

審議結果報告書

令和 7 年 6 月 6 日
医薬局医薬品審査管理課

[販 売 名] リアルダ錠600mg、同錠1200mg
[一 般 名] メサラジン
[申 請 者 名] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 7 月 22 日

[審 議 結 果]

令和 7 年 6 月 4 日に開催された医薬品第一部会において、リアルダ錠 600mg の承認申請及びリアルダ錠 1200mg の一部変更承認申請を承認して差し支えないとされ、薬事審議会に報告することとされた。

リアルダ錠 600mg は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされ、リアルダ錠 600mg 及び同錠 1200mg の再審査期間は 4 年とされた。

審査報告書

令和7年5月16日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名] ①リアルダ錠 600 mg、②同錠 1200 mg
[一 般 名] メサラジン
[申 請 者] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 令和6年7月22日
[剤形・含量] 1錠中にメサラジン 600 mg 又は 1,200 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] ①医療用医薬品 (6) 新用量医薬品、(8 の 2) 剤型追加に係る医薬品 (再審査期間中でないもの)
②医療用医薬品 (6) 新用量医薬品
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の潰瘍性大腸炎（重症を除く）に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

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

[効能又は効果]

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

（変更なし）

[用法及び用量]

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。

通常、体重 23 kg 超の小児にはメサラジンとして1日1回 40 mg/kg を食後経口投与するが、2,400 mg を上限とする。活動期は、通常、体重 23 kg 超の小児にはメサラジンとして1日1回 80 mg/kg を食後経口投与するが、4,800 mg を上限とし、患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加）

審査報告 (1)

令和 7 年 4 月 8 日

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

申請品目

[販 売 名] リアルダ錠 600 mg、同錠 1200 mg
[一 般 名] メサラジン
[申 請 者] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 7 月 22 日
[剤形・含量] 1 錠中にメサラジン 600 mg 又は 1,200 mg を含有する錠剤

[申請時の効能・効果]

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

(変更なし)

[申請時の用法・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。

通常、体重 23 kg 超の小児にはメサラジンとして 1 日 1 回 40 mg/kg を食後経口投与する。活動期は、通常、体重 23 kg 超の小児にはメサラジンとして 1 日 1 回 80 mg/kg を食後経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加)

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	2
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	2
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	2
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	3
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	8
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	27
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	27

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

潰瘍性大腸炎（UC）は、寛解と再燃を繰り返し、活動期には下痢、血便、腹痛や発熱等を伴う炎症性腸疾患であり、本邦において指定難病（平成 26 年 10 月 21 日付け 厚生労働省告示第 393 号 告示番号 97）に指定されている。本邦では UC に対して重症度等に応じた治療法（薬物療法、外科的治療等）が選択されている。軽症から中等症の UC 患者における寛解導入及び維持療法として 5-アミノサリチル酸（5-ASA）製剤が第一選択薬とされている（『潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 5 年度改訂版（令和 6 年 3 月 31 日）』厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）令和 5 年度分担研究報告書）（治療指針）。

5-ASA であるメサラジン（本薬）は病変局所で抗炎症作用を発現するが、小腸で多くが吸収され、UC の病変部位である大腸への到達量が少ないため、これまで製剤学的な工夫が施された製剤が開発されてきた。本邦では、本薬の経口投与用製剤としては、時間依存型放出調節製剤であるペンタサ錠／顆粒、pH 依存型放出調節製剤であるアサコール錠の他、本薬を徐放化した素錠を腸溶性フィルムコーティングした錠剤であるリアルダ錠（本剤）1,200 mg が承認されている。本剤は、本薬を大腸に送達するとともに、本薬の持続的な放出が可能となるよう設計された製剤である。本邦においては、本剤 1,200 mg が、2016 年 9 月に「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」の効能・効果で承認されている。

申請者は、小児の UC 患者を対象とした国内試験を実施し、本薬の有効性及び安全性が確認できたとして、今般、「リアルダ錠 1200 mg」の医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請及び「リアルダ錠 600 mg」の医薬品製造販売承認申請を行った。

本剤 1,200 mg は、2025 年 3 月現在、米国及び欧州を含む 35 の国又は地域で承認されており、小児の UC に係る効能・効果では、米国（体重 24 kg 以上の UC 患者）及び欧州（体重 50 kg 超かつ 10 歳以上の UC 患者）を含む 15 の国又は地域で承認されているが、本剤 600 mg は、承認されている国又は地域はない。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は、新用量に係るものであるが、本剤 600 mg については、剤形追加に係る医薬品としても申請されていることから、品質に係る資料が提出されている。機構において剤形追加に係る医薬品として品質に関する審査を行った結果、問題は認められず、製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、非臨床薬理は本薬を含有する既承認製剤の承認審査時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、「非臨床薬物動態試験に関する資料」は本薬を含有する既承認製剤の承認審査時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本申請は新用量に係るものであるが、経口投与時の毒性は本薬を含有する既承認製剤の承認審査時に評価済みであることから、新たな試験成績は提出されていない。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請において、成績が主な評価資料とされた国内第 III 相試験 (MD090111P21 試験及び MD090111P22 試験) では、300 mg 錠 (体重 18 kg 以上 23 kg 以下の患者)、600 mg 錠 (体重 23 kg 超 50 kg 以下の患者) 及び 1,200 mg 錠 (体重 50 kg 超 90 kg 以下の患者) が用いられた。なお、600 mg 錠は申請製剤であり、1,200 mg 錠は既承認製剤である。

本薬未変化体及び主代謝物である Ac-5-ASA の血漿中濃度は、LC-MS/MS 法で測定され、定量下限は 2.0 又は 5.0 ng/mL であった¹⁾。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 UC 患者を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.3.2.1 : 試験番号 SPD476-112 <2010 年 10 月～2013 年 6 月>)

5 歳以上 17 歳未満の外国人 UC 患者 (目標参加者数 45 例) を対象に、本薬を反復経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、無作為化非盲検試験が海外 12 施設で実施された。

用法・用量は、本薬 30、60 又は 100 mg/kg を 1 日 1 回 7 日間反復経口投与することとされた²⁾。

本薬が投与された 52 例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本薬を 7 日間反復経口投与したときの本薬未変化体及び Ac-5-ASA の血漿中薬物動態パラメータは表 1 のとおりであり、未変化体及び Ac-5-ASA の C_{max} 及び AUC_{0-24h} は、30 mg/kg から 60 mg/kg までは概ね用量に比例して増加したが、60 mg/kg と 100 mg/kg の用量間では用量比を下回って増加した。

表 1 小児の外国人 UC 患者に本薬を反復経口投与したときの
投与 7 日目の本薬未変化体及び Ac-5-ASA の血漿中薬物動態パラメータ

測定対象	本薬 投与量	例数	C_{max} (ng/mL)	t_{max} ^{a)} (h)	AUC_{0-24h} (ng·h/mL)
未変化体	30 mg/kg	21	1,884±1,018	6.00 (0.00, 24.0)	21,411±11,081
	60 mg/kg	22	3,825±1,979	8.98 (0.00, 24.0)	46,173±22,864
	100 mg/kg	9	4,314±2,602	1.98 (0.00, 24.0)	49,213±17,664
Ac-5-ASA	30 mg/kg	21	2,396±1,217	9.00 (0.00, 24.0)	30,942±13,743
	60 mg/kg	22	4,113±1,641	7.48 (0.00, 24.0)	58,119±22,729
	100 mg/kg	9	4,968±2,911	1.98 (0.00, 24.0)	63,067±21,752

平均値±標準偏差

a) 中央値 (最小値, 最大値)

安全性について、有害事象は本薬 30 mg/kg 群で 19.0% (4/21 例)、60 mg/kg 群で 18.2% (4/22 例)、100 mg/kg 群で 22.2% (2/9 例) に認められ、副作用は本薬 30 mg/kg 群で 4.8% (1/21 例)、60 mg/kg 群で 4.5% (1/22 例) に認められた。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.2 健康成人を対象とした海外第 I 相試験 (CTD 5.3.1.2.2 : 試験番号 SHP476-122 <2017 年 4 月～6 月>)

¹⁾ 国内第 III 相試験 (P21 試験及び P22 試験) では血漿中未変化体及び Ac-5-ASA 濃度のいずれも 2.0 ng/mL、その他の試験ではいずれも 5.0 ng/mL であった。

²⁾ 300 mg 錠、600 mg 錠及び 1,200 mg 錠を組み合わせることで各用量を経口投与した。体重が 18 kg 以上 25 kg 未満の患者では本薬 60 又は 100 mg/kg、体重が 25 kg 以上 50 kg 未満の患者では本薬 30、60 又は 100 mg/kg、体重が 50 kg 以上 82 kg 未満の患者では本薬 30 又は 60 mg/kg を経口投与することとされた。

外国人健康成人（目標参加者数 36 例：各投与群 18 例）を対象に、本剤を単回経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討するため、無作為化非盲検 2 群 4 期クロスオーバー試験が海外 1 施設で実施された。

用法・用量は、各期において本剤 1,200 mg（600 mg 錠 2 錠又は 1,200 mg 錠 1 錠）を食後に経口投与することとされ³⁾、各期の休薬期間は 10～14 日間と設定された。

本剤が投与された 36 例全例が安全性解析対象集団及び薬物動態解析対象集団とされた。

薬物動態について、本剤を単回経口投与したときの本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。

表 2 外国人健康成人に本剤を単回経口投与したときの本薬未変化体の血漿中薬物動態パラメータ

製剤	例数 ^{a)}	C _{max} (ng/mL)	t _{max} (h)	AUC _{0-t} (ng・h/mL)
600 mg 錠×2 錠	71	669±794	13.7±8.3 ^{b)}	4,522±3,141
1,200 mg 錠×1 錠	70	687±788	14.2±8.3 ^{c)}	4,621±3,346

平均値±標準偏差

a) 各投与群で同一参加者に各製剤を 2 回投与し、第 1 投与群の第 1 期で 1 例が脱落した。

b) 70 例、c) 67 例

安全性について、有害事象は本剤 600 mg 錠投与期で 16.7% (6/36 例)、1,200 mg 錠投与期で 20.0% (7/35 例) に認められ、いずれも副作用とされた。死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

6.2.3 国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.2.1：試験番号 MD090111P21 <2018 年 1 月～20 年 月>）

17 歳未満の軽症から中等症の活動期の UC 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価することを目的に非対照非盲検試験が実施され、本剤を投与したときの本薬未変化体及び Ac-5-ASA の血漿中濃度が検討された。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.1 参照。

用法・用量は、本薬 80 mg/kg 相当⁴⁾を 1 日 1 回、朝食後に反復経口投与することとされた。

薬物動態について、前観察期開始時、投与期 4、8 週時及び投与期終了時の未変化体及び Ac-5-ASA の血漿中濃度は表 3 のとおりであった。

表 3 UC 患者に本剤を反復経口投与したときの本薬未変化体及び Ac-5-ASA の血漿中濃度 (ng/mL) ^{a)}

測定対象	前観察期開始時 ^{b)}	4 週	8 週	投与期終了時 ^{c)}
未変化体	1,182±1,908 (26)	1,968±1,417 (19)	2,402±2,894 (19)	1,825±2,650 (26)
Ac-5-ASA	1,338±1,735 (26)	2,263±1,410 (19)	2,614±2,100 (19)	2,109±2,033 (26)

平均値±標準偏差（例数）

a) 投与後の血漿中薬物濃度の測定時間は統一されていない。

b) 26 例のうち 18 例が本薬を有効成分とする UC に対する前治療薬を使用していたため、本剤投与前の本薬未変化体及び Ac-5-ASA の血漿中濃度が測定された。なお、当該 18 例での本剤投与前の未変化体及び Ac-5-ASA の血漿中濃度（平均値±標準偏差）は、それぞれ 1,707±2,098 及び 1,933±1,792 ng/mL であった。

c) 本剤投与の中止時を含む

6.2.4 国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.2.2：試験番号 MD090111P22 <2018 年 3 月～20 年 月>）

³⁾ 2 つの投与群（第 1 及び第 2 投与群）に無作為化され、4 つの投与期において、第 1 投与群では 600 mg 錠、1,200 mg 錠、600 mg 錠、1,200 mg 錠の順に投与され、第 2 投与群では 1,200 mg 錠、600 mg 錠、1,200 mg 錠、600 mg 錠の順に投与された。

⁴⁾ 2 次登録時の体重により体重区分を決定し、体重が 18 kg 以上 23 kg 以下の患者では 1,800 mg（300 mg 錠を 6 錠）、23 kg 超 35 kg 以下の患者では 2,400 mg（600 mg 錠を 4 錠）、35 kg 超 50 kg 以下の患者では 3,600 mg（600 mg 錠を 6 錠）、50 kg 超 90 kg 以下の患者では 4,800 mg（1,200 mg 錠を 4 錠）を 1 日 1 回経口投与することとされた。また、投与期間中を通して、投与量、投与する製剤及び錠数は変更しないこととされた。

17 歳未満の寛解期の UC 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価することを目的に非対照非盲検試験が実施され、本剤を投与したときの本薬未変化体及び Ac-5-ASA の血漿中濃度が検討された。試験の概略、有効性及び安全性の結果については 7.2 参照。

