MD-0901

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.....5
2.5.1 製品開発の根拠.....5
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価.....19
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価.....23
2.5.4 有効性の概括評価.....32
2.5.5 安全性の概括評価.....61
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論.....128
2.5.7 参考文献.....134

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
ALT	Alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
Ac-5-ASA	N-acetyl-5-aminosalicylic acid	N-アセチル-5-アミノサリチル酸
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
ATC/DDD	Anatomical therapeutic chemical/Defined daily dose	ー
AUC	Area under the plasma concentration-time curve	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	Area under the plasma concentration-time curve from time zero to the last measurable concentration sampling time	投与後最終定量可能時点までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{8-48h}	Area under the plasma concentration-time curve from time 8 to 48 hours	投与後 8 時間から 48 時間までの血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{ss}	Area under the plasma concentration-time curve stable state	定常状態における血漿中濃度-時間曲線下面積
CD	Crohn’s disease	クローン病
CMH	Cochran-mantel-haenszel	コクラン・マンテル・ヘンツェル
C_{max}	Maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
$C_{max,ss}$	Maximum plasma concentration at steady state	定常状態における最高血漿中濃度
DBA	Double-blind acute	二重盲検活動期
DBM	Double-blind maintenance	二重盲検寛解期
DUCS	Daily ulcerative colitis scale	経日潰瘍性大腸炎尺度
EMA	European medicines agency	欧州医薬品庁
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
FDA	Food and drug administration	食品医薬品局（米国）
γ-GTP	γ-Glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ
IBD	Inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
LC-MS/MS	Liquid chromatography-tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフタンデム型質量分析計
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
MedDRA/J	Medical dictionary for regulatory activities/Japanese version	ICH（医薬品規制調和国際会議）国際医薬用語集 日本語版
NAG	N-Acetyl-β-D-glucosaminidase	N-アセチル-β-D-グルコサミニダーゼ
NF-κB	Nuclear Factor-Kappa B	核内因子 κB
OLA	Open-label acute	非盲検活動期
PBRER	Periodic benefit risk evaluation report	定期的ベネフィット・リスク評価報告

略号	英語表記	日本語表記
PGA	Physician's global assessment	医師による全般的評価
pH	Hydrogen ion concentration	水素イオン濃度
PMDA	Pharmaceuticals and medical devices agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PPAR-γ	Peroxisome proliferator-activated receptor γ	ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体γ
PPK	Population pharmacokinetics	母集団薬物動態
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した解析対象集団
PT	Preferred term	MedDRA（ICH 国際医薬用語集）の 5 階層構造の一つである基本語
PUCAI	Pediatric ulcerative colitis activity index	小児潰瘍性大腸炎の活動指数
QOL	Quality of life	生活の質
RMP	Risk management plan	医薬品リスク管理計画
RSABE	Reference-scaled average bioequivalence	－
SOC	System organ class	MedDRA（ICH 国際医薬用語集）の 5 階層構造の一つである器官別大分類
S_{WR}	Intra-subject variability	個体内変動の標準偏差
t_{max}	Time to maximum plasma concentration	最高血漿中濃度到達時間
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
WHO	World health organization	世界保健機関

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品（MD-0901）

MD-0901 は、メサラジンを有効成分とする経口剤であり、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（[redacted]）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。MD-0901 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。

メサラジンは、活性酸素種産生の抑制[1)-5)]、活性酸素種による組織/細胞傷害の抑制[6)-8)]、ペルオキシソーム増殖因子活性化受容体 γ（PPAR-γ）活性化[9)]、核内因子 κB（NF-κB）活性化の抑制[10)-12)]、アラキドン酸代謝物産生の抑制[13),14)] およびホスホリパーゼ D 活性化[15)] を示し、これらの作用機序により UC に対して有効性を示すと考えられている。

MD-0901 は 1200 mg 錠が既に国内外で市販されている。海外においては、2006 年 12 月にオランダで初めて承認され、2025 年 3 月時点で、米国、カナダおよび欧州を含む 35 ヵ国で、軽症から中等症の活動期 UC の寛解導入および寛解維持の効能・効果にて承認を取得している。また、小児 UC 患者の使用に関しては、2020 年 6 月に米国（体重 24 kg 以上の患者が対象）および欧州（体重 50 kg 超かつ 10 歳以上の患者が対象）でそれぞれ承認され、2025 年 3 月時点で、世界 15 ヵ国で承認を取得している。国内においては、持田製薬株式会社が 2009 年 1 月に開発・販売権を Shire 社（現 Takeda 社）から取得し、2016 年 9 月にリアルダ錠 1200mg の販売名で「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」の効能・効果にて製造販売承認を取得している。承認用法・用量は、「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。」である。

本申請は、国内における MD-0901 の小児 UC 患者に対する用法・用量の追加、および小児開発に伴い開発した小型製剤（600 mg 錠）の剤形追加を目的としている。なお、600 mg 錠は、海外における小児開発に伴い Shire 社（現 Takeda 社）が開発した製剤であるが、海外では商業的な理由により申請には至らなかった。

2.5.1.2 適応症：潰瘍性大腸炎（重症を除く）

2.5.1.2.1 疾患または症状

UC は、「主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する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[16)] で、クローン病と共に厚生労働省の指定難病とされている[17)]。UC の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[18]。これら症状の重症度、病変の拡がり（直腸、左側大腸もしくは大腸全体）および病期（活動期もしくは寛解期）によって病態が分類される[19]。また、腸管部位のみならず、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[20]。

UC は 30 歳以下の成人に好発するが小児や 50 歳以上の成人にも発症するとされ、小児での臨床症状（主に下血、下痢、腹痛、発熱など[21]）は成人と同様であり、病態の分類についても、成人と同様である。一方、小児では進行が早く、直腸炎型が全大腸炎型に進展しやすいなど、成人に比し病変範囲の拡大、重症化が見られやすいとされている[22]。

国内における UC 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」に従って行われる。持続性または反復性の粘血便・血性下痢などがありUC が疑われる場合には、理学的検査、血液検査ならびに病歴（放射線照射歴、抗菌薬服用歴、海外渡航歴など）聴取を行い、細菌学的・寄生虫学的検査、上部消化管検査および小腸検査などにて感染性腸炎や他の炎症性腸疾患などを除外し、大腸内視鏡検査（または注腸 X 線検査）および生検によって診断される[19]。「潰瘍性大腸炎診断基準」には小児 UC に特有の診断方法は記載されていないが、成人と同じ診断基準を用いても不都合はなく、成人と小児で同じ基準に沿って診断が行われる[23]。

国内における UC の推計患者数は、株式会社 JMDC の P-Market の 2022 年 4 月から 2023 年 3 月のデータによると 416,619 名であり、そのうち 0 歳以上 14 歳以下の区分の推計患者数は 2,360 名であった。内訳としては、0 歳以上 6 歳以下は 400 名、7 歳以上 14 歳以下は 1,960 名であった。また、国内における 2022 年度の UC の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は 141,387 名であり、そのうち小児を含む 0 歳以上 19 歳以下の所持者数は 1,154 名であった[24]。内訳としては、0 歳以上 9 歳以下は 4 名、10 歳以上 19 歳以下は 1,150 名であった。なお、特定医療費（指定難病）受給者証所持者数には、医療費助成対象の基準を満たさない軽症患者は含まれていない[25]。

