <資料番号 5.4.5.1-2>
- 3) 石黒陽, 櫻庭裕丈, 福田眞作. 腸管外合併症. IBD (炎症性腸疾患) を究める. メジカルビュー社. 2011; 246-53. <資料番号 5.4.5.1-3>
- 4) 金井隆典. 炎症性腸疾患の発症機序. 炎症性腸疾患—病因解明と診断・治療の最新知見—. 日本臨牀. 2012; 70 (suppl 1): 59-65. <資料番号 5.4.5.1-4>
- 5) 潰瘍性大腸炎診断基準 (2010 年 2 月改訂). 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 25 年度分担研究報告書 別冊. 1-3. <資料番号 5.4.5.1-5>
- 6) 厚生労働省. 特定疾患医療受給者証所持者数. 平成 25 年度衛生行政報告例の概況. [http://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/eisei_houkoku/13/dl/kekka7.pdf] <資料番号 5.4.5.1-6>
- 7) 難病情報センター 潰瘍性大腸炎 [<http://www.nanbyou.or.jp/entry/62>] <資料番号 5.4.5.1-7>
- 8) 武林亨. 臨床調査個人票データを用いた記述疫学研究ならびに予後調査のためのシステム構築. 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 21 年度総括・分担研究報告書. 14-21. <資料番号 5.4.5.1-8>
- 9) 武林亨. 臨床調査個人票データを用いた記述疫学研究. 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 23 年度総括・分担研究報告書. 7-16. <資料番号 5.4.5.1-9>
- 10) 名川弘一, 日比紀文, 下山孝, 武藤徹一郎. 「データベースの拡充・活用」プロジェクト研究 2006 年度報告書. 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 18 年度研究報告書. 203-9. <資料番号 5.4.5.1-10>
- 11) 桑原絵里加, 朝倉敬子. 炎症性腸疾患の疫学・病因 炎症性腸疾患の疫学. 胃と腸. 2013; 48 (5): 547-53. <資料番号 5.4.5.1-11>
- 12) Laharie D, Filippi J, Roblin X, Nancey S, Chevaux JB, Hébuterne X, et al. Impact of mucosal healing on long-term outcomes in ulcerative colitis treated with infliximab: a multicenter experience. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 37(10):998-1004. <資料番号 5.4.5.1-12>
- 13) Yokoyama K, Kobayashi K, Mukae M, Sada M, Koizumi W. Clinical Study of the Relation between Mucosal Healing and Long-Term Outcomes in Ulcerative Colitis. Gastroenterol Res Pract. 2013; 2013: 192794. <資料番号 5.4.5.1-13>
- 14) Watanabe M, Nishino H, Sameshima Y, Ota A, Nakamura S, Hibi T. Randomised clinical trial: evaluation of the efficacy of mesalazine (mesalamine) suppositories in patients with ulcerative colitis and active rectal inflammation - a placebo-controlled study. Aliment Pharmacol Ther. 2013; 38(3): 264-73. <資料番号 5.4.5.1-14>
- 15) 潰瘍性大腸炎外科治療指針. 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」(鈴木班) 平成 26 年度分担研究報告書別冊. 8-9. <資料番号 5.4.5.1-15>
- 16) 潰瘍性大腸炎治療指針. 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」(鈴木班). 平成 26 年度分担研究報告書別冊. 1-7. <資料番号 5.4.5.1-16>

- 17) 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 年 1 月. 34-5.
＜資料番号 5.4.5.1-17＞
- 18) Velayos FS, Terdiman JP, Walsh JM. Effect of 5-aminosalicylate use on colorectal cancer and dysplasia risk: a systematic review and metaanalysis of observational studies. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(6): 1345-53.
＜資料番号 5.4.5.1-18＞
- 19) Frieri G, Giacomelli R, Pimpo M, Palumbo G, Passacantando A, Pantaleoni G, et al. Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration inversely correlates with severity of colonic inflammation in patients with ulcerative colitis. *Gut.* 2000; 47(3): 410-4.
＜資料番号 5.4.5.1-19＞
- 20) 長沼誠, 渡辺守. 潰瘍性大腸炎における注腸療法の使い方. *臨床消化器内科.* 2012; 27(1): 17-21.
＜資料番号 5.4.5.1-20＞
- 21) サラゾピリン®錠 500 mg 医薬品インタビューフォーム. 2014 年 2 月改訂 (第 6 版).
＜資料番号 5.4.5.1-21＞
- 22) 上野義隆, 田中信治, 永井健太, 鼻岡理恵, 鬼武敏子, 茶山一彰. (1)古くて新しい製剤 5-アミノサリチル酸. *INTESTINE.* 2011; 15(3): 219-24.