用法・用量は、本薬 40 mg/kg 相当⁵⁾ を 1 日 1 回、朝食後に反復経口投与することとされた。

薬物動態について、前観察期開始時、投与期 4、24、48 週時及び投与期終了時の本薬未変化体及び Ac-5-ASA の血漿中濃度は表 4 のとおりであった。

表 4 UC 患者に本剤を反復経口投与したときの本薬未変化体及び Ac-5-ASA の血漿中濃度 (ng/mL) ^{a)}

測定対象	前観察期開始時 ^{b)}	4 週	24 週	48 週	投与期終了時 ^{c)}
未変化体	757±1,604 (23)	1,716±2,335 (22)	852±779 (18)	797±1,435 (15)	960±1,553 (23)
Ac-5-ASA	1,350±1,558 (23)	2,146±2,217 (22)	1,244±887 (18)	1,329±1,616 (15)	1,409±1,521 (23)

平均値±標準偏差 (例数)

a) 投与後の血漿中薬物濃度の測定時間は統一されていない。

b) 23 例全例が本試験の組入れ 2 週間以上前から本薬を有効成分とする前治療薬を使用しており、本剤投与前の本薬未変化体及び Ac-5-ASA 濃度として測定された。

c) 本剤投与の中止時を含む

6.2.5 海外第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 試験番号 SPD476-319<2014 年 12 月～2018 年 11 月>)

5 歳以上 17 歳未満の軽症から中等症の活動期の外国人 UC 患者を対象に、本剤の有効性及び安全性を評価することを目的に無作為化二重盲検並行群間比較試験が海外 50 施設で実施され、本剤を投与したときの本薬未変化体及び Ac-5-ASA の血漿中濃度が検討された。

本試験は、二重盲検活動期 (DBA 期)、二重盲検寛解期 (DBM 期) 及び非盲検活動期 (OLA 期) から構成された。参加者は DBA 期又は DBM 期に組み入れられ、DBA 期で臨床反応が認められた参加者は、DBM 期へ移行した。DBA 期で臨床反応が認められなかった参加者又は DBA 期で投与 2 週時以降に中止し、治験薬の効果が得られていないと判断された場合は、OLA 期へ移行した。8 週間の OLA 期で臨床反応が認められた参加者は、DBM 期へ移行した。

用法・用量について、DBA 期及び DBM 期では本薬 40 mg/kg 相当⁶⁾ 又は 80 mg/kg 相当⁷⁾、OLA 期では本薬 80 mg/kg 相当⁷⁾ を 1 日 1 回反復経口投与することとされた。

薬物動態について、DBA 期 8 週時、DBM 期 26 週時及び OLA 期 8 週時の本薬未変化体及び Ac-5-ASA の血漿中濃度は表 5 のとおりであった。

表 5 UC 患者に本剤を反復経口投与したときの本薬未変化体及び Ac-5-ASA の血漿中濃度 (ng/mL) ^{a)}

測定対象	投与群	DBA 期 8 週時	DBM 期 26 週時	OLA 期 8 週時
未変化体	40 mg/kg 相当	718±795 (12)	1,446±1,744 (25)	—
	80 mg/kg 相当	2,543±2,962 (15)	2,739±2,448 (29)	1,013±1,419 (10)
Ac-5-ASA	40 mg/kg 相当	1,191±1,081 (12)	1,980±2,198 (25)	—
	80 mg/kg 相当	2,580±1,836 (15)	2,964±2,365 (29)	1,213±1,389 (10)

平均値±標準偏差 (例数)、—: 該当せず

a) 投与後の血漿中薬物濃度の測定時間は統一されていない。

⁵⁾ 2 次登録時の体重により体重区分を決定し、体重が 18 kg 以上 23 kg 以下の患者では 900 mg (300 mg 錠を 3 錠)、23 kg 超 35 kg 以下の患者では 1,200 mg (600 mg 錠を 2 錠)、35 kg 超 50 kg 以下の患者では 1,800 mg (600 mg 錠を 3 錠)、50 kg 超 90 kg 以下の患者では 2,400 mg (1,200 mg 錠を 2 錠) を 1 日 1 回経口投与することとされた。また、投与期間中を通して、投与量、投与する製剤及び錠数は変更しないこととされた。

⁶⁾ 体重が 18 kg 以上 23 kg 以下の患者では 900 mg、23 kg 超 35 kg 以下の患者では 1,200 mg、35 kg 超 50 kg 以下の患者では 1,800 mg、50 kg 超 90 kg 以下の患者では 2,400 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。

⁷⁾ 体重が 18 kg 以上 23 kg 以下の患者では 1,800 mg、23 kg 超 35 kg 以下の患者では 2,400 mg、35 kg 超 50 kg 以下の患者では 3,600 mg、50 kg 超 90 kg 以下の患者では 4,800 mg を 1 日 1 回経口投与することとされた。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、17 歳未満の日本人⁸⁾ UC 患者における本剤の薬物動態について、以下のように説明している。

国内第 III 相試験（P21 試験及び P22 試験）及び海外第 III 相試験（SPD476-319 試験）において、本薬を低用量（40 mg/kg 相当⁹⁾）又は高用量（80 mg/kg 相当¹⁰⁾）投与したときの未変化体及び Ac-5-ASA の血漿中濃度の分布は図 1 及び図 2 のとおりであり¹¹⁾、日本人⁸⁾ と外国人の 17 歳未満の UC 患者で血漿中濃度に明確な差異は認められなかった。

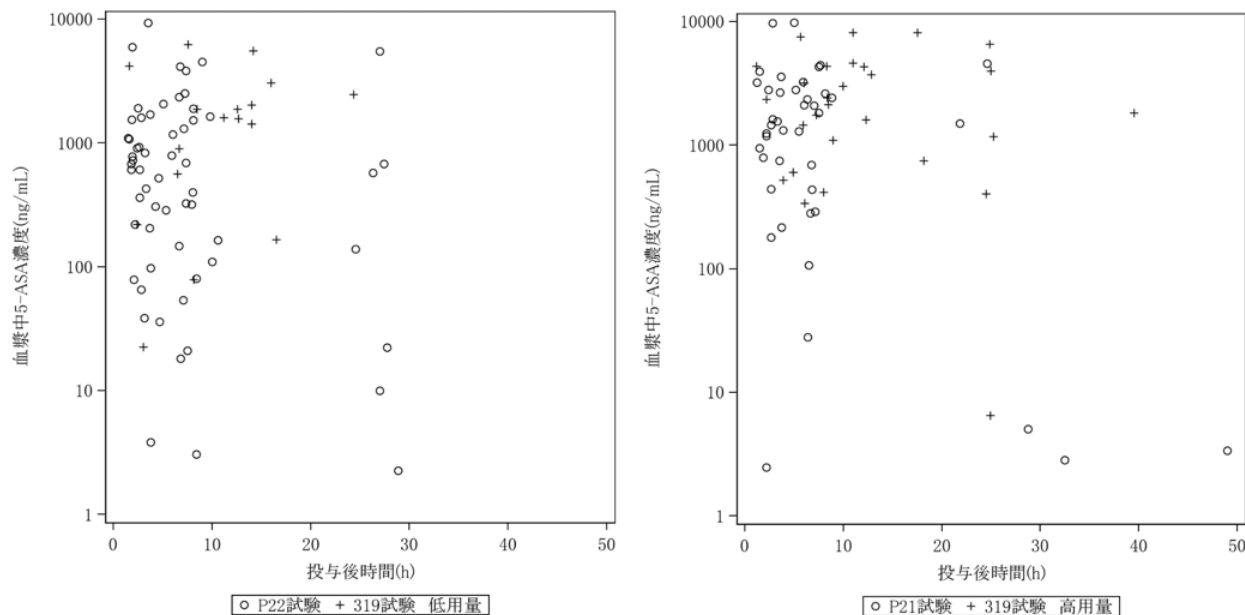


図 1 国内第 III 相試験（P21 試験及び P22 試験）及び海外第 III 相試験（SPD476-319 試験）における血漿中未変化体濃度（左：低用量、右：高用量）

⁸⁾ 国内施設で組み入れられた参加者。

⁹⁾ 平均投与量：P22 試験では 44.2 mg/kg、SPD476-319 試験では約 43 mg/kg

¹⁰⁾ 平均投与量：P21 試験では 85.7 mg/kg、SPD476-319 試験では約 85 mg/kg

¹¹⁾ 血漿中濃度が定量下限未満又は投与後時間が不明なデータを除く。

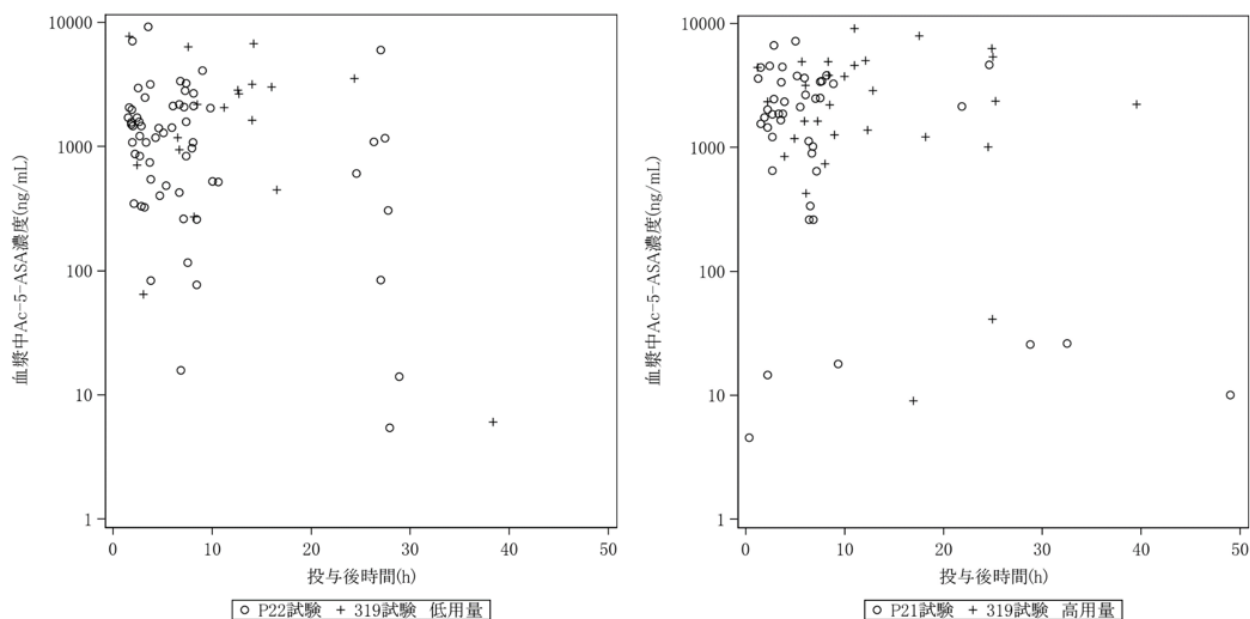


図2 国内第Ⅲ相試験（P21試験及びP22試験）及び海外第Ⅲ相試験（SPD476-319試験）における血漿中Ac-5-ASA濃度（左：低用量、右：高用量）

また、国内第Ⅲ相試験（P21試験及びP22試験）及び日本人⁸⁾健康成人を対象とした国内第Ⅰ相試験（MD090111N11試験）において、本薬を低用量（寛解期の用量：小児では40 mg/kg 相当、成人では2,400 mg）又は高用量（活動期の用量：小児では80 mg/kg 相当、成人では4,800 mg）投与したときの未変化体及びAc-5-ASAの血漿中濃度の分布は図3及び図4のとおりであり¹¹⁾、日本人⁸⁾の17歳未満のUC患者と健康成人で血漿中濃度に明確な差異は認められなかった。