2.5.1.2.2 現行の治療

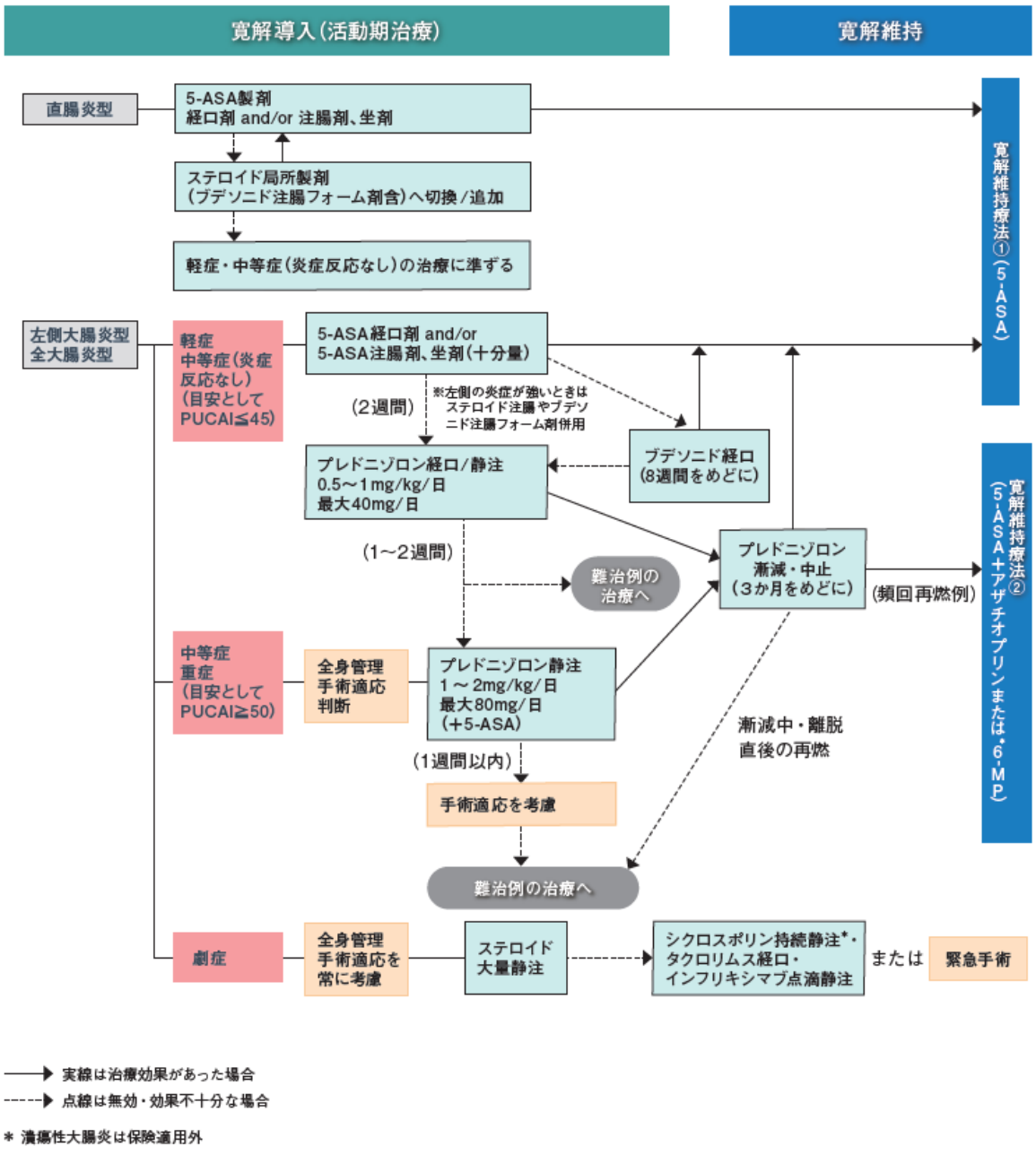
UC の治療については、根治的な治療法は確立されておらず、寛解と再燃を繰り返すため長期にわたる内科治療が必要である。内科治療の基本は病態に応じた治療を選択し症状をコントロールすることであり、治療の目標は速やかに寛解導入を図り、寛解を長期に維持することである。国内における UC の治療は、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班が作成した「潰瘍性大腸炎治療指針[26]」および「小児潰瘍性大腸炎治療指針[22]」（以下、小児 UC 治療指針）に従って行われる。

成人、小児ともに、臨床的評価（病型・病期・重症度など）や活動性指標に基づいて治療方針が決定される[22),27]。小児では、小児用の活動性指標（PUCAI）に基づいて、フローチャート（図 2.5.1-1 参照）を参考に治療方針が決定される[22]。

小児では成人に比べて病変範囲の拡大および重症化が見られやすいため成人よりも積極的な治療が望ましいことや、薬用量は原則として体重もしくは体表面積を基に換算する必要があることなどの違いはあるものの、直腸炎型および軽症から中等症の全大腸炎型・左側大腸炎型における寛解導入療法および寛解維持療法において 5-ASA 製剤が第一選択薬として位置づけられている点は、成人と小児で同様である[28),29)]。小児 UC における寛解導入療法においては、成人 UC と同様に、低用量に比し高用量の経口 5-ASA 製剤の効果が高いことから最大量での投与が望ましいとされており、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[22),26)]。小児 UC 治療指針では、経口 5-ASA 製剤の用量について、寛解導入療法では 50～100 mg/kg/日、寛解維持療法では 30～60 mg/kg/日とされている[22)]。十分量の 5-ASA 製剤で効果が得られない場合には、ステロイドの局所投与や全身投与、免疫調節薬あるいは生物学的製剤による治療が行われるが、感染症をはじめとした様々な副作用のリスクがある。特に小児におけるステロイドの使用は、成人に認められる副作用に加え、成長障害、思春期遅発の副作用[30)]や、成人に比しステロイド依存になりやすい[31)]ことが知られており、小児 UC 治療指針には、成長障害の原因となるステロイドの使用は極力短期間とする、と記載されている[22)]。

第一選択薬である 5-ASA 製剤について、DDS により大腸に効率的に送達することを目的とした経口製剤が開発されている。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、リアルダ錠 1200mg であり、そのうち小児 UC に対する用法・用量が承認されている経口 5-ASA 製剤はペンタサ錠/顆粒のみである[32)-34)]。ペンタサ錠/顆粒では、先に市販されていたペンタサ錠において、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」（平成 11 年 2 月 1 日付　研第 4 号、医薬審第 104 号）に基づく承認事項一部変更承認申請により、新たな臨床試験を実施することなく 2008 年 2 月に小児 UC に対する用法・用量が承認された。その後ペンタサ顆粒において、2015 年 8 月に成人および小児 UC に対する用法・用量が承認された[35)]。国内でのペンタサ錠/顆粒の小児 UC 患者に対する承認用法・用量は、「通常、小児にはメサラジンとして 1 日 30～60mg/kg を 3 回に分けて食後経口投与する。なお、年齢、症状により適宜増減するが、1 日 2,250mg を上限とする。」である。ペンタサ錠/顆粒は成人では寛解期に 1 日 1 回の用法が承認されているが、小児に対しては 1 日 3 回投与とされている。また、ペンタサ錠/顆粒の小児用量は 1 日 2250 mg を上限とするため、小児 UC 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での投与ができない。

図 2.5.1-1　小児潰瘍性大腸炎　治療フローチャート



Source：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）　潰瘍性大腸炎・クローン病　診断基準・治療指針（2024 年 3 月改訂）[22)]

2.5.1.3　国内における MD-0901 の小児開発の意義および臨床開発計画

2.5.1.3.1　国内における MD-0901 の小児開発の意義

2.5.1.2.2 項に記載したとおり、国内で小児の用法・用量が承認されている経口 5-ASA 製剤は、ペンタサ錠/顆粒のみであり、小児 UC における経口 5-ASA 製剤の治療選択肢は少ない。MD-0901 を小児 UC 患者へ提供可能とすることで、経口 5-ASA 製剤の新たな選択肢を供与することができる。また、小児 UC 治療指針では寛解導入時に高用量（最大量）を使用するこ

とが推奨されているが、ペンタサ錠/顆粒は小児において 2250 mg/日を超える用量は承認されておらず、小児 UC 治療指針の推奨（最大量 4.0 g/日）と乖離がある。これに対し MD-0901 は、小児においても高用量（80 mg/kg/日［体重区分に応じ 2400～4800 mg/日］）での治療を可能とする。また、P-Market の小児 UC 患者数のデータ（2.5.1.2.1 項参照）より、小児 UC 患者の大半は 7 歳以上の就学中の児童や学生であることが想定されるが、ペンタサ錠/顆粒は 1 日 3 回の投与を要する。これに対し、MD-0901 は 1 日 1 回投与であるため朝食後の服薬で済み、学校への持参忘れなどによる未服薬を防止することで服薬アドヒアランスの向上が期待できる。5-ASA 製剤の服薬アドヒアランスの向上による再燃リスクの軽減が報告されており[36]、1 日 1 回投与である MD-0901 は、服薬アドヒアランスの向上により、再燃リスクの軽減が期待できる。さらに、長期間にわたり学校内で服薬を続けなければならない思春期患者特有の心理的なストレスを解消することにもつながると考える。

以上より、MD-0901 を小児 UC 患者へ提供可能とすることは、第一選択薬である経口 5-ASA 製剤の新たな選択肢を提供するとともに、寛解導入時に高用量での治療を可能とする。また、活動期から寛解期を通じて 1 日 1 回投与であるという服薬の利便性により、治療に伴う長期間の服薬の負担を軽減し小児 UC 患者の QOL 向上に貢献するとともに、服薬アドヒアランスの向上による再燃リスクの軽減や、思春期患者特有の心理的ストレスの解消が期待できる。

2.5.1.3.2 臨床開発計画

海外においては、Shire 社（現 Takeda 社）が 2010 年から小児 UC 患者を対象とした第 I 相試験（試験番号 SPD476-112、以下、112 試験）を開始し、2014 年から小児 UC 患者を対象とした第 III 相試験（試験番号 SPD476-319、以下、319 試験）を開始した。その後、2020 年 6 月に米国（体重 24 kg 以上の患者が対象）および欧州（体重 50 kg 超かつ 10 歳以上の患者が対象）でそれぞれ承認を取得した。

国内においては、持田製薬株式会社は治験開始に先立ち、20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted]相談[redacted]を実施し、2018 年 1 月および 3 月から小児 UC 患者を対象とした第 II/III 相試験（試験番号 MD090111P21、MD090111P22、以下、P21 試験、P22 試験）を開始した。その後、20[redacted] 年[redacted] 月に[redacted]相談[redacted]を実施し、2023 年 4 月から UC 患者を対象とした第 III 相試験（試験番号 MD090111U21、以下、成人切替試験）を開始した。

2.5.1.4 項に治験相談の経緯を示した。

2.5.1.4 治験相談

MD-0901 の臨床開発計画について、PMDA と実施した治験相談の一覧を表 2.5.1-1 に示した。

表 2.5.1-1 治験相談の一覧

相談区分	主な相談事項	実施日 受付番号 議事録発出番号	資料番号
[redacted]相談[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 #[redacted] 薬機審長発第[redacted]号	1.13.2.1
[redacted]相談[redacted]	[redacted]	20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 #[redacted] 薬機審長発第[redacted]号	1.13.2.2

2.5.1.4.1 [redacted]相談[redacted]

MD-0901 の国内での小児 UC に対する開発を開始するにあたり、[redacted]について、治験相談を実施した。

2.5.1.4.1.1 [redacted]について

<PMDA の助言>

[redacted]