＜資料番号 5.4.5.1-22＞
- 23) ペンタサ®錠 250 mg, 500 mg 医薬品インタビューフォーム. 2015 年 8 月改訂 (第 17 版).
＜資料番号 5.4.5.1-23＞
- 24) アサコール®錠 400 mg 医薬品インタビューフォーム. 2012 年 5 月 (第 6 版).
＜資料番号 5.4.5.1-24＞
- 25) Feagan BG, Macdonald JK. Oral 5-aminosalicylic acid for induction of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012.
＜資料番号 5.4.5.1-25＞
- 26) Kane SV, Cohen RD, Aikens JE, Hanauer SB. Prevalence of nonadherence with maintenance mesalamine in quiescent ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 2001; 96(10): 2929-33.
＜資料番号 5.4.5.1-26＞
- 27) Kawakami A, Tanaka M, Nishigaki M, Naganuma M, Iwao Y, Hibi T, et al. Relationship between non-adherence to aminosalicylate medication and the risk of clinical relapse among Japanese patients with ulcerative colitis in clinical remission: a prospective cohort study. *J Gastroenterol.* 2013; 48(9): 1006-15.
＜資料番号 5.4.5.1-27＞
- 28) Kane S, Huo D, Aikens J, Hanauer S. Medication nonadherence and the outcomes of patients with quiescent ulcerative colitis. *Am J Med.* 2003; 114(1): 39-43.
＜資料番号 5.4.5.1-28＞
- 29) Connolly MP, Kuyvenhoven JP, Postma MJ, Nielsen SK. Cost and quality-adjusted life year differences in the treatment of active ulcerative colitis using once-daily 4 g or twice-daily 2 g mesalazine dosing. *J Crohns Colitis.* 2014; 8: 357-62.
＜資料番号 5.4.5.1-29＞
- 30) van Staa TP, Card T, Logan RF, Leufkens HG. 5-Aminosalicylate use and colorectal cancer risk in inflammatory bowel disease: a large epidemiological study. *Gut.* 2005; 54(11): 1573-8.
＜資料番号 5.4.5.1-30＞
- 31) Kane SV. Systematic review: adherence issues in the treatment of ulcerative colitis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2006 ;23(5):577-85.
＜資料番号 5.4.5.1-31＞
- 32) Rubin DT, Siegel CA, Kane SV, Binion DG, Panaccione R, Dubinsky MC, et al. Impact of ulcerative colitis from patients' and physicians' perspectives: Results from the UC: NORMAL survey. *Inflamm Bowel Dis.* 2009;15(4):581-8.
＜資料番号 5.4.5.1-32＞
- 33) Lachaine J, Yen L, Beauchemin C, Hodgkins P. Medication adherence and persistence in the treatment of Canadian ulcerative colitis patients: analyses with the RAMQ database. *BMC Gastroenterol.* 2013; 13: 23.
＜資料番号 5.4.5.1-33＞
- 34) Kane SV, Sumner M, Solomon D, Jenkins M. Twelve-month persistency with oral 5-aminosalicylic acid therapy for ulcerative colitis: results from a large pharmacy prescriptions database. *Dig Dis Sci.* 2011;56(12):3463-70.
＜資料番号 5.4.5.1-34＞

- 35) Yen L, Wu J, Hodgkins PL, Cohen RD, Nichol MB. Medication use patterns and predictors of nonpersistence and nonadherence with oral 5-aminosalicylic acid therapy in patients with ulcerative colitis. *J Manag Care Pharm*. 2012;18(9):701-12. <資料番号 5.4.5.1-35>
- 36) Brereton N, Bodger K, Kamm MA, Hodgkins P, Yan S, Akehurst R. A cost-effectiveness analysis of MMX mesalazine compared with mesalazine in the treatment of mild-to-moderate ulcerative colitis from a UK perspective. *J Med Econ*. 2010;13(1):148-61. <資料番号 5.4.5.1-36>
- 37) Bondesen S, Schou JB, Pedersen V, Rafiolsadat Z, Hansen SH, Hvidberg EF. Absorption of 5-aminosalicylic acid from colon and rectum. *Br J Clin Pharmacol*. 1988; 25(2): 269-72. <資料番号 5.4.5.3-1>
- 38) Haagen Nielsen O, Bondesen S. Kinetics of 5-aminosalicylic acid after jejunal instillation in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1983; 16(6):738-40. <資料番号 5.4.5.3-2>
- 39) De Vos M. Clinical pharmacokinetics of slow release mesalazine. *Clin Pharmacokinet*. 2000; 39(2): 85-97. <資料番号 5.4.5.3-3>
- 40) Narducci F, Bassotti G, Gaburri M, Morelli A. Twenty four hour manometric recording of colonic motor activity in healthy man. *Gut*. 1987; 28(1): 17-25. <資料番号 5.4.5.3-4>
- 41) 「ペンタサ®錠 250、同錠 500」 審査報告書（平成 20 年 11 月 13 日）。 <資料番号 5.4.5.3-5>