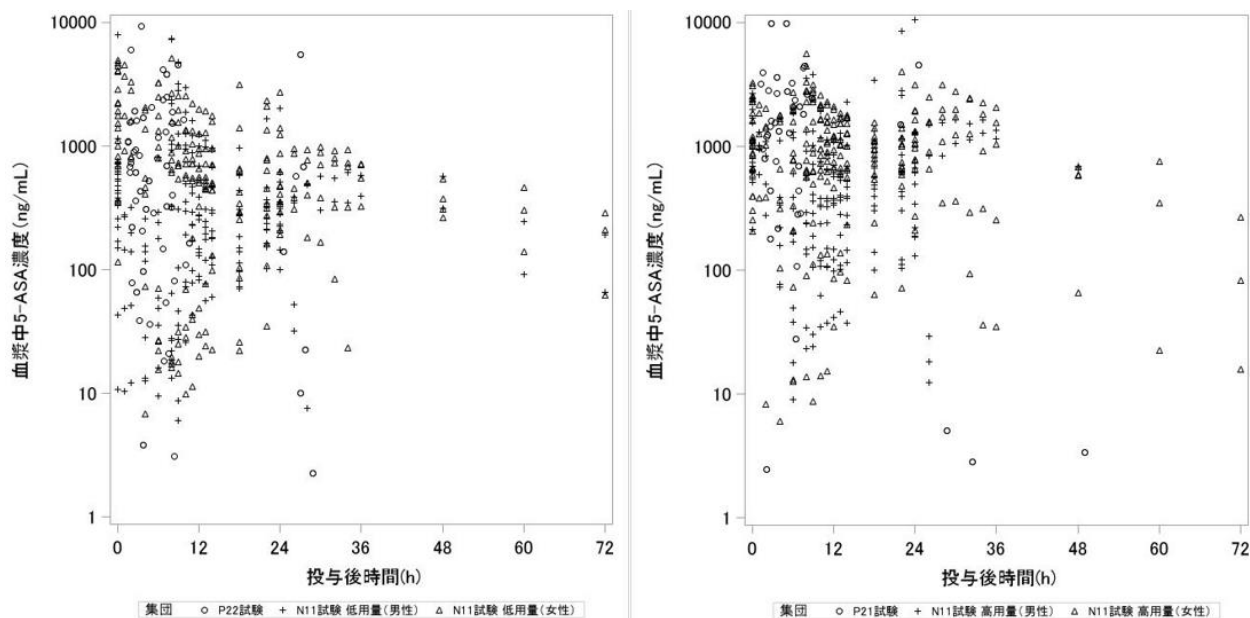


図3 国内第Ⅲ相試験（P21試験及びP22試験）及び国内第Ⅰ相試験（MD090111N11試験）における血漿中未変化体濃度（左：低用量、右：高用量）

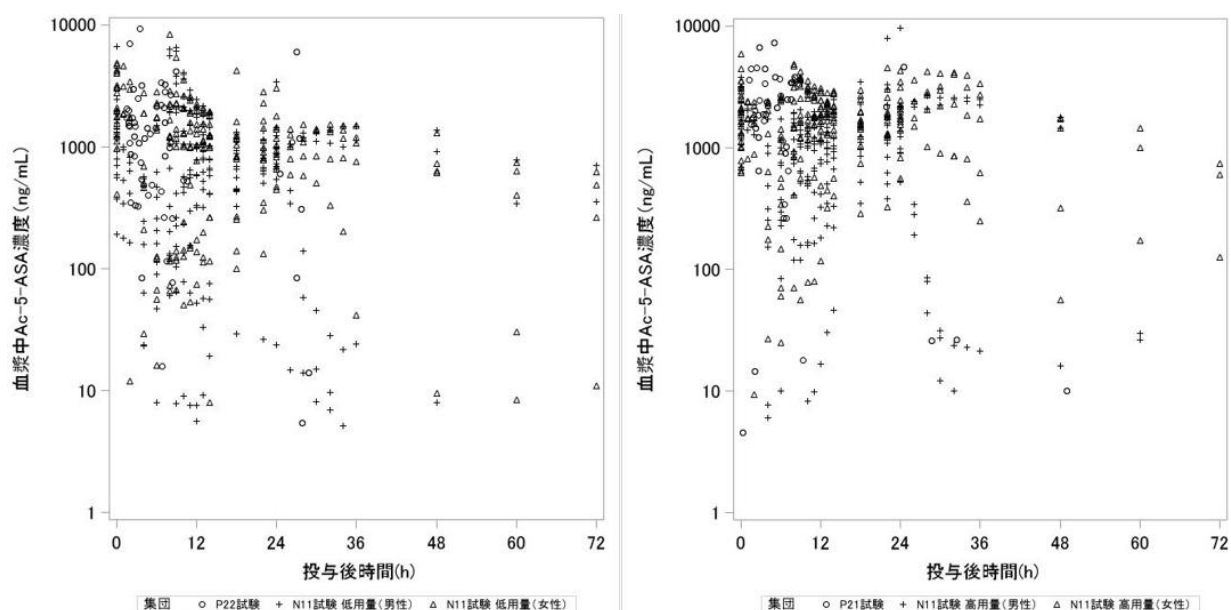


図4 国内第III相試験（P21試験及びP22試験）及び国内第I相試験（MD090111N11試験）における血漿中Ac-5-ASA濃度（左：低用量、右：高用量）

以上より、17歳未満の日本人UC患者に本剤を臨床用量で投与したとき、日本人の成人UC患者や外国人のUC患者に本剤を臨床用量で投与したときと比較して、本薬未変化体及びAc-5-ASAの曝露量が高値となり臨床において安全性が問題となる可能性は低いと考える。

機構は、提出された試験成績等を踏まえ、17歳未満の日本人⁸⁾ UC患者に対する本剤の臨床使用において、成人UC患者と比較して本薬未変化体及びAc-5-ASAの曝露が増加する可能性は示されていないと判断する。UC患者における本剤の用法・用量については7.R.4で検討する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

有効性及び安全性の評価資料として、表6に示す3試験の成績が提出された。

表6 有効性及び安全性に関する評価資料

実施地域	相	試験名	対象患者	デザイン	例数	用法・用量の概略	主な有効性評価項目
国内	III	MD090111P21	17歳未満の軽症から中等症の活動期UC患者	非盲検 非対照	27	本薬80 mg/kg相当を1日1回8週間、経口投与。体重区分ごとの1回あたりの本薬製剤及び錠数は以下のとおり。 18 kg以上23 kg以下：300 mg錠を6錠 23 kg超35 kg以下：600 mg錠を4錠 35 kg超50 kg以下：600 mg錠を6錠 50 kg超90 kg以下：1,200 mg錠を4錠	臨床的寛解
国内	III	MD090111P22	17歳未満の寛解期UC患者	非盲検 非対照	23	本薬40 mg/kg相当を1日1回48週間、経口投与。体重区分ごとの1回あたりの本薬製剤及び錠数は以下のとおり。 18 kg以上23 kg以下：300 mg錠を3錠 23 kg超35 kg以下：600 mg錠を2錠 35 kg超50 kg以下：600 mg錠を3錠 50 kg超90 kg以下：1,200 mg錠を2錠	血便の非発現
国内	III	MD090111U21	16歳以上の寛解期UC患者	非盲検 非対照	23	評価期①：本剤1,200 mg錠を1日1回2錠、8週間経口投与 評価期②：本剤600 mg錠を1日1回4錠、8週間経口投与	血便の非発現

臨床試験の有効性評価の指標に用いられた UC-DAI スコア及び PUCAI スコアはそれぞれ表 7 及び表 8、有効性評価項目の効果判定基準は表 9 のとおりであった。

表 7 UC-DAI スコア

以下の 4 項目の合計点数 ※部分 UC-DAI スコアは、排便回数、血便及び PGA スコアの合計点数	
排便回数 ^{a)} (排便回数スコア)	0: 正常 ^{b)} 1: 正常より 1～2 回多い 2: 正常より 3～4 回多い 3: 正常より 5 回以上多い
血便 ^{a) c)} (血便スコア)	0: なし 1: わずかな血液 2: 明らかな血液 3: ほとんどが血液
S 状結腸の粘膜所見 (S 状結腸内視鏡スコア) ^{d)}	0: 正常 1: 軽度 (発赤、血管透見像減少、軽度の易出血性) 2: 中等度 (強発赤、血管透見像消失、易出血性、びらん) 3: 重度 (自然出血、潰瘍化)
医師による全般的評価 ^{e)} (PGA スコア)	0: 正常 1: 軽症 2: 中等症 3: 重症

- a) 治験担当医師が、患者日記を基に各来院日の前 3 日間の状態を 1 日ごとにスコア化し、評価には 3 日間のスコアの平均値を使用。
b) 参加者の健康な状態又は寛解維持の状態。
c) 1 日のうち最も重い血便の状態を用いて判定。
d) 治験担当医師の内視鏡所見による評価。登録時は直腸から S 状結腸までの最も炎症像の強い部位で、本剤投与終了時に登録時と同一部位で評価。症状の悪化が著しく、本剤投与終了時に大腸内視鏡検査が実施できなかった場合はスコア 3 とした。
e) 治験担当医師が、参加者の臨床症状及び内視鏡所見により評価。

表 8 PUCAI スコア^{a)}

以下の 6 項目の合計点数	
腹痛	0: なし 5: 無視できる痛み 10: 無視できない痛み
血便	0: なし 10: 便の一部 (50%以下) に少々混じる 20: 便全体に少々混じる 30: 多量 (全体の半分以上)
便性	0: 有形便 5: 部分的に有形便 10: 有形の部分無し
24 時間での排便回数	0: 0～2 回 5: 3～5 回 10: 6～8 回 15: 9 回以上
夜間排便	0: なし 10: あり
活動レベル	0: 行動は制限されない 5: 行動が制限されることがある 10: 著しく行動が制限される

- a) 治験担当医師が、患者日誌を参考にした問診により各来院日の前 2 日間の状態を 1 日ごとにスコア化。評価には、2 日間のスコアの平均値を使用。

表 9 有効性評価項目及び効果判定基準

評価指標	有効性評価項目	判定基準
UC-DAI スコア	臨床的寛解	血便スコア及び排便回数スコアがいずれも 0
	血便の非発現	投与期に評価された全ての時点での血便スコアが 0
	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
	寛解	UC-DAI スコア 2 以下かつ血便スコア 0
	内視鏡的寛解	S 状結腸内視鏡スコア 0
	改善	UC-DAI スコアが投与開始時から 2 以上改善
	再燃	UC-DAI スコアが 3 以上、かつ血便スコアが 1 以上
	スコア変化量	(評価時点の UC-DAI スコア) - (投与開始時の UC-DAI スコア)
	UC-DAI を構成する各評価項目のスコアの変化量	(評価時点の各評価項目のスコア) - (投与開始時の各評価項目のスコア)
PUCAI スコア	寛解	PUCAI スコア 10 未満
	部分寛解	PUCAI スコア 10 以上、かつ PUCAI スコアが投与開始時から 20 以上改善

7.1 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.2.1 : 試験番号 MD090111P21 <2018 年 1 月～20 年 月>)

17 歳未満の軽症から中等症の活動期の UC 患者 (表 10) (目標症例数 26 例¹²⁾) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 29 施設¹³⁾ で実施された。

表 10 主な選択・除外基準

<主な選択基準> 17 歳未満かつ体重 18 kg 以上 90 kg 以下の UC - 登録時の UC-DAI スコアが 3 以上 8 以下、かつ UC-DAI に基づく各スコア (S 状結腸内視鏡スコア 1 以上、血便スコア 1 以上及び PGA スコア 2 以下) を全て満たす (表 7) <主な除外基準> - 本薬を含有する製剤やサリチル酸系の薬剤に対する薬物過敏症を有する - UC の病型が慢性持続型又は急性劇症型 - 本試験で投与予定の投与量を超える本薬又はサラゾスルファピリジンの経口製剤を使用中に再燃した既往 - 登録時から 2 週間前までに本試験で投与予定の投与量を超える本薬又はサラゾスルファピリジンの経口製剤を使用 - 登録時から 4 週間前までに副腎皮質ステロイド剤 (経口剤、坐剤、痔疾患治療薬又は注射剤) を使用 - 登録時から 4 週間前までに血球成分除去療法を実施 - 登録時から 12 週間前までに免疫調節剤 (経口剤、注射剤) を使用 - 過去に UC 治療を目的とした生物学的製剤を使用 - 大腸切除 (虫垂切除は除く) の既往 - CTCAE グレード 2 以上の腎障害又は肝障害の合併 - 重篤な合併症 (CTCAE グレード 3 以上の血液系、呼吸器系、消化器系、心血管系、精神神経系、代謝・電解質異常の疾患又は過敏症等) を有する - 悪性腫瘍の合併

用法・用量は、本薬 80 mg/kg 相当として体重別に表 11 のとおりとされ、1 日 1 回 8 週間経口投与することとされた。

表 11 体重別投与量 (製剤及び錠数)

体重	投与量 (mg/日)	製剤及び錠数
18 kg 以上、23 kg 以下	1,800	300 mg 錠を 6 錠
23 kg 超、35 kg 以下	2,400	600 mg 錠を 4 錠
35 kg 超、50 kg 以下	3,600	600 mg 錠を 6 錠
50 kg 超、90 kg 以下	4,800	1,200 mg 錠を 4 錠

登録された 27 例全例に本剤が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。FAS のうち、「治験薬投与日数 18 日未満」の 7 例、「治験薬服薬率 75%未満」の 2 例及び「選択・除外基準からの逸脱」の 1 例 (重複あり) の合計 7 例を除いた 20 例が PPS と

¹²⁾ 成人の活動期 UC 患者を対象とした本剤の国内外の臨床試験成績 (MD090111U31 試験、U33 試験、SPD476-301 試験及び SPD476-302 試験) において、本薬 4,800 mg/日の臨床的寛解の達成割合は 32.6～41.2%であったことから、本試験の主要評価項目である臨床的寛解の達成割合を 40%と仮定し、±20%程度の精度で効果を推定することが可能な症例数として 26 例を目標症例数と設定された。また、体重区分ごとの症例数の目安は、小児 UC 患者を対象とした本薬の海外臨床試験 (SPD476-112 試験) 及び小児 UC 患者を対象とした他の経口 5-ASA 製剤の海外臨床試験の実績を参考に、18 kg 以上 23 kg 以下を 1～2 例、23 kg 超 35 kg 以下を 4～5 例、35 kg 超 50 kg 以下を 7～9 例及び 50 kg 超 90 kg 以下を 10～13 例とされた。

¹³⁾ 参加者が組み入れられた施設は 17 施設であった。

された。本剤の投与中止例は 8 例であり、中止理由は「有害事象」3 例、「原疾患の悪化」2 例、「選択・除外基準からの逸脱」、「効果不十分」及び「治験薬服薬困難」各 1 例であった。

有効性について、主要評価項目である「8 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解（血便スコア及び排便回数スコアがいずれも 0）の達成割合」（FAS）は表 12 のとおりであり、両側 95%信頼区間の下限値は事前に設定した閾値である 10%を上回った。