以上の助言および 2.5.1.4.1.3 項に後述した PMDA の助言を踏まえ、[redacted]

[redacted]

2.5.1.4.1.2 [redacted]について

[redacted]について、PMDA に相談した。

<PMDA の助言>

[redacted]

以上の助言を踏まえ、[redacted]

2.5.1.4.1.3 [redacted]について

[redacted]か、PMDA に相談した。

<PMDA の助言>

[redacted]

以上の助言および[redacted]を踏まえ、[redacted]

[redacted]

しかしながら、その後、PMDA と協議し、[redacted]

[redacted]相談を実施した（2.5.1.4.2 項参照）。なお、300 mg 錠については、P21 試験および P22 試験の結果、P21 試験では服薬例が 2 例いたもののいずれも早期に中止したこと、P22 試験では服薬例がいなかったこと（2.7.3.3.2.2 項参照）より、有効性および安全性が確認できる十分なデータが得られなかったと判断し、本申請の対象外とした。

2.5.1.4.2 [redacted]相談[redacted]

[redacted]について治験相談を実施した。

<PMDA の助言>

[redacted]

以上の PMDA の助言を踏まえ、[redacted]

2.5.1.5 臨床データパッケージ

本申請における臨床データパッケージは、Shire 社（現 Takeda 社）が海外で実施した 4 試験（健康成人を対象とした試験：121 試験、122 試験、小児 UC 患者を対象とした試験：112 試験、319 試験）および持田製薬株式会社が国内で実施した 3 試験（小児 UC 患者を対象とした試験：P21 試験、P22 試験、UC 患者を対象とした試験：成人切替試験）から構築し、持田製薬株式会社が実施した 3 試験を評価資料、Shire 社（現 Takeda 社）が実施した 4 試験を参考資料とした。

Shire 社（現 Takeda 社）が実施した臨床試験一覧を表 2.5.1-2 に、持田製薬株式会社が実施した臨床試験一覧を表 2.5.1-3 に示した。

表 2.5.1-2 Shire 社（現 Takeda 社）が実施した臨床試験の一覧

試験名 （国内/海外） 資料番号 資料区分	開発のフェーズ	評価区分			治験デザイン	対象	投与製剤	実施時期
		薬物動態	有効性	安全性				
健康成人を対象とし、既承認製剤と小型製剤の生物学的同等性を評価した試験								
121 試験 （海外） 5.3.1.2.1 参考資料	第 I 相	○	－	－	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 2 剤 4 期クロスオーバー 繰り返し単回投与試験	健康成人 （18-55 歳）	300 mg 錠、 1200 mg 錠	2017 年 2 月 ～ 2017 年 4 月
122 試験 （海外） 5.3.1.2.2 参考資料	第 I 相	○	－	－	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 2 剤 4 期クロスオーバー 繰り返し単回投与試験	健康成人 （18-55 歳）	600 mg 錠、 1200 mg 錠	2017 年 4 月 ～ 2017 年 6 月
小児 UC 患者を対象とし、薬物動態を評価した試験								
112 試験 （海外） 5.3.3.2.1 参考資料	第 I 相	○	－	－	多施設共同、 ランダム化、 非盲検試験	小児 UC 患者 [a] （5-17 歳）	旧 300 mg 錠 [b]、 旧 600 mg 錠 [b]、 1200 mg 錠	2010 年 10 月 ～ 2013 年 6 月
小児 UC 患者を対象とし、有効性、安全性および薬物動態を評価した試験								
319 試験 （海外） 5.3.5.1.1 参考資料	第 III 相	○	○	○	多施設共同、 ランダム化、 二重盲検、 並行群間比較試験	軽症から中等症の活動期および寛解期の小児 UC 患者 （5-17 歳）	300 mg 錠、 600 mg 錠、 1200 mg 錠	2014 年 12 月 ～ 2018 年 11 月

a： 112 試験の対象患者には、活動期や寛解期等、病期に関する規定はなかった。

b： 小児 UC 患者に対する開発にあたり、海外において Shire 社（現 Takeda 社）は、既承認製剤（1200 mg 錠）と同じ放出制御機構をもち小児の服薬に適する小型製剤として、300 mg 錠および 600 mg 錠を開発した。その後、小型製剤のサイズをより小さくすることを目的として製剤処方を変更した。変更前の 300 mg 錠および 600 mg 錠を、それぞれ旧 300 mg 錠および旧 600 mg 錠と表記した。

表 2.5.1-3 持田製薬株式会社が実施した臨床試験の一覧

試験名 （国内/海外） 資料番号 資料区分	開発のフェーズ	評価区分			治験デザイン	対象	投与製剤	実施時期
		薬物動態	有効性	安全性				
小児 UC 患者を対象とし、有効性、安全性および薬物動態を評価した試験								
P21 試験 （国内） 5.3.5.2.1 評価資料	第 II/III 相	○	○	○	多施設共同、 非盲検、 非対照試験	軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者 （17 歳未満）	300 mg 錠、 600 mg 錠、 1200 mg 錠	2018 年 1 月 ～ 20[redacted] 年[redacted] 月
P22 試験 （国内） 5.3.5.2.2 評価資料	第 II/III 相	○	○	○	多施設共同、 非盲検、 非対照試験	寛解期の小児 UC 患者 （17 歳未満）	300 mg 錠、 600 mg 錠、 1200 mg 錠	2018 年 3 月 ～ 20[redacted] 年[redacted] 月
UC 患者を対象とし、既承認製剤と小型製剤の治療学的同等性を評価した試験								
成人切替試験 （国内） 5.3.5.2.3 評価資料	第 III 相	－	○	○	多施設共同、 非盲検、 非対照試験	寛解期の UC 患者 （16 歳以上）	600 mg 錠、 1200 mg 錠	2023 年 4 月 ～ 20[redacted] 年[redacted] 月

2.5.1.6 医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）の遵守

本申請に用いた臨床試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則および医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）を遵守した。

2.5.1.7 参考文献

1）Simmonds NJ, Millar AD, Blake DR, Rampton DS. Antioxidant effects of aminosalicylates and potential new drugs for inflammatory bowel disease: assessment in cell-free systems and inflamed human colorectal biopsies. Aliment Pharmacol Ther. 1999 Mar;13(3):363-72.
＜資料番号 5.4.2.1.1＞

2）Valentine JF. Mesalamine induces manganese superoxide dismutase in rat intestinal epithelial cell lines and in vivo. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol. 2001 Oct;281(4):G1044-50.
＜資料番号 5.4.2.1.2＞

3）Kennedy M, Wilson L, Szabo C, Salzman AL. 5-aminosalicylic acid inhibits iNOS transcription in human intestinal epithelial cells. Int J Mol Med. 1999 Oct;4(4):437-43.
＜資料番号 5.4.2.1.3＞

4）Cavicchi M, Gibbs L, Whittle BJ. Heme oxygenase-1 (HO-l) induction in human intestinal epithelial cells by sulphasalazine and 5-aminosalicylic acid: A potential therapeutic mechanism. Gastroenterology. 2000;118(4):A804.
＜資料番号 5.4.2.1.4＞

5）Horváth K, Varga C, Berkó A, Pósa A, László F, Whittle BJ. The involvement of heme oxygenase-1 activity in the therapeutic actions of 5-aminosalicylic acid in rat colitis. Eur J Pharmacol. 2008 Mar; 581(3):315-23.
＜資料番号 5.4.2.1.5＞

6）Sandoval M, Liu X, Mannick EE, Clark DA, Miller MJ. Peroxynitrite-induced apoptosis in human intestinal epithelial cells is attenuated by mesalamine. Gastroenterology. 1997 Nov;113(5):1480-8.
＜資料番号 5.4.2.1.6＞

7）McKenzie SM, Doe WF, Buffinton GD. 5-aminosalicylic acid prevents oxidant mediated damage of glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase in colon epithelial cells. Gut. 1999 Feb;44(2):180-5.
＜資料番号 5.4.2.1.7＞

8）Lutz J, Augustin AJ. Ischemia reperfusion damage in the gut and its treatment with drugs of the aminosalicylic acid group. Adv Exp Med Biol. 1994;361:327-32.
＜資料番号 5.4.2.1.8＞

9）Rousseaux C, Lefebvre B, Dubuquoy L, Lefebvre P, Romano O, Auwerx J, Metzger D, et al. Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. J Exp Med. 2005 Apr;201(8):1205-15.
＜資料番号 5.4.2.1.9＞

10）Kaiser GC, Yan F, Polk DB. Mesalamine blocks tumor necrosis factor growth inhibition and nuclear factor kappaB activation in mouse colonocytes. Gastroenterology. 1999 Mar;116(3):602-9.
＜資料番号 5.4.2.1.10＞

11）Yan F, Polk DB. Aminosalicylic acid inhibits IkappaB kinase alpha phosphorylation of IkappaBalpha in mouse intestinal epithelial cells. J Biol Chem. 1999 Dec;274(51):36631-6.
＜資料番号 5.4.2.1.11＞

12）Bantel H, Berg C, Vieth M, Stolte M, Kruis W, Schulze-Osthoff K. Mesalazine inhibits activation of transcription factor NF-kappaB in inflamed mucosa of patients with ulcerative colitis. Am J Gastroenterol. 2000 Dec;95(12):3452-7.
＜資料番号 5.4.2.1.12＞