- 42) 「アサコール®錠 400 mg」 審議結果報告書（平成 21 年 9 月 8 日）。 <資料番号 5.4.5.3-6>
- 43) Myers B, Evans DN, Rhodes J, Evans BK, Hughes BR, Lee MG, et al. Metabolism and urinary excretion of 5-amino salicylic acid in healthy volunteers when given intravenously or released for absorption at different sites in the gastrointestinal tract. *Gut*. 1987; 28: 196-200. <資料番号 5.4.5.3-7>
- 44) Farup PG, Hinterleitner TA, Lukás M, Hébuterne X, Rachmilewitz D, Campieri M, et al. Mesalazine 4 g daily given as prolonged-release granules twice daily and four times daily is at least as effective as prolonged-release tablets four times daily in patients with ulcerative colitis. *Inflamm Bowel Dis*. 2001; 7(3): 237-42. <資料番号 5.4.5.4-1>
- 45) 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. 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. 2006 年 1 月. <資料番号 5.4.5.4-2>
- 46) Sutherland LR, Martin F, Greer S, Robinson M, Greenberger N, Saibil F, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology*. 1987; 92: 1894-8. <資料番号 5.4.5.4-3>
- 47) Schroeder KW, Tremaine WJ, Ilstrup DM. Coated oral 5-aminosalicylic acid therapy for mildly to moderately active ulcerative colitis. A randomized study. *N Engl J Med*. 1987; 317: 1625-9. <資料番号 5.4.5.4-4>
- 48) Liang HL, Ouyang Q. A clinical trial of combined use of rosiglitazone and 5-aminosalicylate for ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*. 2008; 14(1): 114-9. <資料番号 5.4.5.4-5>
- 49) Vernia P, Monteleone G, Grandinetti G, Villotti G, Di Giulio E, Frieri G, et al. Combined oral sodium butyrate and mesalazine treatment compared to oral mesalazine alone in ulcerative colitis: randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study. *Dig Dis Sci*. 2000; 45(5): 976-81. <資料番号 5.4.5.4-6>
- 50) Campieri M, Adamo S, Valpiani D, D'Arienzo A, D'Albasio G, Pitzalis M, et al. Oral beclometasone dipropionate in the treatment of extensive and left-sided active ulcerative colitis: a multicentre randomised study. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003; 17(12): 1471-80. <資料番号 5.4.5.4-7>

- 51) Rizzello F, Gionchetti P, D'Arienzo A, Manguso F, Di Matteo G, Annese V, et al. Oral beclometasone dipropionate in the treatment of active ulcerative colitis: a double-blind placebo-controlled study. *Aliment Pharmacol Ther.* 2002; 16(6): 1109-16.
＜資料番号 5.4.5.4-8＞
- 52) Safdi M, DeMicco M, Sninsky C, Banks P, Wruble L, Deren J, et al. A double-blind comparison of oral versus rectal mesalamine versus combination therapy in the treatment of distal ulcerative colitis. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92(10):1867-71.
＜資料番号 5.4.5.4-9＞
- 53) Miner P, Hanauer S, Robinson M, Schwartz J, Arora S. Safety and efficacy of controlled-release mesalamine for maintenance of remission in ulcerative colitis. Pentasa UC Maintenance Study Group. *Dig Dis Sci.* 1995; 40(2): 296-304.
＜資料番号 5.4.5.4-10＞
- 54) Ardizzone S, Petrillo M, Imbesi V, Cerutti R, Bollani S, Bianchi Porro G. Is maintenance therapy always necessary for patients with ulcerative colitis in remission? *Aliment Pharmacol Ther.* 1999; 13(3): 373-9.
＜資料番号 5.4.5.4-11＞
- 55) Hanauer SB, Sninsky CA, Robinson M, Powers BJ, McHattie JD, Mayle JE, et al. An oral preparation of mesalamine as long-term maintenance therapy for ulcerative colitis. A randomized, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med.* 1996; 124(2): 204-11.
＜資料番号 5.4.5.4-12＞
- 56) Hawkey CJ, Dube LM, Rountree LV, Linnen PJ, Lancaster JF, The European Zileuton Study Group For Ulcerative Colitis. A trial of zileuton versus mesalazine or placebo in the maintenance of remission of ulcerative colitis. *Gastroenterology.* 1997; 112(3): 718-24.
＜資料番号 5.4.5.4-13＞
- 57) AprisoTM (mesalamine) extended-release capsules 米国添付文書 (Salix 社, 2008 年 10 月改訂) .
＜資料番号 5.4.5.4-14＞