表 12 主要評価項目の結果（P21 試験、FAS）

評価例数	8 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解達成割合%（例数） ^{a)}	両側 95%CI ^{b)}	
		下限	上限
27	25.9 (7)	11.1	46.3

a) 8 週時の UC-DAI スコアの欠測値を LOCF 法により補完

b) Clopper-Pearson 法により算出

安全性について、有害事象の発現割合は 66.7%（18/27 例）であり、2 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎、潰瘍性大腸炎及び便秘が各 3 例、貧血、上気道の炎症、湿疹、薬物不耐性及び残留製品存在が各 2 例であった。副作用の発現割合は、18.5%（5/27 例：薬物不耐性及び残留製品存在各 2 例、便秘及び β -N アセチル D グルコサミダーゼ増加各 1 例〈重複あり〉）であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は、11.1%（3/27 例：ヘルパンギーナ、貧血、潰瘍性大腸炎及び薬物不耐性各 1 例〈重複あり〉）であり、薬物不耐性の 1 例は重篤な副作用とされたが、転帰は回復であった。投与中止に至った有害事象の発現割合は 18.5%（5/27 例：薬物不耐性及び潰瘍性大腸炎各 2 例、ヘルパンギーナ 1 例）で、薬物不耐性の 2 例は投与中止に至った副作用とされたが、転帰はいずれも回復であった。

7.2 国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.2.2：試験番号 MD090111P22 <2018 年 3 月～20 年 月>）

17 歳未満の寛解期の UC 患者（表 13）（目標症例数 26 例¹⁴⁾）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 30 施設¹⁵⁾ で実施された。

表 13 主な選択・除外基準

<主な選択基準> ・17 歳未満かつ体重 18 kg 以上 90 kg 以下の UC ・登録時の UC-DAI スコアが 2 以下、かつ UC-DAI に基づく血便スコア 0 を満たす（表 7） <主な除外基準> ・本薬を含有する製剤やサリチル酸系の薬剤に対する薬物過敏症を有する ・登録時から 2 週間前までに本試験で投与予定の投与量を超える本薬又はサラゾスルファピリジンの経口製剤を使用 ・登録時から 4 週間前までに本薬又はサラゾスルファピリジンの局所製剤を使用 ・登録時から 4 週間前までに副腎皮質ステロイド剤（経口剤、坐剤、痔疾患治療薬又は注射剤）を使用 ・登録時から 4 週間前までに血球成分除去療法を実施 ・登録時から 12 週間前までに免疫調節剤（経口剤、注射剤）を使用 ・過去に UC 治療を目的とした生物学的製剤を使用 ・大腸切除（虫垂切除は除く）の既往 ・中等度から重度（CTCAE グレード 2 以上）の腎障害又は肝障害の合併 ・重篤な合併症（CTCAE グレード 3 以上の血液、呼吸器、消化器、心血管系、精神神経系、代謝・電解質異常の疾患又は過敏症等）を有する ・悪性腫瘍の合併

¹⁴⁾ 成人の寛解期 UC 患者を対象とした本剤の国内臨床試験（U32 試験）において、本剤 2,400 mg/日の血便の非発現割合が 84.8%であったこと、及び成人の寛解期 UC 患者を対象とした本剤の海外臨床試験（SPD476-304 試験及び SPD476-306 試験）において、本薬 2,400 mg/日の臨床的寛解の達成割合が 69.7%及び 68.0%であったことから、本試験の主要評価項目である血便の非発現割合を 80%と仮定し、±20%程度の精度で効果を推定することが可能な症例数として 26 例を目標症例数と設定された。また、体重区分ごとの症例数の目安は、小児 UC 患者を対象とした本薬の海外臨床試験（SPD476-112 試験）及び小児 UC 患者を対象とした他の経口 5-ASA 製剤の海外臨床試験の実績を参考として、18 kg 以上 23 kg 以下を 1～2 例、23 kg 超 35 kg 以下を 4～5 例、35 kg 超 50 kg 以下を 7～9 例及び 50 kg 超 90 kg 以下を 10～13 例とされた。

¹⁵⁾ 参加者が組み入れられた施設は 16 施設であった。

用法・用量は、本薬 40 mg/kg 相当として体重別に表 14 のとおりとされ、1 日 1 回 48 週間経口投与することとされた。

表 14 体重別投与量（製剤及び錠数）

参加者の体重	投与量 (mg/日)	製剤及び錠数
18 kg 以上、23 kg 以下	900	300 mg 錠を 3 錠
23 kg 超、35 kg 以下	1,200	600 mg 錠を 2 錠
35 kg 超、50 kg 以下	1,800	600 mg 錠を 3 錠
50 kg 超、90 kg 以下	2,400	1,200 mg 錠を 2 錠

登録された 23 例全例に本剤が投与され、FAS 及び安全性解析対象集団とされた。FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。FAS のうち、禁止する治療法の使用があった 3 例を除いた 20 例が PPS とされた。本剤の投与中止例は 7 例であり、中止理由は「原疾患の悪化」5 例、「有害事象」及び「参加者都合」各 1 例であった。

有効性について、主要評価項目である「UC-DAI スコアに基づく血便の非発現（投与期 48 週までに評価された全ての時点での血便スコアが 0）の達成割合」（FAS）は、表 15 のとおりであり、両側 95%信頼区間の下限値は事前に設定した閾値である 50%を上回った。

表 15 主要評価項目の結果（P22 試験、FAS）

評価 例数	UC-DAI スコアに基づく 血便の非発現達成割合%（例数） ^{a)}	両側 95%CI ^{b)}	
		下限	上限
23	73.9 (17)	51.6	89.8

a) UC-DAI スコアに基づく血便スコアの欠測は補完されず、投与期 48 週までに観測された血便スコアがすべて 0 ならば達成と判定された。

b) Clopper-Pearson 法により算出

安全性について、有害事象の発現割合は、87.0%（20/23 例）であり、2 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎 9 例、インフルエンザ、上気道の炎症、潰瘍性大腸炎及び嘔吐各 5 例、頭痛及び下痢各 3 例、水痘、腹痛、齲歯及び靱帯捻挫各 2 例であった。副作用の発現割合は、13.0%（3/23 例：外耳炎、頭痛、耳不快感、咳嗽、口腔咽頭不快感、腹痛、便秘及び下痢各 1 例〈重複あり〉）であった。死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現割合は 8.7%（2/23 例：脳出血、脳ヘルニア及び潰瘍性大腸炎各 1 例〈重複あり〉）であり、重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った有害事象の発現割合は 26.1%（6/23 例：潰瘍性大腸炎 5 例、脳出血及び脳ヘルニア各 1 例〈重複あり〉）であり、投与中止に至った副作用は認められなかった。

7.3 国内第 III 相試験（CTD 5.3.5.2.3：試験番号 MD090111U21 <2023 年 4 月～20 年 月>）

16 歳以上の寛解期の UC 患者（表 16）（目標症例数 23 例¹⁶⁾）を対象に、本剤 1,200 mg 錠から 600 mg 錠への切替えにおける有効性及び安全性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 11 施設で実施された。

¹⁶⁾ 成人の寛解期 UC 患者を対象とした本剤の国内臨床試験（U32 試験）における本薬 2,400 mg/日群の成績を参考に、評価期①及び評価期②の血便の非発現割合をいずれも 95%と想定した上で、評価期①での中止例を 1 例と仮定した場合、評価期①の目標症例数を 23 例と設定すれば、1,200 mg 錠及び 600 mg 錠の有効性に明確な差異はないと判断する基準（評価期①と評価期②の血便の非発現割合の差が ±12%以内）を満たす確率は 92.1%となり、この基準を満たす確率を 90%確保できるとされた。

表 16 主な選択・除外基準

<主な選択基準>

- ・16 歳以上の UC
- ・登録時の部分 UC-DAI スコアが 1 以下、かつ UC-DAI に基づく血便スコア 0 を満たす（表 7）
- ・本薬換算 2,400 mg/日以下の投与量の本薬又はサラゾスルファピリジンの経口製剤を 12 週間以上使用
- ・治験担当医師により UC に由来すると判断される血便が認められない状態を 12 週間以上維持している

<主な除外基準>

- ・本薬を含有する製剤やサリチル酸系の薬剤に対する薬物過敏症を有する
- ・登録時から 4 週間前までに本薬又はサラゾスルファピリジンの局所製剤を使用
- ・登録時から 4 週間前までに副腎皮質ステロイド剤（経口剤、坐剤、痔疾患治療薬又は注射剤）を使用
- ・登録時から 4 週間前までに血球成分除去療法を実施
- ・登録時から 12 週間前までに免疫調節剤（経口剤、注射剤）、ヤヌスキナーゼ阻害剤、経口 $\alpha 4$ インテグリン阻害剤を使用
- ・登録時から 24 週間までに生物学的製剤を使用
- ・大腸切除（虫垂切除は除く）の既往
- ・中等度から重度（CTCAE グレード 2 以上）の腎障害又は肝障害の合併
- ・重篤な合併症（CTCAE グレード 3 以上の血液、呼吸器、消化器、心血管系、精神神経系、代謝・電解質異常の疾患又は過敏症等）を有する
- ・悪性腫瘍の合併

本試験は、評価期①（8 週）及び評価期②（8 週）で構成され、用法・用量は、評価期①では本剤 1,200 mg 錠を 2 錠、評価期②では本剤 600 mg 錠を 4 錠、1 日 1 回経口投与することとされた。

登録された 24 例のうち本剤が投与された 23 例が評価期①及び評価期②を完了し、各評価期における FAS 及び安全性解析対象集団とされた。FAS が主たる有効性解析対象集団とされた。本剤の投与中止例は 1 例で、中止理由は「治験薬内服困難」（治験薬の投与開始前）であった。

有効性について、主要評価項目である「UC-DAI スコアに基づく血便の非発現（評価期①又は評価期②に評価された全ての時点での血便スコアが 0）の達成割合」（FAS）は、表 17 のとおりであり、評価期①及び評価期②の UC-DAI に基づく血便の非発現の達成割合の差は、事前に規定した有効性の基準である $\pm 12\%$ の範囲内¹⁷⁾ であった。

表 17 主要評価項目の結果（U21 試験、FAS）

評価時期	評価例数	UC-DAI に基づく血便の非発現達成割合 %（例数）	両側 95%CI ^{a)}		UC-DAI に基づく血便の非発現達成割合の評価期の差 （評価期②）－（評価期①）
			下限	上限	
評価期①	23	100.0（23）	85.2	100	0.0
評価期②	23	100.0（23）	85.2	100	

a) Clopper-Pearson 法により算出

安全性について、有害事象の発現割合は、評価期①では 30.4%（7/23 例）、評価期②では 43.5%（10/23 例）であり、2 例以上に認められた有害事象は、評価期①では認められず、評価期②では COVID-19 3 例及び大腸ポリープ 2 例であった。副作用の発現割合は、評価期①では 0%（0/23 例）、評価期②では 4.3%（1/23 例：血尿）であった。死亡例、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、認められなかった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

¹⁷⁾ 事前規定により、評価期①と評価期②の血便の非発現割合の差が $\pm 12\%$ 以内の場合、1,200 mg 錠及び 600 mg 錠の有効性に明確な差異はないと判断することとされた。

機構は、提出された資料及び 7.R.1.1 及び 7.R.1.2 での検討を踏まえ、P21 試験及び P22 試験の対象とされた小児の軽症から中等症の活動期及び寛解期の UC 患者における本剤の臨床的意義のある有効性は示されたと考える。

7.R.1.1 活動期について

7.R.1.1.1 P21 試験のデザインについて

申請者は、小児の軽症から中等症の活動期 UC 患者を対象とした国内第 III 相試験（P21 試験）の試験デザインについて、以下のように説明している。

P21 試験は、以下の理由から、非盲検非対照試験とした。

- ① 本邦における小児の UC 患者数は限られており、本剤の成人の活動期 UC 患者を対象とした MD090111U33 試験（U33 試験）（「リアルダ錠 1200 mg」審査報告書〈平成 28 年 8 月 17 日〉）と同程度の規模の症例数での実薬対照比較試験を実施することは困難であること。
- ② 軽症から中等症の活動期 UC 患者の治療では、成人及び小児のいずれも 5-ASA 製剤が第一選択薬とされ（『潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 平成 28 年度改訂版（平成 29 年 1 月 25 日）』厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木班）平成 28 年度分担研究報告書、試験計画時）、小児に対しては本薬の徐放剤であるペンタサ等が用いられており、プラセボを比較対照とする試験の実施は困難なこと。

対象患者は、U33 試験や「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）」（第 1 版）を参考に、軽症から中等症に該当する UC-DAI スコア（3 以上 8 以下かつ PGA スコア 2 以下）で活動性の所見（S 状結腸内視鏡スコア 1 以上かつ血便スコア 1 以上）を有する 17 歳未満の患者とした。

本薬の用量については、国内の小児 UC ガイドライン（『小児潰瘍性大腸炎治療指針（2016 年 1 月改訂）』厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木班）平成 28 年度分担研究報告書）（試験計画時の小児治療指針）及び海外の小児 UC ガイドライン¹⁸⁾において、寛解導入療法での経口 5-ASA 製剤の推奨用量が、それぞれ 50～100 mg/kg/日及び 60～80 mg/kg/日とされていること等を参考に 80 mg/kg/日を目安とし、使用可能な製剤の種類（300 mg 錠、600 mg 錠及び 1,200 mg 錠）を踏まえて体重別に本薬の投与量（投与する製剤及び錠数）を設定した（表 11）。