13）Schmidt C, Fels T, Baumeister B, Vetter H. The effect of 5-aminosalicylate and para-aminosalicylate on the synthesis of prostaglandin E2 and leukotriene B4 in isolated colonic mucosal cells. Curr Med Res Opin. 1996;13(7):417-25.
＜資料番号 5.4.2.1.13＞

14）Zijlstra FJ, van Dijk AP, Ouwendijk RJ, van Riemsdijk-Overbeeke IC, Wilson JH. Eicosanoid production by the mucosa in inflammatory bowel disease after 5-ASA treatment. Agents Actions. 1993;38:C122-4.
＜資料番号 5.4.2.1.14＞

15）Gómez-Muñoz A, O'Brien L, Salh B, Steinbrecher UP. 5-Aminosalicylate stimulates phospholipase D activity in macrophages. Biochim Biophys Acta. 2001 Sep;1533(2):110-8.
＜資料番号 5.4.2.1.15＞

16）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 5.4.2.1.16＞

17）厚生労働省 健康・医療 [Internet]．東京: 厚生労働省．平成 27 年 1 月 1 日施行の指定難病（告示番号 1～110） [2024 年 5 月 21 日]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html.
＜添付せず＞

18）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 5.4.2.1.17＞

19）潰瘍性大腸炎診断基準（2024 年 3 月改訂）．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．厚生労働省; 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. 2024. p. 4-8.
＜資料番号 5.4.2.1.18＞

20）石黒陽，櫻庭裕丈，福田眞作. 6 炎症性腸疾患に伴う合併症 腸管外合併症．渡辺守編. IBD（炎症性腸疾患）を究める．東京: メジカルビュー社; 2011. p. 246-253.
＜資料番号 5.4.2.1.19＞

21）清水俊明, 神保圭佑. III 小児炎症性腸疾患の診療のポイント. 1 小児の特徴. 牛島高介, 大塚宜一, 内田恵一編. 友政剛監修. 小児・思春期の IBD 診療マニュアル. 東京: 診断と治療社; 2013. p. 13-17.
＜資料番号 5.4.2.1.20＞
22）小児潰瘍性大腸炎治療指針（2024 年 3 月改訂）. 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. 厚生労働省; 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. 2024. p. 25-31.
＜資料番号 5.4.2.1.21＞
23）牛島高介, 関祥孝. IV 小児炎症性腸疾患の診断. 1 潰瘍性大腸炎. 牛島高介, 大塚宜一, 内田恵一編. 友政剛監修. 小児・思春期の IBD 診療マニュアル. 東京: 診断と治療社; 2013. p. 39-43.
＜資料番号 5.4.2.1.22＞
24）政府統計の総合窓口 [Internet]. 東京: 総務省統計局; 衛生行政報告例 令和 4 年度衛生行政報告例 統計表 年度報 第 10 章 難病・小児慢性特定疾病 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数, 年齢階級・対象疾患別; 2023 年 10 月 31 日 [2024 年 4 月 23 日]. Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/file-download?statInfId=000040112009&fileKind=1.
＜資料番号 5.4.2.1.23＞
25）Believe U Can 潰瘍性大腸炎を知るための情報サイト[Internet]. 東京: 持田製薬株式会社; Live Well 編; [2024 年 6 月 7 日]. Available from: https://www.mochida.co.jp/believeucan/livewell/01.html.
＜添付せず＞
26）潰瘍性大腸炎治療指針（2024 年 3 月改訂）. 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. 厚生労働省; 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. 2024. p. 9-19.
＜資料番号 5.4.2.1.24＞
27）平井有仁. IV. 炎症性腸疾患の診断基準, 臨床経過, 分類 炎症性腸疾患の病型病期重症度分類, 活動指数 潰瘍性大腸炎. 日本臨牀. 2018;76(suppl 3):149-55.
＜資料番号 5.4.2.1.25＞
28）豊田茂. V 小児炎症性腸疾患の治療. 1 潰瘍性大腸炎. 2) 薬物治療. a. 5-ASA, SASP. 牛島高介, 大塚宜一, 内田恵一編. 友政剛監修. 小児・思春期の IBD 診療マニュアル. 東京: 診断と治療社; 2013. p. 112-114.
＜資料番号 5.4.2.1.26＞
29）余田篤. 8 小児. NPO 法人 日本炎症性腸疾患協会（CCFJ）編. 潰瘍性大腸炎の診療ガイド. 東京: 文光堂; 2021. p. 72-80.
＜資料番号 5.4.2.1.27＞
30）佐藤真教. 特集 小児の炎症性腸疾患 各論－炎症性腸疾患の治療 ステロイド薬. 東京医学社 小児内科. 2020;52(9):1241-4.
＜資料番号 5.4.2.1.28＞
31）余田篤. VIII. 小児・高齢炎症性腸疾患の特徴と対応および炎症性腸疾患患者の妊娠への指導 小児炎症性腸疾患に対する治療指針. 日本臨牀. 2018;76(suppl 3):499-506.
＜資料番号 5.4.2.1.29＞
32）杏林製薬株式会社. ペンタサ®錠 250 mg、同錠 500 mg 添付文書. 2024 年 5 月改訂（第 4 版）.
＜添付せず＞
33）杏林製薬株式会社. ペンタサ®顆粒 94% 添付文書. 2024 年 5 月改訂（第 4 版）.
＜添付せず＞

34）独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ペンタサ錠 250　審査報告書. 平成 20 年 1 月 21 日.

＜添付せず＞

35）杏林製薬株式会社. ペンタサ®錠 250 mg、同錠 500 mg、同顆粒 94%　医薬品インタビューフォーム. 2024 年 5 月改訂（第 28 版）.

＜添付せず＞

36）Tripathi K, Dong J, Mishkin BF, Feuerstein JD. Patient Preference and Adherence to Aminosalicylates for the Treatment of Ulcerative Colitis. Clin Exp Gastroenterol. 2021 Aug;14:343-51.

＜資料番号 5.4.2.1.30＞

37）CDER. Draft Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs-General Considerations. March 2014.

＜資料番号 5.4.2.1.31＞

38）厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン. 薬生薬審発 0319 第 1 号別紙 1. 令和 2 年 3 月 19 日.

＜添付せず＞

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 製剤関発の経緯

MD-0901 の既承認製剤である 1200 mg 錠は、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ことが可能な放出制御製剤である。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（[redacted]）でコーティングしている。

本申請は、国内における MD-0901 の小児 UC 患者に対する用法・用量の追加、および小児開発に伴い開発した小型製剤（600 mg 錠）の剤形追加を目的としている。臨床データパッケージを表 2.5.2-1 に示した。

小児 UC 患者に対する開発にあたり、海外において Shire 社（現 Takeda 社）は、既承認製剤（1200 mg 錠）と同じ放出制御機構をもち小児の服薬に適する小型製剤として、300 mg 錠および 600 mg 錠を開発した。その後、小型製剤のサイズをより小さくすることを目的として製剤処方を変更した。変更前の 300 mg 錠および 600 mg 錠（旧 300 mg 錠および旧 600 mg 錠）を用いて実施した臨床試験は、海外の小児 UC 患者を対象とした第 I 相試験（試験番号 SPD476-112、以下、112 試験）のみである。なお、600 mg 錠は申請製剤であるが、300 mg 錠は申請製剤ではない（2.5.1.4.1.3 項参照）。

1200 mg 錠と 600 mg 錠の生物学的同等性は、海外の健康成人を対象とした生物学的同等性試験（試験番号 SHP476-122、以下、122 試験）において FDA のガイダンス [1)] に従い評価されており、国内の後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン [2)] に沿って評価されていない。そのため、1200 mg 錠と 600 mg 錠の治療学的同等性を評価する目的で、国内の寛解期の UC 患者を対象とし、1200 mg 錠から 600 mg 錠への切替えにおける有効性および安全性を検討した第 III 相試験（試験番号 MD090111U21、以下、成人切替試験）を実施した（結果は、2.7.3.2.4 項、2.7.4.2.1.1.4 項参照）。

表 2.5.2-1 臨床データパッケージ

試験名 （国内/海外） 資料番号 資料区分	開発の フェーズ	評価区分 薬物動態	評価区分 有効性	評価区分 安全性	治験デザイン	対象	投与製剤
健康成人を対象とし、既承認製剤と小型製剤の生物学的同等性を評価した試験							
121 試験 （海外） 5.3.1.2.1 参考資料	第 I 相	○	－	－	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 2 剤 4 期クロスオーバー繰り返し単回投与試験	健康成人 （18-55 歳）	300 mg 錠、 1200 mg 錠
122 試験 （海外） 5.3.1.2.2 参考資料	第 I 相	○	－	－	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 2 剤 4 期クロスオーバー繰り返し単回投与試験	健康成人 （18-55 歳）	600 mg 錠、 1200 mg 錠
小児 UC 患者を対象とし、薬物動態を評価した試験							
112 試験 （海外） 5.3.3.2.1 参考資料	第 I 相	○	－	－	多施設共同、 ランダム化、 非盲検試験	小児 UC 患者 [a] （5-17 歳）	旧 300 mg 錠、 旧 600 mg 錠、 1200 mg 錠
小児 UC 患者を対象とし、有効性、安全性および薬物動態を評価した試験							
P21 試験 （国内） 5.3.5.2.1 評価資料	第 II/III 相	○	○	○	多施設共同、 非盲検、 非対照試験	軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者 （17 歳未満）	300 mg 錠、 600 mg 錠、 1200 mg 錠
P22 試験 （国内） 5.3.5.2.2 評価資料	第 II/III 相	○	○	○	多施設共同、 非盲検、 非対照試験	寛解期の小児 UC 患者 （17 歳未満）	300 mg 錠、 600 mg 錠、 1200 mg 錠
319 試験 （海外） 5.3.5.1.1 参考資料	第 III 相	○	○	○	多施設共同、 ランダム化、 二重盲検、 並行群間比較試験	軽症から中等症の活動期および寛解期の小児 UC 患者 （5-17 歳）	300 mg 錠、 600 mg 錠、 1200 mg 錠
UC 患者を対象とし、既承認製剤と小型製剤の治療学的同等性を評価した試験							
成人切替試験 （国内） 5.3.5.2.3 評価資料	第 III 相	－	○	○	多施設共同、 非盲検、 非対照試験	寛解期の UC 患者 （16 歳以上）	600 mg 錠、 1200 mg 錠