主要評価項目については、小児 UC 患者に対して頻回の内視鏡検査を実施することは困難な場合があることから、成人の活動期 UC 患者を対象とした U33 試験の副次評価項目に設定されていた、内視鏡検査を含まない評価指標である「UC-DAI に基づく臨床的寛解（血便スコア及び排便回数スコアがいずれも 0）」を設定した。評価時期は U33 試験と同じ 8 週間とした。以上より、主要評価項目は「8 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解（血便スコア及び排便回数スコアがいずれも 0）の達成割合」とした。有効性の判断基準については、U33 試験は実薬対照であったことからプラセボの情報がなかったため、以下の、既承認のメサラジン製剤の成人を対象とした国内のプラセボ対照試験の成績、及び本薬又は他の経口 5-ASA 製剤の成人を対象とした海外のプラセボ対照試験の成績を参考とした。

¹⁸⁾ J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012 Sep; 55(3): 340-61

- 成人の活動期 UC 患者を対象とした本薬を有効成分として含有するアサコール錠の国内臨床試験におけるプラセボ群の「8 週時の UC-DAI スコアに基づく寛解¹⁹⁾ の達成割合」が 9.4%であったこと（「アサコール錠 400 mg」審査報告書〈平成 21 年 8 月 20 日〉）。
- 成人の活動期 UC 患者を対象とした本薬の海外のプラセボ対照試験（SPD476-301 試験²⁰⁾ 及び SPD476-302 試験²¹⁾）におけるプラセボ群の「8 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解²²⁾ の達成割合」が、18.8%及び 22.1%であったこと。
- 成人の活動期 UC 患者を対象とした海外臨床試験のうちプラセボ群の臨床的寛解²³⁾ 割合の算出が可能であった 16 件の試験のメタアナリシスにおけるプラセボ群の臨床的寛解割合の平均値が 9.1%であったこと²⁴⁾。

以上の検討で、アサコール錠の国内試験に比べて本薬の海外試験（SPD476-301 試験及び SPD476-302 試験）ではプラセボ群の臨床的寛解割合が高かったものの、16 件の海外臨床試験のメタアナリシスにおけるプラセボ群の臨床的寛解割合の 0～39%の範囲内であり、プラセボ投与 8 週時における UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解の達成割合を 10%程度と想定し、両側 95%信頼区間の下限値が 10%を上回れば有効と判定することとした。

機構は、以下のように考える。

小児 UC 患者は希少であり、実施可能性の観点から P21 試験を非盲検非対照試験としたことはやむを得ず、成人と小児で UC の病態生理及び診断基準は類似しており、治療目標も共通していることから、成人の活動期 UC 患者を対象とした国内外の試験の評価項目、評価時期及び試験成績を参考に P21 試験を計画したことは妥当である。本薬の小児における用量について、国内外の小児 UC ガイドラインを参考に、80 mg/kg/日を目安として、使用可能な製剤を踏まえて体重別に用量を設定したことは妥当である。主要評価項目を内視鏡検査による評価を含まない「UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解（血便スコア及び排便回数スコアがいずれも 0）」としたことについて、小児患者での内視鏡検査の負担も考慮するとやむを得ず、UC では排便回数の増加を伴わない血便の消失は臨床的に重要で治療目標となり得ること等を踏まえれば、今回の小児用法・用量を追加する開発計画の中で、そのような臨床症状に基づいて寛解を判断することは可能と考える。評価時期は、本剤の U33 試験を参考に 8 週時としたことは妥当である。有効性を判断する閾値については、類薬の国内臨床試験におけるプラセボ群の寛解割合や複数の海外臨床試験のプラセボ群の寛解割合を参考に、両側 95%信頼区間の下限値が 10%を上回ることと設定したことは妥当である。なお、本試験は非対照試験であることを踏まえると、本剤の小児の活動期 UC 患者における有効性の臨床的意義については、主要評価項目に加え、その他の副次評価項目の結果も踏まえて総合的に検討する必要がある。

7.R.1.1.2 P21 試験の主な結果について

申請者は、P21 試験の主な結果について、以下のように説明している。

¹⁹⁾ UC-DAI スコア 2 以下かつ血便スコア 0 を満たす場合とされた。

²⁰⁾ 成人の軽症から中等症の活動期 UC 患者における本薬 2,400 mg/日（1 回 1,200 mg を 1 日 2 回）又は本薬 4,800 mg/日（1 回 4,800 mg を 1 日 1 回）の有効性及び安全性の評価を目的とした海外第 III 相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験

²¹⁾ 成人の軽症から中等症の活動期 UC 患者における本薬 2,400 mg（1 回 2,400 mg を 1 日 1 回）又は 4,800 mg 1 日 1 回（1 回 4,800 mg を 1 日 1 回）の有効性及び安全性の評価を目的とした海外第 III 相無作為化プラセボ対照二重盲検比較試験

²²⁾ UC-DAI スコアに基づく血便スコア及び排便回数スコアがいずれも 0 の場合とされた。

²³⁾ 試験により定義が異なり、臨床症状や内視鏡検査により臨床的寛解と判断された。

²⁴⁾ Gastroenterology 1997; 112: 1854-8

P21 試験の主要評価項目である「8 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解の達成割合」（FAS）の結果は表 12 のとおりであり、両側 95%信頼区間の下限值が、事前に規定していた閾値（10%）を上回った。なお、8 週時のスコアの欠測により LOCF 法で補完された参加者（8 例）全員が UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解を未達成であった。

また、PPS を対象とした「8 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解の達成割合」〔両側 95%CI〕は、35.0% [15.4, 59.2]（7/20 例）であり、FAS を対象とした主解析と同様の結果であった。

P21 試験の主な副評価項目の結果は表 18 のとおりであり、いずれの評価項目においても主要評価項目を支持する結果であった。

表 18 主な副次評価項目の結果（P21 試験、FAS）

評価項目（評価時期）		評価 例数	達成例数	変化量又は達成割合
UC-DAI スコア				
スコア変化量（8 週時－開始時） ^{a) d)}		17	—	-2.2±2.0
寛解（8 週時） ^{a)}		27	10	37.0% [19.4, 57.6]
内視鏡的寛解（8 週時） ^{b)}		27	7	25.9% [11.1, 46.3]
改善（8 週時） ^{a)}		27	11	40.7% [22.4, 61.2]
UC-DAI を構成する 各評価項目のスコア の変化量 （8 週時－開始時）	排便回数スコア ^{a)}	27	—	0.0±0.8
	血便スコア ^{a)}	27	—	-0.7±0.9
	S 状結腸内視鏡スコア ^{d)}	17	—	-0.7±0.7
	PGA スコア ^{d)}	17	—	-0.6±0.6
PUCAI スコア				
寛解（8 週時） ^{a)}		27	11	40.7 [22.4, 61.2]
部分寛解（8 週時） ^{a)}		27	3	11.1 [2.4, 29.2]

変化量は平均値±標準偏差、達成割合は点推定値〔両側 95%CI〕（%）

a) 排便回数スコア、血便スコア及び PUCAI スコアの欠測は LOCF 法により補完

b) 本試験終了時に内視鏡検査が実施できなかった場合、未達成として補完

c) S 状結腸内視鏡スコア及び PGA スコアは本試験終了時に内視鏡検査を実施した場合に評価する計画であり、LOCF 法により 8 週時のスコアを補完するための値がなかったため、10 例を FAS から除外して解析

以上より、小児の軽症から中等症の活動期 UC 患者に対し、本剤の臨床的に意義のある有効性が確認された。

機構は、以下のように考える。

P21 試験において、主要評価項目である「8 週時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解の達成割合」（FAS）について、両側 95%信頼区間の下限值が、治験実施計画書で規定した閾値を上回り、中等症も含む UC 患者において 25.9%（7/27 例）が臨床的寛解に至ったこと、副次評価項目についても、「8 週時の寛解（UC-DAI スコア 2 以下かつ血便スコア 0）の達成割合」は 37.0%（10/27 例）、「8 週時の改善（UC-DAI スコアが投与開始時から 2 以上改善）の達成割合」は 40.7%（11/27 例）であったことも踏まえ、小児の軽症から中等症の活動期 UC 患者に対する本剤の寛解導入における臨床的意義がある有効性は期待できる。

7.R.1.1.3 患者背景別の有効性について

申請者は、活動期における患者背景別の本剤の有効性について、以下のように説明している。

P21 試験における主な患者背景別の「8 週時の UC-DAI に基づく臨床的寛解の達成割合」（FAS）は表 19 のとおりであった。

表 19 主な患者背景別の 8 週時の UC-DAI に基づく臨床的寛解達成割合 (P21 試験、FAS)

		割合% (例数) [両側 95%CI] ^{a)}
体重及び 1 日投与量 (mg) (製剤の種類)	18 kg 以上 23 kg 以下 1,800 (300 mg 錠)	0.0 (0/2) [0.0, 84.2]
	23 kg 超 35 kg 以下 2,400 (600 mg 錠)	0.0 (0/2) [0.0, 84.2]
	35 kg 超 50 kg 以下 3,600 (600 mg 錠)	33.3 (6/18) [13.3, 59.0]
	50 kg 超 90 kg 以下 4,800 (1,200 mg 錠)	20.0 (1/5) [0.5, 71.6]
年齢	10 歳以下	0.0 (0/4) [0.0, 60.2]
	11 歳以上 17 歳未満	30.4 (7/23) [13.2, 52.9]
性別	男性	44.4 (4/9) [13.7, 78.8]
	女性	16.7 (3/18) [3.6, 41.4]
UC-DAI スコア	3~5	23.5 (4/17) [6.8, 49.9]
	6~8	30.0 (3/10) [6.7, 65.2]
病型	初回発作型	16.7 (3/18) [3.6, 41.4]
	再燃寛解型	44.4 (4/9) [13.7, 78.8]
病変範囲	直腸炎型	60.0 (3/5) [14.7, 94.7]
	左側大腸炎型	11.1 (1/9) [0.3, 48.2]
	全大腸炎型	23.1 (3/13) [5.0, 53.8]

a) Clopper-Pearson 法により算出

体重が 18 kg 以上 23 kg 以下と 23 kg 超 35 kg 以下、10 歳以下、及び左側大腸炎型の集団で、UC-DAI に基づく臨床的寛解の達成割合が低い傾向が認められた。

18 kg 以上 23 kg 以下の集団と 23 kg 超 35 kg 以下の集団では、UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解は認められなかった。18 kg 以上 23 kg 以下の集団の 2 例はいずれも中止例であったが、中止理由は原疾患の悪化ではなく、1 例は有害事象（薬物不耐性）、1 例は治験薬服薬困難で、服薬日数はそれぞれ 14 日及び 2 日と短期間であった。23 kg 超 35 kg 以下の集団における 2 例中 1 例は中止例であったが、中止理由は原疾患の悪化ではなく、選択・除外基準への抵触で、服薬日数は 7 日と短期間であった。もう 1 例は投与期を完了し、UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解が認められ、PUCAI スコアは 17.5 から 10.0 に低下していた。以上より、18 kg 以上 23 kg 以下の集団については評価が困難なものの、23 kg 超 35 kg 以下の集団については、本剤の有効性は期待できると考える。

10 歳以下の集団は、体重が 18 kg 以上 23 kg 以下の集団及び 23 kg 超 35 kg 以下の集団と重複していた。

左側大腸炎型の集団では、UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解は 9 例中 1 例のみで認められ、8 例では認められなかった。この 8 例には中止例が 2 例含まれていたが、中止理由は原疾患の悪化ではなく、1 例は選択・除外基準の抵触、1 例は有害事象（ヘルパンギーナ）で、服薬日数はそれぞれ 7 日及び 16 日と短期間であった。中止例 2 例を除く 7 例のうち、3 例では投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解が、別の 1 例では投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解が認められている。残りの 3 例も UC-DAI スコアや PUCAI スコアは減少しており、当該集団での一定の有効性は期待できると考える。

機構は、P21 試験の結果と申請者の説明も踏まえると、18 kg 以上 23 kg 以下の集団を除き、有効性の観点から本剤の投与対象とならないような患者層は認められていないと考える。18 kg 以上 23 kg 以下の患者での本剤の投与可否については、7.R.4 で議論する。

7.R.1.2 寛解期について

7.R.1.2.1 試験デザインについて

申請者は、小児の寛解期 UC 患者を対象とした国内第 III 相試験 (P22 試験) の試験デザインについて、以下のように説明している。

P22 試験は、P21 試験と同様の理由 (7.R.1.1.1 参照) にて、非盲検非対照試験とした。

対象患者は、本剤の成人の寛解期 UC 患者を対象とした U32 試験 (「リアルダ錠 1200 mg」審査報告書〈平成 28 年 8 月 17 日〉) や「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)」 (第 1 版) を参考に、寛解期に該当する UC-DAI スコア 2 以下、かつ血便スコア 0 を満たす 17 歳未満の患者とした。

本薬の用量については、小児治療指針及び海外の小児 UC ガイドラインにおいて、寛解維持療法での経口 5-ASA 製剤の推奨用量が、それぞれ 30~60 mg/kg/日及び「寛解が持続している場合には少なくとも 40 mg/kg/日」とされていること等を参考に 40 mg/kg/日を目安とし、使用可能な製剤の種類 (300 mg 錠、600 mg 錠及び 1,200 mg 錠) を踏まえて体重別に本薬の投与量 (投与する製剤及び錠数) を設定した (表 14)。

主要評価項目及び評価時期については、U32 試験の主要評価項目及び評価時期と同様に客観的な指評価標である「UC-DAI スコアに基づく血便の非発現 (投与期 48 週までに評価された全ての時点での血便スコアが 0) の達成割合」とした。P22 試験の有効性の判断基準については、P22 試験の計画時には小児 UC 患者を対象としたプラセボ対照試験は実施されておらず、また U32 試験は実薬対照であったことから、成人を対象とした本薬の海外のプラセボ対照比較試験の成績を参考にした。成人の寛解期 UC 患者を対象とした 6 つの試験²⁵⁾ のプラセボ群の成績 (投与 24 週間又は 48 週間の寛解維持割合が 38~59%、再燃率が 49%) から、プラセボ投与における UC-DAI スコアに基づく血便の非発現 (投与期 48 週までに評価された全ての時点での血便スコアが 0) の割合を 50%程度と想定し、P22 試験では両側 95%信頼区間の下限値が 50%を上回れば有効と判定することとした。

機構は、以下のように考える。

小児 UC 患者は希少であり、実施可能性の観点から P22 試験を非盲検非対照試験としたことはやむを得ず、成人の寛解期 UC 患者を対象とした国内外の試験の評価項目、評価時期及び試験成績を参考に、P22 試験を計画したことは妥当である。本薬の小児における用量について、国内外の小児 UC ガイドラインを参考に、40 mg/kg/日を目安として体重区分別の用量を設定したことは妥当である。主要評価項目及び評価時期について、U32 試験の主要評価項目及び評価時期と同じ「UC-DAI スコアに基づく血便の非発現 (投与期 48 週までに評価された全ての時点での血便スコアが 0)」としたことは妥当である。有効性の判断する閾値については、本薬の海外臨床試験のプラセボ群の寛解維持割合等を参考に、両側 95%信頼区間の下限値が 50%を上回ることと設定したことは妥当である。なお、本試験は非対照試験であることも踏まえると、本剤の小児の寛解期 UC 患者における有効性の臨床的意義については、主要評価項目に加え、その他の副次評価項目の結果も踏まえて総合的に検討する必要がある。

7.R.1.2.2 P22 試験の組入れ症例数及び主な結果について

P22 試験の登録症例数は 23 例であり、目標症例数の 26 例を未達で試験を終了したことの妥当性について、申請者は以下のように説明している。

²⁵⁾ Dig Dis Sci 1995; 40: 296-304、Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 373-9、Ann Intern Med 1996; 124: 204-11、Gastroenterology 1997; 112: 718-24、AprisoTM extended-release capsules (米国添付文書)

20 年 月にかけて治験実施施設の追加等の対策を講じながら P22 試験の患者登録を約 年間継続したが、COVID-19 の影響もあり、新たな患者登録が困難な状況となった。患者登録をさらに 20 年 月 日まで継続したが、追加の患者登録は無く、やむを得ず 23 例の患者登録をもって試験を終了した。なお、FAS の 23 例における検出力は 84%であり、23 例で登録を中止した場合でも試験の検出力は 80%以上に保たれていた。なお、患者登録の終了を決定した時点（20 年 月 日）において、主要評価項目（血便の非発現）の判定が完了していない症例は 5 例あり、うち 2 例は 48 週観察期間の終了間際であったが、残りの 3 例は観察期間の序盤又は中盤で、血便の発現状況は予測できない状況であり、恣意的な患者登録の終了は行っていない。

申請者は、P22 試験の主な結果について以下のように説明している。

P22 試験の主要評価項目である「UC-DAI スコアに基づく血便の非発現（投与期 48 週までに評価された全ての時点での血便スコアが 0）の達成割合」（FAS）の結果は表 15 のとおりであり、両側 95%信頼区間の下限值が、事前に規定していた閾値（50%）を上回った。また、PPS を対象とした「UC-DAI スコアに基づく血便の非発現の達成割合」〔両側 95%CI〕は、80.0% [56.3, 94.3]（16/20 例）であり、FAS を対象とした主解析と同様の結果であった。

P22 試験の主な副次評価項目の結果は表 20 のとおりであり、再燃（FAS）の割合が高い傾向が認められたが、その他の評価項目はいずれも主要評価項目を支持する結果であった。再燃（FAS）については、内視鏡検査を含む評価項目であるが、P22 試験では小児患者の負担を考慮して内視鏡検査を必須とせず、実施されなかった場合は「再燃あり」とすると規定していた。その結果、23 例中 13 例で内視鏡検査が実施されず、「再燃あり」として集計されたため、再燃割合が高くなったと考える。

表 20 主な副次評価項目の結果（P22 試験、FAS）

評価項目（評価時期）		評価 例数	再燃及び 寛解例数	割合又は変化量
UC-DAI スコア				
再燃（48 週時） ^{a)}		23	15	65.2% [42.7, 83.6]
スコア変化量（48 週時－開始時） ^{c)}		10	—	1.0±2.5
UC-DAI を構成する 各評価項目のスコア の変化量 （48 週時－開始時）	排便回数スコア ^{b)}	23	—	0.0±0.6
	血便スコア ^{b)}	23	—	0.3±0.7
	S 状結腸内視鏡スコア ^{c)}	10	—	0.2±0.6
	PGA スコア ^{c)}	10	—	0.3±0.8
PUCAI スコア				
寛解（48 週時） ^{b)}		23	18	78.3% [56.3, 92.5]

変化量は平均値±標準偏差、再燃及び寛解の割合は点推定値〔両側 95%CI〕（%）

a) 本試験終了時に内視鏡検査が実施できなかった場合、再燃ありとして補完

b) 排便回数スコア、血便スコア及び PUCAI スコアの欠測は LOCF 法により補完

c) S 状結腸内視鏡スコア及び PGA スコアは本試験終了時に内視鏡検査を実施した場合に評価する計画であり、LOCF 法により 48 週時のスコアを補完するための値がなかったため、13 例を FAS から除外して解析

また、申請者は、P22 試験の主要評価項目である「血便の非発現」では、48 週より前に試験を中止しても、投与中に評価された全ての時点で血便スコア 0 を達成すれば「血便の非発現」の達成例として扱われること、及び FAS における 48 週より前に試験を中止した参加者のうち主要評価項目の達成例として扱われた参加者が 2 例²⁶⁾（8.7%、投与期間 175 日及び 28 日）いたことを踏まえて、本剤の寛解期の有効性に関する結果の頑健性について以下のように説明している。

²⁶⁾ 16 歳、女性、体重区分 50 kg 超 90 kg 以下、用量は 2,400 mg/日（1,200 mg 錠 2 錠）。重篤な有害事象（脳出血及び脳ヘルニア）により投与期 24 週時に中止となり、投与期間 175 日であった。投与中の血便スコアが 0 であったため、「血便の非発現」とされた。14 歳、男性、体重区分 50 kg 超 90 kg 以下、用量は 2,400 mg/日（1,200 mg 錠 2 錠）。参加者都合（月 1 回の通院継続困難）により、投与期 4 週時で中止となり、投与期間は 28 日。投与中の血便スコアが 0 であったため、「血便の非発現」とされた。

成人の寛解期 UC 患者を対象とした U32 試験の主要評価項目の「血便の非発現」は、48 週間より前に試験を中止しても、投与中に評価された全ての時点での UC-DAI に基づく血便の非発現を達成していた場合には、「血便の非発現」の達成例として扱う規定であったことから、U32 試験との比較可能性を考慮し、P22 試験においても同様の規定とした。U32 試験の中止例で「血便の非発現」の達成例として扱われた症例は全体の症例数 100 例中 11 例 (11.0%) で、このうち投与期間が 28 日未満の症例は 4 例 (投与期間は 3 日、5 日、21 日及び 22 日) であった。48 週までの維持効果を評価するため、P22 試験と U32 試験に関して表 21 のとおり事後解析①及び②を行った。

表 21 UC-DAI に基づく 48 週の血便の非発現に関する解析 (FAS 及び PPS) 及び事後解析

解析方法	血便の非発現割合% (例数) [両側 95%CI]	
	P22 試験	U32 試験 (本薬 2,400 mg/日群)
FAS を対象とした解析	73.9 (17/23 例) [51.6, 89.8]	85.0 (85/100 例) [76.5, 91.4]
PPS を対象とした解析	80.0 (16/20 例) [56.3, 94.3]	84.8 (84/99 例) [76.2, 91.3]
事後解析① ^{a)}	71.4 (15/21 例) [47.8, 88.7]	83.1 (74/89 例) [73.7, 90.2]
事後解析② ^{b)}	65.2 (15/23 例) [42.7, 83.6]	74.0 (74/100 例) [64.3, 82.3]

a) 事後解析①は、解析対象集団を「FAS のうち血便の発現又は投与期を完了した参加者」に制限した解析とされた。FAS を対象とした解析の評価例数及び達成例数のそれぞれから「FAS のうち、試験を中止し血便の非発現を達成した参加者 (P22 試験は 2 例、U32 試験は 11 例)」を除くこととなる。

b) 事後解析②は、解析対象集団を FAS とした上で、試験を中止した参加者を血便の非発現の未達成例として扱った解析とされた。FAS を対象とした解析の達成例数から「FAS のうち、試験を中止し血便の非発現を達成した参加者 (P22 試験は 2 例、U32 試験は 11 例)」を除くこととなる。

P22 試験における FAS 及び PPS を対象とした解析並びに事後解析の結果、いずれの解析においても、P22 試験での血便の非発現割合の点推定値は、成人の寛解期 UC 患者を対象とした U32 試験での点推定値と比較してやや低い傾向であった。P22 試験及び U32 試験の背景因子の違いについて検討したところ、UC 発症からの期間に差が認められ、中央値は P22 試験が 2.67 年、U32 試験が 5.95 年であった。UC の発症からの期間と UC の再燃の関連性については、軽症から重症のいずれの患者においても経年的に活動性²⁷⁾が低下し、特に軽症から中等症の患者では、初診から 5~6 年で著しく低下するとの報告がある²⁸⁾。P22 試験及び U32 試験の UC 発症からの期間別の血便の非発現割合は、表 22 のとおりであり、いずれの試験においても発症から 5 年未満の集団に比べて、5 年以上の集団では達成割合が高く、発症からの期間が長いほど活動性が低下することが示唆された。以上より、P22 試験における発症から 5 年以上の参加者割合が U32 試験と比較して低かったことが、P22 試験の血便の非発現割合が U32 試験に比べて低かった一因と考える。

表 22 UC 発症からの期間別の血便の非発現割合 (P22 試験及び U32 試験)

	P22 試験		U32 試験	
	参加者割合 (例数)	血便の非発現達成 割合% (例数)	参加者割合 (例数)	血便の非発現達成 割合% (例数)
発症 5 年未満	73.9 (17)	64.7 (11)	41.0 (41)	78.0 (32)
発症 5 年以上	26.1 (6)	100 (6)	59.0 (59)	89.8 (53)

さらに、海外の前向き小児 IBD レジストリ研究 (観察研究)²⁹⁾ では、小児 UC 患者における経口 5-ASA 製剤単剤による治療 1 年時点の PUCAI に基づく寛解割合は 45%であった。当該研究における対象患者の活動性等の詳細は不明であるものの、P22 試験における PUCAI スコアに基づく寛解割合は 78.3% (18/23 例) (表 20) であり、当該海外データよりも高値であった。

以上より、小児の寛解期 UC 患者に対し、本剤の臨床的に意義のある有効性は期待できる。

²⁷⁾ 活動年 (1 年単位のうち数日以上持続する顕出血を伴う下痢の発作時期があること) を有する場合

²⁸⁾ 日消誌 1993; 134-43、Gastroenterol Jpn 1991; 26(3): 312-8

²⁹⁾ Digest Liver Dis 2015; 47S: e262

機構は、以下のように考える。

P22 試験の登録症例数が目標症例数に未達で試験を終了したことについて、試験期間を延長しても新たな患者登録が困難な状況となったのであればやむを得ず、試験の頑健性に関する申請者の説明も踏まえると、P22 試験の成績を以て小児の寛解期の UC に対する本剤の有効性を評価することは一定程度可能と考える。P22 試験の有効性について、主要評価項目である UC-DAI スコアに基づく血便の非発現割合の両側 95%信頼区間の下限值が、事前に規定した閾値を上回った。P22 試験の血便の非発現割合の点推定値が、U32 試験の点推定値と比較してやや低い傾向にあったことについて、P22 試験及び U32 試験の背景因子として UC 発症からの期間に差が認められていたことが一因との申請者の説明は妥当と考える。また、主な副次評価項目についても本剤による維持効果を否定する結果ではなかった。

以上、P22 試験の主要評価項目において事前に設定した閾値を上回り、73.9% (17/23 例) が寛解を維持したこと、副次評価項目についても、UC-DAI スコアの変化量 (UC-DAI スコアを構成する各評価項目の変化量を含む) において大きな悪化は認められておらず、「48 週時の PUCAI スコアに基づく寛解の達成割合」が 78.3% (18/23 例) であったことも踏まえると、小児の寛解期 UC 患者に対する本剤の臨床的意義のある有効性は期待できる。