121 試験の試験番号：SHP476-121
P21 試験の試験番号：MD090111P21
P22 試験の試験番号：MD090111P22
319 試験の試験番号：SPD476-319
a：112 試験の対象患者には、活動期や寛解期等、病期に関する規定はなかった。

臨床試験に用いた MD-0901 の成分・含量は表 2.7.1-2 に、MD-0901 の製剤の一覧は表 2.7.1-3 に示した。

2.5.2.2 分析法

臨床試験において血漿中または尿中の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度は、液体クロマトグラフィー–タンデム型質量分析計（LC-MS/MS）法により測定した。血漿中または尿中の 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度測定におけるバリデーション成績（検量線範囲、分析単位内および分析単位間における真度、精度）は、2.7.1.1.3 項に示した。

2.5.2.3 生物薬剤学に関連する試験の概要

本申請の臨床データパッケージにおいて、1200 mg 錠と 300 mg 錠および 1200 mg 錠と 600 mg 錠の生物学的同等性は、それぞれ 121 試験および 122 試験で評価した。121 試験および 122 試験の概要を表 2.5.2-2 に示した。

表 2.5.2-2 生物学的同等性の評価に用いた臨床試験の概要

試験名 （国内/海外） 資料番号 資料区分	開発の フェーズ	治験デザイン	対象	用法・用量 投与期間	薬物動態 解析対象 例数
121 試験 （海外） 5.3.1.2.1 参考資料	第 I 相	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 2 剤 4 期クロスオーバー繰り返し単回投与試験	健康成人 （18-55 歳）	標準製剤（1200 mg 錠 1 錠）または試験製剤（300 mg 錠 4 錠）を交互に繰り返し、計 4 期単回経口投与。	36 例
122 試験 （海外） 5.3.1.2.2 参考資料	第 I 相	単一施設、 ランダム化、 非盲検、 2 剤 4 期クロスオーバー繰り返し単回投与試験	健康成人 （18-55 歳）	標準製剤（1200 mg 錠 1 錠）または試験製剤（600 mg 錠 2 錠）を交互に繰り返し、計 4 期単回経口投与。	36 例

2.5.2.4 既承認製剤と小型製剤の生物学的同等性

生物学的同等性の評価は、2.5.2.1 項に前述したとおり、FDA のガイダンス [1)] に従った。FDA のガイダンス [1)] では、血中濃度の個体内変動が大きい薬剤には RSABE 法を用い評価することが推奨されており、血中濃度の個体内変動が大きい薬剤の判定基準は、標準製剤において $S_{WR} \geq 0.294$ であることが示されている。

2.5.2.4.1 1200 mg 錠と 300 mg 錠の生物学的同等性（121 試験：参考資料）

健康成人 36 例を 18 例ずつ第 1 投与群または第 2 投与群に割付け、第 1 期から第 4 期までの各投与期に標準製剤（1200 mg 錠 1 錠）または試験製剤（300 mg 錠 4 錠）を交互に単回経口投与した。各投与群において治験薬投与後 120 時間まで血漿中 5-ASA 濃度を測定し、1200 mg 錠と 300 mg 錠の生物学的同等性を評価した。

標準製剤の投与では、血漿中 5-ASA 濃度の C_{max}、$AUC_{0\text{-}t}$ および $AUC_{8\text{-}48h}$ における S_{WR} は、

それぞれ 0.9134、0.9392 および 0.6051 であった。いずれも FDA のガイダンス [1] における血中濃度の個体内変動が大きい薬剤の判定基準を満たしたため、RSABE 法を用いて試験製剤との生物学的同等性を評価した。血漿中 5-ASA 濃度の C_{max}、AUC_{0-t} および AUC_{8-48h} において、試験製剤と標準製剤の幾何平均値の比の点推定値はそれぞれ 87.35%、94.91%および 90.41%であり、いずれも 80～125%の範囲内であった。また、$(\bar{Y}_T-\bar{Y}_R)^2-\theta\cdot S^2_{WR}$ の 95%信頼区間の上限はそれぞれ−0.4104、−0.4851 および−0.1810 で、いずれも≤ 0 であり、RSABE 法で生物学的同等と判定される基準を満たした。

以上より、RSABE 法において、1200 mg 錠と 300 mg 錠の生物学的同等性が認められた（詳細は 2.7.1.2.1 項参照）。

2.5.2.4.2 1200 mg 錠と 600 mg 錠の生物学的同等性（122 試験：参考資料）

健康成人 36 例を 18 例ずつ第 1 投与群または第 2 投与群に割付け、第 1 期から第 4 期までの各投与期に標準製剤（1200 mg 錠 1 錠）または試験製剤（600 mg 錠 2 錠）を交互に単回経口投与した。各投与群において治験薬投与後 120 時間まで血漿中 5-ASA 濃度を測定し、1200 mg 錠と 600 mg 錠の生物学的同等性を評価した。

標準製剤の投与では、血漿中 5-ASA 濃度の C_{max}、AUC_{0-t} および AUC_{8-48h} における S_{WR} は、それぞれ 0.8660、0.6460 および 0.7619 であった。いずれも FDA のガイダンス [1] における血中濃度の個体内変動が大きい薬剤の判定基準を満たしたため、RSABE 法を用いて試験製剤との生物学的同等性を評価した。血漿中 5-ASA 濃度の C_{max}、AUC_{0-t} および AUC_{8-48h} において、試験製剤と標準製剤の幾何平均値の比の点推定値はそれぞれ 97.30%、90.36%および 87.83%であり、いずれも 80～125%の範囲内であった。また、$(\bar{Y}_T-\bar{Y}_R)^2-\theta\cdot S^2_{WR}$ の 95%信頼区間の上限はそれぞれ−0.3878、−0.1841 および−0.2688 で、いずれも≤ 0 であり、RSABE 法で生物学的同等と判定される基準を満たした。

以上より、RSABE 法において、1200 mg 錠と 600 mg 錠の生物学的同等性が認められた（詳細は 2.7.1.2.2 項参照）。

2.5.2.5 参考文献

1）CDER. Draft Guidance for Industry, Bioavailability and Bioequivalence Studies Submitted in NDAs or INDs-General Considerations. March 2014.

＜資料番号 5.4.2.2.1＞

2）厚生労働省医薬・生活衛生局医薬品審査管理課. 後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン. 薬生薬審発 0319 第 1 号別紙 1. 令和 2 年 3 月 19 日.

＜添付せず＞

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

2.5.3.1 臨床薬理の評価に用いた臨床試験

小児潰瘍性大腸炎患者（以下、UC 患者）における臨床薬理の評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.3-1 および表 2.5.3-2 に示した。

評価資料として、国内の軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者を対象とした第 II/III 相試験（試験番号 MD090111P21、以下、P21 試験）、国内の寛解期の小児 UC 患者を対象とした第 II/III 相試験（試験番号 MD090111P22、以下、P22 試験）における血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度について評価した。参考資料として、海外の小児 UC 患者を対象とした第 I 相試験（試験番号 SPD476-112、以下、112 試験）における血漿中および尿中の 5-ASA 濃度および Ac-5-ASA 濃度について評価した。また、海外の小児 UC 患者を対象とした第 III 相試験（試験番号 SPD476-319、以下、319 試験）における血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度について評価した。なお、2.5.2.1 項に記載したとおり、300 mg 錠および 600 mg 錠には、製剤処方を変更する前の旧製剤が存在する。旧 300 mg 錠および旧 600 mg 錠を用いて実施した臨床試験は、112 試験のみである。

国内の健康成人と海外の健康成人の薬物動態の比較、年齢（高齢者・非高齢者）の影響、性別の影響、大腸粘膜中薬物濃度および薬物相互作用については、初回製造販売承認申請時に評価済みである（初回申請時資料 2.7.2.3.1.1～2.7.2.3.1.4、2.7.2.3.2 および 2.7.2.3.3 項参照）。