7.R.1.2.3 患者背景別の有効性について

申請者は、寛解期における患者背景別の本剤の有効性について、以下のように説明している。

P22 試験における主な患者背景別の「UC-DAI に基づく血便の非発現 (投与期 48 週までに評価された全ての時点での血便スコアが 0) の達成割合」 (FAS) は表 23 のとおりであった。

表 23 主な患者背景別の UC-DAI に基づく血便の非発現達成割合 (P22 試験、FAS)

		割合% (例数) [両側 95%CI] ^{a)}
体重及び 1 日投与量 (mg) (製剤の種類)	18 kg 以上 23 kg 以下 900 (300 mg 錠)	— (0/0)
	23 kg 超 35 kg 以下 1,200 (600 mg 錠)	100.0 (5/5) [47.8, 100.0]
	35 kg 超 50 kg 以下 1,800 (600 mg 錠)	20.0 (1/5) [0.5, 71.6]
	50 kg 超 90 kg 以下 2,400 (1,200 mg 錠)	84.6 (11/13) [54.6, 98.1]
年齢	10 歳以下	83.3 (5/6) [35.9, 99.6]
	11 歳以上 17 歳未満	70.6 (12/17) [44.0, 89.7]
性別	男性	60.0 (6/10) [26.2, 87.8]
	女性	84.6 (11/13) [54.6, 98.1]
UC-DAI スコア	0	66.7 (6/9) [29.9, 92.5]
	1	50.0 (3/6) [11.8, 88.2]
	2	100.0 (8/8) [63.1, 100.0]
UC 発症からの期間	1 年未満	33.3 (1/3) [0.8, 90.6]
	1 年以上 2 年未満	75.0 (3/4) [19.4, 99.4]
	2 年以上 3 年未満	66.7 (4/6) [22.3, 95.7]
	3 年以上 4 年未満	75.0 (3/4) [19.4, 99.4]
	4 年以上 5 年未満	— (0/0)
	5 年以上	100.0 (6/6) [54.1, 100.0]
病型	初回発作型	60.0 (9/15) [32.3, 83.7]
	再燃寛解型	100.0 (8/8) [63.1, 100.0]
病変範囲	直腸炎型	100.0 (1/1) [2.5, 100.0]
	左側大腸炎型	80.0 (4/5) [28.4, 99.5]
	全大腸炎型	75.0 (12/16) [47.6, 92.7]
	右側大腸炎型	0.0 (0/1) [0.0, 97.5]

—: 算出不能

a) Clopper-Pearson 法により算出

体重が 35 kg 超 50 kg 以下、発症からの期間が 1 年未満、及びベースラインの UC-DAI スコアが 1 の集団で UC-DAI に基づく血便の非発現の達成割合が低い傾向が認められた。18 kg 以上 23 kg 以下の集団は症例が組入れられず、当該集団の有効性評価は困難であった。

35 kg 超 50 kg 以下の集団における 5 例中 3 例は原疾患の悪化により中止したが、中止した 3 例中 2 例では、28 週及び 36 週まで血便スコアは 0 を維持していた。投与を完了した 2 例中 1 例は主要評価項目を達成しなかったが、20 週から 24 週の間の評価時点でのみ血便が認められ（血便スコア 1）、その他の評価時点では血便スコアは 0 であった。なお、当該集団の 5 例中 3 例は投与終了時に PUCAI に基づく寛解が認められた。

発症からの期間が 1 年未満の集団における 3 例中 2 例は原疾患の悪化により中止したが、16 週及び 28 週まで血便スコアは 0 を維持していた。

ベースラインの UC-DAI スコアが 1 の集団における 6 例中 3 例は原疾患の悪化により中止したが、中止した 3 例中 2 例は 16 週及び 36 週まで血便スコアは 0 を維持していた。

以上より、18 kg 以上 23 kg 以下の集団については評価が困難なものの、その他の集団については寛解期における本剤の有効性は期待できると考える。

機構は、P22 試験の結果と申請者の説明も踏まえると、18 kg 以上 23 kg 以下の集団を除き、有効性の観点から本剤の投与対象とならないような患者層は認められていないと考える。18 kg 以上 23 kg 以下の患者での本剤の投与可否については、7.R.4 で議論する。

7.R.1.3 本剤 1,200mg 錠から 600 mg 錠への切替えについて

申請者は、成人の寛解期 UC 患者における本剤 1,200mg 錠から 600 mg 錠への切替え前後の有効性と安全性を評価することを目的とした国内第 III 相試験（U21 試験）を実施した経緯と主な結果について、以下のように説明している。

本剤は、米国で Shire 社（現 Takeda 社）が開発しており、1,200 mg 錠と 300 mg 錠及び 600 mg 錠との同等性を SHP476-121 試験及び SHP476-122 試験において Reference-scaled average bioequivalence approach（RSABE 法）に基づき評価した。しかし、本剤は疾患部位である大腸において本薬を放出するよう設計された製剤であること等から、薬物動態を指標とする生物学的同等性試験から、製剤間の生物学的同等性を評価することは困難と考えた。1,200 mg 錠及び 600 mg 錠の切替え前後の有効性及び安全性を確認するため、切替試験を実施することとした。

切替試験（U21 試験）は、症状が安定している成人の寛解期 UC 患者を対象とし、本剤 1,200 mg 錠から 600 mg 錠へ切替え後の有効性及び安全性を、切替え前と比較するデザインとした。

主要評価項目は、寛解期の UC 患者を対象とした U32 試験及び P22 試験と同じ客観的な評価指標である「UC-DAI スコアに基づく血便の非発現」とすることで、U21 試験を非盲検非対照試験でも製剤の切替え時の有効性を評価することが可能と考えた。

評価時期は、寛解期の UC 患者を対象とした国内試験である U32 試験の本剤群において、治療薬の投与開始から 8 週時まで及び 8 週時から 16 週時までの血便の発現割合は、それぞれ 6.0%（6/100 例）及び 3.4%（3/88 例）であり、大きく異ならなかったことから、評価期①（1,200 mg 錠投与）及び評価期②（600 mg 錠投与）をそれぞれ 8 週間とすることで、1,200 mg 錠から 600 mg 錠への切替え時の有効性の評価が可能と判断した。

有効性の評価方法について、1,200 mg 錠と 600 mg 錠の有効性に明確な差異はないと判断する基準は、U32 試験の本剤群における「UC-DAI スコアに基づく血便の非発現割合」及び寛解期の UC 患者を対象とした経口 5-ASA 製剤の海外プラセボ対照比較試験 4 試験³⁰⁾における寛解維持割合又は非再燃割合の本剤 2,400 mg/日群とプラセボ群（加重平均による併合）の差の平均値が 23%であったことを参考に、評価期①と評価期②の UC-DAI スコアに基づく血便の非発現割合の差が 23%の約 1/2 に相当する 12%以内とした。

U21 試験の主な結果について、主要評価項目である「UC-DAI スコアに基づく血便の非発現（評価期①又は評価期②に評価された全ての時点での血便スコアが 0）の達成割合」（FAS）は表 17 のとおりであり、評価期①及び評価期②の血便の非発現割合はいずれも 100.0%であった。したがって、事前に規定した、本剤 1,200 mg 錠と 600 mg 錠の切替え前後での有効性に明確な差異はないと判断する基準を満たした。

評価期①及び評価期②のそれぞれの部分 UC-DAI スコアの変化量は表 24 のとおりであり、評価期①から評価期②に移行しても、有効性の減弱は認められなかった。

表 24 部分 UC-DAI スコア及び構成する各項目の変化量（U21 試験、FAS）

部分 UC-DAI スコア変化量 ^{a)}		評価期①（23 例）	評価期②（23 例）
部分 UC-DAI スコアを構成する各評価項目のスコアの変化量 ^{a)}		0.1±0.5 [-0.1, 0.3]	-0.2±0.4 [-0.3, 0.0]
部分 UC-DAI スコアを構成する各評価項目のスコアの変化量 ^{a)}	排便回数スコア	0.1±0.5 [-0.1, 0.3]	-0.2±0.4 [-0.3, 0.0]
	血便スコア ^{b)}	0	0
	PGA スコア ^{b)}	0	0

平均値±標準偏差 [平均値の両側 95%CI]

a) 各評価期開始時から 8 週時までの変化量

b) 血便スコア及び PGA スコアでは、すべての参加者のいずれの時点でも 0 であった。

機構は、1,200 mg 錠と 600 mg 錠の生物学的同等性は示されていないものの、U21 試験の結果から、成人の寛解期 UC 患者において、1,200 mg 錠から 600 mg 錠への切替え前後で寛解状態に変わりはなく、1,200 mg 錠と 600 mg 錠の有効性に明確な差異は示唆されていないと考える。U21 試験の結果を踏まえた、市販後における 1,200 mg 錠と 600 mg 錠の切替え可否については 7.R.4 で議論する。

7.R.2 安全性について

機構は、提出された資料と 7.R.2.1 及び 7.R.2.2 での検討より、成人と同様の注意喚起を行うことで小児の UC 患者における本剤の安全性は管理可能であり、得られる有効性を考慮すれば臨床的に許容可能と考える。

7.R.2.1 小児の軽症から中等症の活動期及び寛解期 UC について

申請者は、小児の軽症から中等症の活動期及び寛解期の UC に対する安全性について、以下のように説明した。

P21 試験及び P22 試験における有害事象等の発現状況は、表 25 及び表 26 のとおりであった。

³⁰⁾ Dig Dis Sci 1995; 40: 296-304、Aliment Pharmacol Ther 1999; 13: 373-9、Ann Intern Med 1996; 124: 204-11 及び Gastroenterology 1997; 112: 718-24

表 25 有害事象の発現状況 (P21 試験、活動期、安全性解析対象集団)

	本剤群 (27 例)	有害事象等の詳細
全有害事象	66.7 (18)	2 例以上に認められた有害事象：上咽頭炎、潰瘍性大腸炎及び便秘各 3 例、貧血、上気道の炎症、湿疹、薬物不耐性及び残留製品存在各 2 例
全副作用	18.5 (5)	薬物不耐性及び残留製品存在各 2 例、便秘及び β -N アセチル D グルコサミニダーゼ増加各 1 例 (重複あり)
重篤な有害事象	11.1 (3)	ヘルパンギーナ、貧血、潰瘍性大腸炎及び薬物不耐性各 1 例 (重複あり)
重篤な副作用	3.7 (1)	薬物不耐性 1 例
死亡	0	—
投与中止に至った有害事象	18.5 (5)	薬物不耐性及び潰瘍性大腸炎各 2 例、ヘルパンギーナ 1 例
投与中止に至った副作用	7.4 (2)	薬物不耐性 2 例

MedDRA/J Ver.26.1、発現割合% (例数)、—：該当なし

表 26 有害事象の発現状況 (P22 試験、寛解期、安全性解析対象集団)

	本剤群 (23 例)	有害事象等の詳細
全有害事象	87.0 (20)	2 例以上に認められた有害事象：上咽頭炎 9 例、インフルエンザ、上気道の炎症、潰瘍性大腸炎及び嘔吐各 5 例、頭痛及び下痢各 3 例、水痘、腹痛、齲歯及び靱帯捻挫各 2 例
全副作用	13.0 (3)	外耳炎、頭痛、耳不快感、咳嗽、口腔咽頭不快感、腹痛、便秘及び下痢各 1 例 (重複あり)
重篤な有害事象	8.7 (2)	脳出血、脳ヘルニア及び潰瘍性大腸炎各 1 例 (重複あり)
重篤な副作用	0	—
死亡	0	—
投与中止に至った有害事象	26.1 (6)	潰瘍性大腸炎 5 例、脳出血及び脳ヘルニア各 1 例 (重複あり)
投与中止に至った副作用	0	—

MedDRA/J Ver.26.1、発現割合% (例数)、—：該当なし

このうち成人の UC 患者を対象とした U33 試験及び U32 試験では認められなかった副作用は、下痢 (1 例、P22 試験) 及び薬物不耐性 (2 例、いずれも P21 試験) のみであった。下痢は軽度であり治験薬の投与中止には至らず、本剤の既知の副作用である。薬物不耐性は、2 例中 1 例が重篤、他の 1 例が非重篤で、いずれも治験薬の投与中止に至ったが、本剤の添付文書において、「メサラジンにより過敏症状 (発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等) が発現することがあり、また、潰瘍性大腸炎が悪化することがあるため、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。」の注意喚起を行っており、薬物不耐性が発現したいずれの参加者も本剤の投与中止により回復に至っていることから、新たな注意喚起は不要と考える。

P22 試験における投与期間別の有害事象の発現状況は表 27 のとおりであり、投与期間の長期化に伴い単位期間当たりの有害事象の発現割合が増加する傾向は認められなかった。

表 27 投与期間別の有害事象の発現状況 (P22 試験、寛解期、安全性解析対象集団)

	0~4 週時 (23 例)	4~8 週時 (22 例)	8~12 週時 (21 例)	12~24 週時 (21 例)	24~36 週時 (20 例)	36~48 週時 (18 例)	48 週時以降 (16 例)
全有害事象	21.7 (5)	18.2 (4)	23.8 (5)	61.9 (13)	50.0 (10)	50.0 (9)	12.5 (2)
いずれかの期間で 2 例以上に認められた有害事象							
上咽頭炎	4.3 (1)	4.5 (1)	9.5 (2)	19.0 (4)	15.0 (3)	16.7 (3)	0
インフルエンザ	0	0	0	19.0 (4)	0	5.6 (1)	0
上気道の炎症	4.3 (1)	9.1 (2)	0	0	10.0 (2)	11.1 (2)	0
潰瘍性大腸炎	4.3 (1)	0	0	4.8 (1)	10.0 (2)	5.6 (1)	0
嘔吐	0	0	4.8 (1)	4.8 (1)	10.0 (2)	11.1 (2)	12.5 (2)
腹痛	0	0	4.8 (1)	9.5 (2)	10.0 (2)	0	0
頭痛	4.3 (1)	0	0	0	0	11.1 (2)	0

MedDRA/J Ver.26.1、発現割合% (例数)

機構は、以下のように考える。

P21 試験及び P22 試験における有害事象の発現状況は、成人 UC 患者を対象とした U33 試験及び U32 試験と比較して、小児 UC 患者において特に問題となる傾向は認められていないと判断した。また、P22

試験における投与期間別の有害事象の発現状況についても、本剤の投与期間の長期化による安全性上の特段の問題は示唆されていない。

7.R.2.2 本剤 1,200 mg 錠から 600 mg 錠の切替えについて

申請者は、本剤 1,200 mg 錠から 600 mg 錠への切替え前後の安全性について、以下のように説明している。

U21 試験における評価期別の有害事象の発現状況は表 28 のとおりであり、製剤の切替え前後において有害事象の発現状況に異なる傾向は認められていない。したがって、1,200 mg 錠から 600 mg 錠への切替えにより、臨床的な問題が生じる可能性は低いと考える。

表 28 U21 試験における有害事象の発現状況（安全性解析対象集団）

	評価期①（23 例）	評価期②（23 例）
全有害事象	30.4%（7 例：COVID-19、インフルエンザ、上咽頭炎、心房細動、口腔咽頭痛、口内炎、悪心、嘔吐及び変形性脊椎症各 1 例〈重複あり〉）	43.5%（10 例：COVID-19 3 例、大腸ポリープ 2 例、インフルエンザ、上咽頭炎、末梢性ニューロパチー、裂孔原性網膜剥離、口内炎、裂肛及び血尿各 1 例〈重複あり〉）
全副作用	0%	4.3%（1 例：血尿）
重篤な有害事象	0%	0%
死亡	0%	0%
投与中止に至った有害事象	0%	0%

MedDRA/J Ver. 26.1

機構は、U21 試験の結果より、1,200 mg 錠から 600 mg 錠への切替え前後の安全性に問題となる違いはなく、1,200mg 錠から 600 mg 錠への切替えは安全性には影響を及ぼさないと考える。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本剤は、本邦においては「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」の効能・効果で製造販売承認を取得している。小児 UC 患者の使用に関しては、2020 年 6 月に米国（体重 24 kg 以上の UC 患者）及び欧州（体重 50 kg 超かつ 10 歳以上の UC 患者）でそれぞれ承認され、2025 年 3 月時点で、15 カ国で承認を取得している。

小児 UC の治療において、軽症から中等症では、成人と同様、5-ASA 製剤が第一選択薬と位置付けられている（治療指針）。

国内で承認されている経口 5-ASA 製剤（先発医薬品）は、ペンタサ錠／顆粒、アサコール錠及び本剤 1,200 mg 錠があり、これらのうち、ペンタサ錠／顆粒のみが小児 UC に対する用法・用量が承認されている。ペンタサ錠／顆粒は小児に対しては 1 日 3 回投与とされており、1 日 2,250 mg を上限とするため、体重が重い小児では治療指針において寛解導入療法で推奨されている高用量（50～100 mg/kg/日相当）の投与ができない。本剤は 1 日 1 回投与であり、服薬アドヒアランスの向上が期待できる。また、小児 UC 患者においても、寛解導入時に推奨されている高用量の投与が可能となり、小児の軽症から中等症の UC 患者に対する新たな治療選択肢となる。

機構は、P21 試験及び P22 試験で認められた本剤の有効性（7.R.1 参照）及び安全性（7.R.2 参照）を踏まえると、本剤は既承認のペンタサ錠／顆粒と同様に、小児の軽症から中等症の活動期及び寛解期 UC 患者に 1 日 1 回投与の用法等を提供する治療選択肢の一つになると考える。

7.R.4 用法及び用量について

申請者は、本剤の用法・用量について、以下のように説明している。

UC 治療における経口 5-ASA 製剤の用量について、寛解導入は低用量に比し高用量の効果が高いことから、小児も成人と同様に、寛解導入時には高用量を使用することが推奨されている（小児治療指針）。また、小児治療指針及び海外の小児 UC ガイドラインにおいて、経口 5-ASA 製剤の推奨用量は寛解導入療法でそれぞれ 50～100 mg/kg/日及び 60～80 mg/kg/日、寛解維持療法でそれぞれ 30～60 mg/kg/日及び「寛解が持続している場合には少なくとも 40 mg/kg/日」とされていること等を参考に、活動期の患者を対象とした P21 試験の用法・用量は「1 日 1 回 80 mg/kg を食後経口投与」、寛解期の患者を対象とした P22 試験の用法・用量は「1 日 1 回 40 mg/kg を食後経口投与」とし、使用可能な製剤の種類（300 mg 錠、600 mg 錠及び 1,200 mg 錠）に合わせ体重別の投与量を表 11 及び表 14 のとおりに設定した。その結果、P21 試験及び P22 試験において本剤の有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性に特段の問題は認められなかった（7.R.2 参照）。ただし、体重が 18 kg 以上 23 kg 以下の患者は、P21 試験では 2 例組み入れられたもののいずれも早期に試験を中止し、P22 試験には組み入れられなかったことから、有効性及び安全性が十分に確認できておらず、用法・用量の設定は困難と判断した。

以上より、本剤の用法及び用量は、「通常、体重 23 kg 超の小児にはメサラジンとして 1 日 1 回 40 mg/kg を食後経口投与する。活動期は、通常、体重 23 kg 超の小児にはメサラジンとして 1 日 1 回 80 mg/kg を食後経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。」とし、体重区分に応じた投与量については添付文書の用法及び用量に関連する注意に記載する。

機構は、以下のように考える。

P21 試験及び P22 試験での本剤の用法・用量を、国内外の小児 UC ガイドラインを参考に設定したことは妥当であり、両試験において本剤の有効性が示され（7.R.1 参照）、安全性に特段の問題は認められなかったこと（7.R.2 参照）から、本剤の用法・用量を、P21 試験及び P22 試験に準じて設定することが適切である。体重が 23 kg 以下の患者については、P21 試験及び P22 試験からは用法・用量の設定に必要な根拠は得られなかったことや、本剤の成人における用量も踏まえ、小児での用法・用量を「通常、体重 23 kg 超の小児にはメサラジンとして 1 日 1 回 40 mg/kg を食後経口投与するが、2,400 mg を上限とする。活動期は、通常、体重 23 kg 超の小児にはメサラジンとして 1 日 1 回 80 mg/kg を食後経口投与するが、4,800 mg を上限とし、患者の状態により適宜減量する」とし、体重区分別の投与量を用法及び用量に関連する注意の項で情報提供することは適切である。

本剤 1,200 mg 錠と 600 mg 錠の切替え前後の有効性（7.R.1.3 参照）及び安全性（7.R.2.2 参照）は確認されているが、1,200 mg 錠と 600 mg 錠の生物学的同等性が示されていないことから、錠剤の切替え後は、患者の状態を慎重に観察するよう注意喚起することが適切である。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後の検討事項について、以下のように説明した。

P21 試験、P22 試験及び U21 試験において安全性上の新たな懸念は見出されなかった（7.R.2 参照）。本剤 1,200 mg 錠は、国内では 2016 年 9 月 28 日に「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」の効能・効果にて承認を受けた後、2020 年 4 月までに成人 UC 患者を対象とした特定使用成績調査（安全性解析対象 1,682

例、小児 6 例) を実施済である。また、2024 年 2 月 19 日までの推定累積曝露³¹⁾ は約■■■■患者年であり、現時点までに入手した副作用・感染症自発報告、研究報告、措置報告等から、新たな安全性確保のための措置が必要となるような知見は得られていない。

以上のように、現時点で本剤における新たな安全性上の懸念は認められていないことから、小児 UC 患者において製造販売後調査等による追加の医薬品安全性監視活動は不要と考える。ただし、通常の医薬品安全性監視活動の中で新たな懸念が生じた場合は、改めて製造販売後調査を含めた対応の要否を検討する。

機構は、小児の UC 患者において本剤の新たな懸念は認められておらず (7.R.2 参照)、成人の UC 患者を対象とした特定使用成績調査及び現時点までに得られている安全性情報を見る限り、新たに追加の医薬品安全性監視活動を実施して収集すべき情報はないことから、現時点では製造販売後調査等による追加の医薬品安全性監視活動は不要であり、通常の医薬品安全性監視活動において新たな懸念の有無を検討するとして申請者の説明は妥当と考える。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料 (CTD 5.3.5.2.2) に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の小児の潰瘍性大腸炎 (重症を除く) に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。また、製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。本品目は潰瘍性大腸炎治療における新たな選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考ええる。

専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

³¹⁾ ■■■■及び■■■■から算出

審査報告 (2)

令和 7 年 5 月 15 日

申請品目

[販 売 名] リアルダ錠 600 mg、同錠 1200 mg
[一 般 名] メサラジン
[申 請 者] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 令和 6 年 7 月 22 日

[略語等一覧]
別記のとおり。

1. 審査内容

専門協議及びその後の機構における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」(平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号)の規定により、指名した。

1.1 有効性及び安全性について

専門協議において、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」及び「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

1.2 用法・用量について

専門協議において、審査報告 (1) の「7.R.4 用法・用量について」に記載した用法・用量に関する機構の判断は専門委員から支持された。専門協議を踏まえ、機構は、本剤の用法・用量を以下のとおりとし、用法・用量に関連する注意を以下のように設定することが適切と判断した。

[用法・用量] (今回の申請に関する部分のみ抜粋)

通常、体重 23 kg 超の小児にはメサラジンとして 1 日 1 回 40 mg/kg を食後経口投与するが、2,400 mg を上限とする。活動期は、通常、体重 23 kg 超の小児にはメサラジンとして 1 日 1 回 80 mg/kg を食後経口投与するが、4,800 mg を上限とし、患者の状態により適宜減量する。

[用法・用量に関連する注意] (今回の申請に関する部分のみ抜粋)

- 小児に対する 1 日投与量については、下表を目安とすること。

体重	活動期	寛解期
	投与量 (mg/日)	投与量 (mg/日)
23kg 超 35kg 以下	2,400	1,200
35kg 超 50kg 以下	3,600	1,800
50kg 超	4,800	2,400

- 使用製剤を切替える場合は、患者の状態を慎重に観察すること。

1.3 製造販売後の検討事項について

専門協議において、審査報告(1)の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載したように、現時点では製造販売後調査等による追加の医薬品安全性監視活動は不要とした機構の判断は専門委員から支持された。

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、承認申請された効能・効果及び用法・用量を以下のとおりとし、承認して差し支えないと判断する。なお、本申請は新用量医薬品としての申請であることから、本申請に係る用法・用量の再審査期間を4年間と設定することが適切と判断する。

[効能・効果]

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

（変更なし）

[用法・用量]

通常、成人にはメサラジンとして1日1回2,400mg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4,800mgを食後経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。

通常、体重23kg超の小児にはメサラジンとして1日1回40mg/kgを食後経口投与するが、2,400mgを上限とする。活動期は、通常、体重23kg超の小児にはメサラジンとして1日1回80mg/kgを食後経口投与するが、4,800mgを上限とし、患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加）

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
5-ASA	5-Aminosalicylate acid	5-アミノサリチル酸
Ac-5-ASA	N-Acetyl-5-aminosalicylic acid	N-アセチル-5-アミノサリチル酸
AUC	Area under the concentration versus time curve	血中濃度－時間曲線下面積
CI	Confidence interval	信頼区間
C _{max}	Maximum concentration	最高血漿中濃度
COVID-19	Coronavirus disease 2019	新型コロナウイルス感染症
CTCAE	Common terminology criteria for adverse event	有害事象共通用語規準
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
DBA 期	Double-blind acute	二重盲検活動期
DBM 期	Double-blind maintenance	二重盲検寛解期
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
IBD	Inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
LC/MS/MS	Liquid chromatography with tandem massspectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析
LOCF	Last observation carried forward	－
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
OLA 期	Open-label acute	非盲検活動期
P21 試験	－	MD090111P21 試験
P22 試験	－	MD090111P22 試験
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
PUCAI	Pediatric ulcerative colitis activity index	小児潰瘍性大腸炎の活動指数
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
U21 試験	－	MD090111U21 試験
U32 試験	－	MD090111U32 試験
U33 試験	－	MD090111U33 試験
UC	Ulcerative colitis	潰瘍性大腸炎
UC-DAI	Ulcerative colitis disease activity index	潰瘍性大腸炎の疾患活動指数
機構	－	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
小児治療指針	－	『小児潰瘍性大腸炎治療指針（平成 31 年 3 月）』厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木班）平成 30 年度分担研究報告書
治療指針	－	『潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和 5 年度改訂版（令和 6 年 3 月 31 日）』厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（久松班）令和 5 年度分担研究報告書
本剤	－	リアルダ錠
本薬	－	メサラジン