表 2.5.3-1 臨床薬理の評価に用いた臨床試験の一覧（評価資料）

<table>
<tr><th>試験名
（国内/海外）
資料番号
資料区分</th><th>開発の
フェーズ</th><th>治験デザイン</th><th>対象</th><th>用法・用量
投与期間</th><th>薬物動態
解析対象
例数</th></tr>
<tr><td>P21 試験
（国内）
5.3.5.2.1
評価資料</td><td>第 II/III 相</td><td>多施設共同、
非盲検、
非対照試験</td><td>軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者
（17 歳未満）</td><td>MD-0901 80 mg/kg[a] を 1 日 1 回、朝食後に 8 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。
<table><tr><th>体重区分</th><th>投与量</th><th>製剤および錠数</th></tr><tr><td>18 kg 以上
23 kg 以下</td><td>1800
mg/日</td><td>300 mg 錠を 6 錠</td></tr><tr><td>23 kg 超
35 kg 以下</td><td>2400
mg/日</td><td>600 mg 錠を 4 錠</td></tr><tr><td>35 kg 超
50 kg 以下</td><td>3600
mg/日</td><td>600 mg 錠を 6 錠</td></tr><tr><td>50 kg 超
90 kg 以下</td><td>4800
mg/日</td><td>1200 mg 錠を 4 錠</td></tr></table></td><td>26 例</td></tr>
<tr><td>P22 試験
（国内）
5.3.5.2.2
評価資料</td><td>第 II/III 相</td><td>多施設共同、
非盲検、
非対照試験</td><td>寛解期の小児 UC 患者
（17 歳未満）</td><td>MD-0901 40 mg/kg[b] を 1 日 1 回、朝食後に 48 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。
<table><tr><th>体重区分</th><th>投与量</th><th>製剤および錠数</th></tr><tr><td>18 kg 以上
23 kg 以下</td><td>900
mg/日</td><td>300 mg 錠を 3 錠</td></tr><tr><td>23 kg 超
35 kg 以下</td><td>1200
mg/日</td><td>600 mg 錠を 2 錠</td></tr><tr><td>35 kg 超
50 kg 以下</td><td>1800
mg/日</td><td>600 mg 錠を 3 錠</td></tr><tr><td>50 kg 超
90 kg 以下</td><td>2400
mg/日</td><td>1200 mg 錠を 2 錠</td></tr></table></td><td>23 例</td></tr>
</table>

a：リアルダ錠 1200mg の活動期用量（1 日 1 回 4800 mg）に基づき、成人の体重を 60 kg と仮定して体重換算した。

b：リアルダ錠 1200mg の通常用量（1 日 1 回 2400 mg）に基づき、成人の体重を 60 kg と仮定して体重換算した。

表 2.5.3-2 臨床薬理の評価に用いた臨床試験の一覧（参考資料）

<table>
<tr><th>試験名
（国内/海外）
資料番号
資料区分</th><th>開発の
フェーズ</th><th>治験デザイン</th><th>対象</th><th>用法・用量
投与期間</th><th>薬物動態
解析対象
例数</th></tr>
<tr><td>112 試験
（海外）
5.3.3.2.1
参考資料</td><td>第 I 相</td><td>多施設共同、
ランダム化、
非盲検試験</td><td>小児 UC 患者
（5-17 歳）</td><td>MD-0901 30 mg/kg 、 60 mg/kg または 100 mg/kg を、1 日 1 回、朝食後に 7 日間反復経口投与。</td><td>52 例
30 mg/kg 群：21 例
60 mg/kg 群：22 例、
100 mg/kg 群：9 例</td></tr>
<tr><td>319 試験
（海外）
5.3.5.1.1
参考資料</td><td>第 III 相</td><td>多施設共同、
ランダム化、
二重盲検、
並行群間比較試験</td><td>軽症から中等症の活動期および寛解期の小児 UC 患者
（5-17 歳）</td><td>【二重盲検活動期】
MD-0901 の低用量または高用量を 1 日 1 回、8 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。

【二重盲検寛解期 [a]】
MD-0901 の低用量または高用量を 1 日 1 回、26 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。

【非盲検活動期 [b]】
MD-0901 の高用量を 1 日 1 回、8 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。

＜低用量群 [c, d]＞
<table>
<tr><th>体重区分</th><th>投与量</th><th>製剤および錠数</th></tr>
<tr><td>18 kg 以上
23 kg 以下</td><td>900 mg/日</td><td>300 mg 錠を 1 錠
+ 600 mg 錠を 1 錠</td></tr>
<tr><td>23 kg 超
35 kg 以下</td><td>1200 mg/日</td><td>600 mg 錠を 2 錠</td></tr>
<tr><td>35 kg 超
50 kg 以下</td><td>1800 mg/日</td><td>600 mg 錠を 3 錠</td></tr>
<tr><td>50 kg 超
90 kg 以下</td><td>2400 mg/日</td><td>1200 mg 錠を 2 錠</td></tr>
</table>
＜高用量群 [d]＞
<table>
<tr><th>体重区分</th><th>投与量</th><th>製剤および錠数</th></tr>
<tr><td>18 kg 以上
23 kg 以下</td><td>1800 mg/日</td><td>300 mg 錠を 2 錠
+ 600 mg 錠を 2 錠</td></tr>
<tr><td>23 kg 超
35 kg 以下</td><td>2400 mg/日</td><td>600 mg 錠を 4 錠</td></tr>
<tr><td>35 kg 超
50 kg 以下</td><td>3600 mg/日</td><td>600 mg 錠を 6 錠</td></tr>
<tr><td>50 kg 超
90 kg 以下</td><td>4800 mg/日</td><td>1200 mg 錠を 4 錠</td></tr>
</table></td><td>【二重盲検活動期】
低用量群：27 例
高用量群：26 例
計 53 例

【二重盲検寛解期】
低用量群：42 例
高用量群：45 例
計 87 例

【非盲検活動期】
高用量群：18 例</td></tr>
</table>

a：二重盲検寛解期に直接組み入れられた被験者および、二重盲検活動期または非盲検活動期で臨床反応を得られた被験者より構成された。
b：二重盲検活動期で臨床反応に至らなかった被験者、または二重盲検活動期で投与 2 週時以降に中止し、治験責任（担当）医師により治験薬の効果が得られていないと判断された被験者より構成された。
c：低用量と高用量の盲検性を維持するため、低用量群には、体重区分に応じた 300 mg 錠、600 mg 錠または 1200 mg 錠のプラセボを投与した。
d：50 kg 超 90 kg 以下を除く体重区分においては、小児 UC 患者の他の 5-ASA 製剤における標準用量および過去に実施した海外の小児 UC 患者を対象とした第 I 相試験（SPD476-112 試験）の結果に基づき、低用量群では平均約 43 mg/kg、高用量群では平均約 85 mg/kg となるように用量を設定した。50 kg 超 90 kg 以下の体重区分においては、成人 UC 患者における MD-0901 の投与経験（米国の成人 UC 患者における寛解導入用量は 2.4～4.8 g/日、寛解維持用量は 2.4 g/日）に基づき用量を設定した。

2.5.3.2 小児 UC 患者の薬物動態

2.5.3.2.1 112 試験（参考資料）

112 試験において、海外小児 UC 患者を 30 mg/kg 群、60 mg/kg 群または 100 mg/kg 群のいずれかに割付け、7 日間反復経口投与したときの薬物動態を評価した。薬物動態解析対象集団は 52 例であった（30 mg/kg 群：21 例、60 mg/kg 群：22 例、100 mg/kg 群：9 例）。

7 日間反復投与後の 5-ASA および Ac-5-ASA の薬物動態パラメータを表 2.5.3-3 および表 2.5.3-4 に示した。Day 7 における 5-ASA および Ac-5-ASA の全身曝露量（AUC_{ss} および $C_{max,ss}$）は 30 mg/kg 群と 60 mg/kg 群の間で用量に応じた増加を示し、60 mg/kg 群と 100 mg/kg 群の間では用量に応じた増加は認められなかった。

100 mg/kg 群の t_{max}（中央値）は、30 mg/kg 群および 60 mg/kg 群に比し低値を示した。これは、Day 7 投与前の血漿中 5-ASA または Ac-5-ASA 濃度が、前日までの投与の影響により最高値を示し t_{max} が 0.00 時間であった被験者が、30 mg/kg 群および 60 mg/kg 群では 21 例中 4 例、22 例中 4 例であったのに対し、100 mg/kg 群では 9 例中 4 例であり、t_{max} が 0.00 時間であった被験者の割合が高かったことによると考えられた。

表 2.5.3-3 7 日間反復投与後の 5-ASA の薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）（112 試験）

5-ASA の 薬物動態パラメータ	30 mg/kg 群 (N=21)	60 mg/kg 群 (N=22)	100 mg/kg 群 (N=9)
AUC_{ss} (μg•h/mL)	21411 (11081)	46173 (22864)	49213 (17664)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	1884 (1018)	3825 (1979)	4314 (2602)
t_{max} (h)[a]	6.00 (0.00, 24.0)	8.98 (0.00, 24.0)	1.98 (0.00, 24.0)

平均値（標準偏差）
a： 中央値（最小値, 最大値）
Source：資料番号 5.3.3.2.1 Table 11 を改変

表 2.5.3-4 7 日間反復投与後の Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ
（薬物動態解析対象集団）（112 試験）

Ac-5-ASA の 薬物動態パラメータ	30 mg/kg 群 (N=21)	60 mg/kg 群 (N=22)	100 mg/kg 群 (N=9)
AUC_{ss} (μg•h/mL)	30942 (13743)	58119 (22729)	63067 (21752)
$C_{max,ss}$ (μg/mL)	2396 (1217)	4113 (1641)	4968 (2911)
t_{max} (h)[a]	9.00 (0.00, 24.0)	7.48 (0.00, 24.0)	1.98 (0.00, 24.0)

平均値（標準偏差）
a： 中央値（最小値, 最大値）
Source：資料番号 5.3.3.2.1 Table 12 を改変

2.5.3.3 国内小児 UC 患者の血漿中薬物濃度

2.5.3.3.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験において、活動期の国内小児 UC 患者に 80 mg/kg を 8 週間経口投与したときの血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を評価した。薬物動態評価用採血は、ベースライン、投与期 4 週時、8 週時または中止時で実施した。薬物動態解析対象集団は 26 例であった。

薬物解析対象集団において、評価時点別（投与期 4 週時、8 週時、中止時）に、血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を投与後時間に対してプロットし分布を確認した。その結果、血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の分布に、評価時点間で明確な差は認められなかった（2.7.2.2.2.1.1 項参照）。

また、投与製剤別（300 mg 錠 1 例、600 mg 錠 20 例、1200 mg 錠 5 例）に、全評価時点における血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を投与後時間に対してプロットし分布を確認した。その結果、血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の分布に、投与製剤間で明確な差は認められなかった。なお、300 mg 錠が投与された 1 例は、治験薬服薬困難のため治験薬投与開始 4 日目に投与期を中止し、治験薬の最終投与 54.0 時間後に血漿中薬物濃度の測定が行われ、中止時の血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度はいずれも定量下限未満であった（2.7.2.2.2.1.2 項参照）。

2.5.3.3.2 P22 試験（評価資料）

P22 試験において、寛解期の国内小児 UC 患者に 40 mg/kg を 48 週間経口投与したときの血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を評価した。薬物動態評価用採血は、ベースライン、投与期 4 週時、24 週時、48 週時または中止時で実施した。薬物動態解析対象集団は 23 例であった。

薬物解析対象集団において、評価時点別（投与期 4 週時、24 週時、48 週時、中止時）に、血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を投与後時間に対してプロットし分布を確認した。その結果、血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の分布に、評価時点間で明確な差は認められなかった（2.7.2.2.2.2.1 項参照）。

また、投与製剤別（300 mg 錠 0 例、600 mg 錠 10 例、1200 mg 錠 13 例）に、全評価時点における血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を投与後時間に対してプロットし分布を確認した。その結果、血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の分布に、投与製剤間で明確な差は認められなかった（2.7.2.2.2.2.2 項参照）。

2.5.3.4 海外小児 UC 患者の血漿中薬物濃度

2.5.3.4.1 319 試験（参考資料）

319 試験において、二重盲検活動期（以下、DBA 期）、二重盲検寛解期（以下、DBM 期）および非盲検活動期（以下、OLA 期）での血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度を評価した。用法・用量は表 2.5.3-2 に示したが、低用量は P22 試験の用量と、高用量は P21 試験の用量と、それぞれ同じであった。

薬物動態評価用採血は、DBA 期 8 週時または中止時、DBM 期 26 週時または中止時、OLA 期 8 週時または中止時で実施した。

319 試験では、安全性解析対象集団を用いて薬物動態を評価した。安全性解析対象集団は、DBA 期が 53 例（低用量群：27 例、高用量群：26 例）、DBM 期が 87 例（低用量群：42

例、高用量群：45 例）および OLA 期が 18 例（高用量群：18 例）であった。本 2.5.3.4.1 項における薬物動態の結果は、いずれも安全性解析対象集団における結果を示した。

2.5.3.4.1.1 DBA 期

DBA 期 8 週時における血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の要約統計量は 2.7.2.2.3.1.1 項の表 2.7.2-8 に示した。DBA 期における血漿中 5-ASA 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、低用量で 717.7 ± 795.15 ng/mL、高用量で 2542.9 ± 2961.89 ng/mL であった。高用量投与時の血漿中 5-ASA 濃度（平均値）は、低用量投与時の血漿中 5-ASA 濃度（平均値）の約 3.5 倍であった。また、血漿中 Ac-5-ASA 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、低用量で 1190.5 ± 1080.97 ng/mL、高用量で 2579.7 ± 1836.07 ng/mL であった。高用量投与時の血漿中 Ac-5-ASA 濃度（平均値）は、低用量投与時の血漿中 Ac-5-ASA 濃度（平均値）の約 2.2 倍であった。

2.5.3.4.1.2 DBM 期

DBM 期 26 週時における血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の要約統計量は 2.7.2.2.3.1.2 項の表 2.7.2-9 に示した。DBM 期における血漿中 5-ASA 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、低用量で 1445.8 ± 1743.85 ng/mL、高用量で 2738.5 ± 2447.57 ng/mL であった。高用量投与時の血漿中 5-ASA 濃度（平均値）は、低用量投与時の血漿中 5-ASA 濃度（平均値）の約 1.9 倍であった。また、血漿中 Ac-5-ASA 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、低用量で 1980.1 ± 2197.50 ng/mL、高用量で 2964.4 ± 2364.53 ng/mL であった。高用量投与時の血漿中 Ac-5-ASA 濃度（平均値）は、低用量投与時の血漿中 Ac-5-ASA 濃度（平均値）の約 1.5 倍であった。

2.5.3.4.1.3 OLA 期

OLA 期 8 週時における血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の要約統計量は 2.7.2.2.3.1.3 項の表 2.7.2-10 に示した。OLA 期における血漿中 5-ASA 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、高用量で 1013.0 ± 1419.26 ng/mL であった。血漿中 Ac-5-ASA 濃度（平均値 ± 標準偏差）は、高用量で 1212.6 ± 1388.95 ng/mL であった。

2.5.3.5 試験を通しての結果の比較と解析

2.5.3.5.1 母集団薬物動態解析を用いた海外 UC 患者の薬物動態の検討

2.5.3.5.1.1 海外小児 UC 患者と海外健康成人の薬物動態の類似性

海外健康成人を対象とした 5 試験を用いた PPK モデルに、海外小児 UC 患者を対象とした 112 試験のデータセットを追加して海外小児 UC 患者における PPK モデルを構築し、海外小児 UC 患者と海外健康成人の MD-0901 の薬物動態の類似性を検討した。

PPK モデルから定常状態における 5-ASA および Ac-5-ASA の全身曝露量（以下、AUC）の被験者間変動について、5-ASA の変動係数は小児で約 50%および成人で約 60%、Ac-5-ASA の変動係数は小児および成人でいずれも約 40～45%であることから、小児の AUC の被験者間変動は成人と大きく異ならないと予測された。

PPK モデルから予測された低用量および高用量投与時の成人の 5-ASA の AUC（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 22300 ± 13700 ng･hr/mL および 39900 ± 24400 ng･hr/mL であり、ばらつきを考慮すると、2.7.2.3.1 項の表 2.7.2-11 に示した小児の体重別の 5-ASA の AUC と明確な差は認められなかった。また、低用量および高用量投与の成人の Ac-5-ASA の AUC（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 41300 ± 16100 ng･hr/mL および 60800 ± 27100 ng･hr/mL であり、ばらつきを考慮すると、2.7.2.3.1 項の表 2.7.2-12 に示した小児の体重別の Ac-5-ASA の AUC と明確な差は認められなかった。以上より、PPK モデルから予測された海外小児 UC 患者の定常状態における 5-ASA および Ac-5-ASA の AUC は予測された海外健康成人の AUC と類似していた。

さらに、前述の PPK モデルのデータセットに 319 試験のデータセットを追加し、海外小児 UC 患者における MD-0901 の薬物動態について検討した。その結果、PPK モデルから予測された小児の定常状態における 5-ASA および Ac-5-ASA の AUC は、319 試験のデータセットを含める前と後で類似しており、いずれの PPK モデルにおいても有意な共変量は体重であった（2.7.2.3.1 項参照）。

2.5.3.5.2 国内小児 UC 患者と海外小児 UC 患者の薬物動態の類似性

国内 P21 試験、P22 試験および海外 319 試験において、低用量投与（P22 試験では 40 mg/kg、319 試験では平均約 43 mg/kg）および高用量投与（P21 試験では 80 mg/kg、319 試験では平均約 85 mg/kg）したときの血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の分布を比較したところ、低用量投与、高用量投与いずれにおいても国内外の試験間で明確な差は認められなかった。以上から、国内小児 UC 患者および海外小児 UC 患者の薬物動態は大きく異ならないと考えられた（2.7.2.3.2 項参照）。

2.5.3.6 小児 UC 患者の薬物動態のまとめ

海外小児 UC 患者に 30 mg/kg、60 mg/kg または 100 mg/kg を 1 日 1 回、7 日間反復経口投与したときの薬物動態を評価した 112 試験において、Day 7 における 5-ASA および Ac-5-ASA の全身曝露量（AUC_{ss} および $C_{max,ss}$）は 30 mg/kg と 60 mg/kg の間で用量に応じた増加を示し、60 mg/kg と 100 mg/kg の間では用量に応じた増加は認められなかった。

国内小児 UC 患者の用法・用量における曝露量は、以下に示す①～④の結果から、国内成人 UC 患者の用法・用量における曝露量と大きく異ならないと考えた。

① 初回製造販売承認申請時の評価から、健康成人における血漿中 5-ASA および Ac-5-ASA 濃度の推移は国内と海外で類似していた（初回申請時資料 2.7.2.3.1.1 項参照）。
② PPK モデルから予測された海外小児 UC 患者の定常状態における 5-ASA および Ac-5-ASA の AUC は予測された海外健康成人の AUC と類似していた（2.5.3.5.1.1 項参照）。
③ 国内と海外の小児 UC 患者の薬物動態は大きく異ならないと考えられた（2.5.3.5.2 項参照）。

④ Shire 社（現 Takeda 社）は、米国および EU における小児 UC 患者に対する用法・用量の追加申請時資料（2.7.2 3.1.4 項）において、海外小児 UC 患者の薬物動態データは、海外健康成人データを用いて構築した PPK モデルで説明可能であり、海外小児 UC 患者の用法・用量における曝露量は、海外成人 UC 患者の用法・用量における曝露量と同等であると評価している。

2.5.3.7 参考文献

該当資料なし。

2.5.4 有効性の概括評価

2.5.4.1 有効性の評価に用いた臨床試験の一覧

有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.4-1 および表 2.5.4-2 に示した。

MD-0901 の小児の潰瘍性大腸炎（以下、UC）に対する有効性は、国内の軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者を対象とした第 II/III 相試験（試験番号 MD090111P21、以下、P21 試験）および国内の寛解期の小児 UC 患者を対象とした第 II/III 相試験（試験番号 MD090111P22、以下、P22 試験）の成績に基づき評価した。また、海外の小児 UC 患者を対象とした第 III 相試験（試験番号 SPD476-319、以下、319 試験）を参考資料とした。

小児と成人の有効性の類似性は、国内の軽症から中等症の活動期の UC 患者を対象とした第 III 相試験（試験番号 MD090111U33、以下、成人 U33 試験）および国内の寛解期の UC 患者を対象とした第 III 相試験（試験番号 MD090111U32、以下、成人 U32 試験）の成績を踏まえ検討した。なお、成人 U33 試験および成人 U32 試験は、MD-0901 の初回の製造販売承認申請時に提出済みであることから、本申請の臨床データパッケージには含めなかった。

既承認の 1200 mg 錠と剤形追加となる 600 mg 錠の有効性の治療学的同等性は、国内の寛解期の UC 患者を対象とし 1200 mg 錠から 600 mg 錠への切替えにおける有効性および安全性を検討した第 III 相試験（試験番号 MD090111U21、以下、成人切替試験）の成績に基づき評価した。

本 2.5.4 項では、P21 試験、P22 試験および 319 試験の成績に基づく小児 UC 患者における有効性については 2.5.4.3 項、成人切替試験の成績に基づく 1200 mg 錠から 600 mg 錠への切替えにおける有効性については 2.5.4.4 項に示した。また、これらに基づく有効性の結論を 2.5.4.5 項に示した。

なお、小児 UC 患者を対象とした試験において、319 試験のデザインは、P21 試験または P22 試験のデザインと大きく異なり（2.5.4.2.1 項～2.5.4.2.3 項参照）、また、エンドポイントも異なる（2.5.4.3.1.1 項参照）ため、小児 UC 患者を対象とした国内外の臨床試験成績の比較は困難であった。

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）

<table>
<tr><th>試験名
（国内／海外）
資料番号
資料区分</th><th>開発の
フェーズ</th><th>治験デザイン</th><th>対象</th><th>用法・用量
投与期間</th><th>有効性解析対象例数</th></tr>
<tr><td>P21 試験
（国内）
5.3.5.2.1
評価資料</td><td>第 II/III 相</td><td>多施設共同、
非盲検、
非対照試験</td><td>軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者
（17 歳未満）</td><td>MD-0901 80 mg/kg[a] を 1 日 1 回、朝食後に 8 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。
<table><tr><th>体重区分</th><th>投与量</th><th>製剤および錠数</th></tr><tr><td>18 kg 以上
23 kg 以下</td><td>1800
mg/日</td><td>300 mg 錠を 6 錠</td></tr><tr><td>23 kg 超
35 kg 以下</td><td>2400
mg/日</td><td>600 mg 錠を 4 錠</td></tr><tr><td>35 kg 超
50 kg 以下</td><td>3600
mg/日</td><td>600 mg 錠を 6 錠</td></tr><tr><td>50 kg 超
90 kg 以下</td><td>4800
mg/日</td><td>1200 mg 錠を 4 錠</td></tr></table></td><td>27 例
（FAS）</td></tr>
<tr><td>P22 試験
（国内）
5.3.5.2.2
評価資料</td><td>第 II/III 相</td><td>多施設共同、
非盲検、
非対照試験</td><td>寛解期の小児 UC 患者
（17 歳未満）</td><td>MD-0901 40 mg/kg[b] を 1 日 1 回、朝食後に 48 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。
<table><tr><th>体重区分</th><th>投与量</th><th>製剤および錠数</th></tr><tr><td>18 kg 以上
23 kg 以下</td><td>900
mg/日</td><td>300 mg 錠を 3 錠</td></tr><tr><td>23 kg 超
35 kg 以下</td><td>1200
mg/日</td><td>600 mg 錠を 2 錠</td></tr><tr><td>35 kg 超
50 kg 以下</td><td>1800
mg/日</td><td>600 mg 錠を 3 錠</td></tr><tr><td>50 kg 超
90 kg 以下</td><td>2400
mg/日</td><td>1200 mg 錠を 2 錠</td></tr></table></td><td>23 例
（FAS）</td></tr>
<tr><td>成人切替試験
（国内）
5.3.5.2.3
評価資料</td><td>第 III 相</td><td>多施設共同、
非盲検、
非対照試験</td><td>寛解期の UC 患者
（16 歳以上）</td><td>【評価期 1】
MD-0901 1200 mg 錠を 1 回 2 錠、1 日 1 回、朝食後に 8 週間経口投与。
【評価期 2】
MD-0901 600 mg 錠を 1 回 4 錠、1 日 1 回、朝食後に 8 週間経口投与。</td><td>【評価期 1】23 例（FAS）
【評価期 2】23 例（FAS）</td></tr>
</table>

a：リアルダ錠 1200mg の活動期用量（1 日 1 回 4800 mg）に基づき、成人の体重を 60 kg と仮定して体重換算した。

b：リアルダ錠 1200mg の通常用量（1 日 1 回 2400 mg）に基づき、成人の体重を 60 kg と仮定して体重換算した。

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）

<table>
<tr><th>試験名
（国内／海外）
資料番号
資料区分</th><th>開発の
フェーズ</th><th>治験デザイン</th><th>対象</th><th>用法・用量
投与期間</th><th>有効性解析対象例数</th></tr>
<tr><td>319 試験
（海外）
5.3.5.1.1
参考資料</td><td>第 III 相</td><td>多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験</td><td>軽症から中等症の活動期および寛解期の小児 UC 患者
（5-17 歳）</td><td>【二重盲検活動期】
MD-0901 の低用量または高用量を 1 日 1 回､8 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。

【二重盲検寛解期 [a]】
MD-0901 の低用量または高用量を 1 日 1 回、26 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。

【非盲検活動期 [b]】
MD-0901 の高用量を 1 日 1 回、8 週間経口投与。1 日あたりの投与量として､下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。

＜低用量群 [c,d]＞
<table>
<tr><th>体重区分</th><th>投与量</th><th>製剤および錠数</th></tr>
<tr><td>18 kg 以上
23 kg 以下</td><td>900
mg/日</td><td>300 mg 錠を 1 錠
＋600 mg 錠を 1 錠</td></tr>
<tr><td>23 kg 超
35 kg 以下</td><td>1200
mg/日</td><td>600 mg 錠を 2 錠</td></tr>
<tr><td>35 kg 超
50 kg 以下</td><td>1800
mg/日</td><td>600 mg 錠を 3 錠</td></tr>
<tr><td>50 kg 超
90 kg 以下</td><td>2400
mg/日</td><td>1200 mg 錠を 2 錠</td></tr>
</table>
＜高用量群 [d]＞
<table>
<tr><th>体重区分</th><th>投与量</th><th>製剤および錠数</th></tr>
<tr><td>18 kg 以上
23 kg 以下</td><td>1800
mg/日</td><td>300 mg 錠を 2 錠
＋600 mg 錠を 2 錠</td></tr>
<tr><td>23 kg 超
35 kg 以下</td><td>2400
mg/日</td><td>600 mg 錠を 4 錠</td></tr>
<tr><td>35 kg 超
50 kg 以下</td><td>3600
mg/日</td><td>600 mg 錠を 6 錠</td></tr>
<tr><td>50 kg 超
90 kg 以下</td><td>4800
mg/日</td><td>1200 mg 錠を 4 錠</td></tr>
</table></td><td>【二重盲検活動期】
低用量群：27 例
高用量群：26 例
計 53 例

【二重盲検寛解期】
低用量群：42 例
高用量群：45 例
計 87 例

【非盲検活動期】
高用量群：18 例</td></tr>
</table>

a：二重盲検寛解期に直接組み入れられた被験者および、二重盲検活動期または非盲検活動期で臨床反応を得られた被験者より構成された。

b：二重盲検活動期で臨床反応に至らなかった被験者、または二重盲検活動期で投与 2 週時以降に中止し、治験責任（担当）医師により治験薬の効果が得られていないと判断された被験者より構成された。

c：低用量と高用量の盲検性を維持するため、低用量群には、体重区分に応じた 300 mg 錠、600 mg 錠または 1200 mg 錠のプラセボを投与した。

d：50 kg 超 90 kg 以下を除く体重区分においては、小児 UC 患者の他の 5-ASA 製剤における標準用量および過去に実施した海外の小児 UC 患者を対象とした第 I 相試験（SPD476-112 試験）の結果に基づき、低用量群では平均約 43 mg/kg、高用量群では平均約 85 mg/kg となるように用量を設定した。50 kg 超 90 kg 以下の体重区分においては、成人 UC 患者における MD-0901 の投与経験（米国の成人 UC 患者における寛解導入用量は 2.4～4.8 g/日、寛解維持用量は 2.4 g/日）に基づき用量を設定した。

2.5.4.2 試験デザインの概略

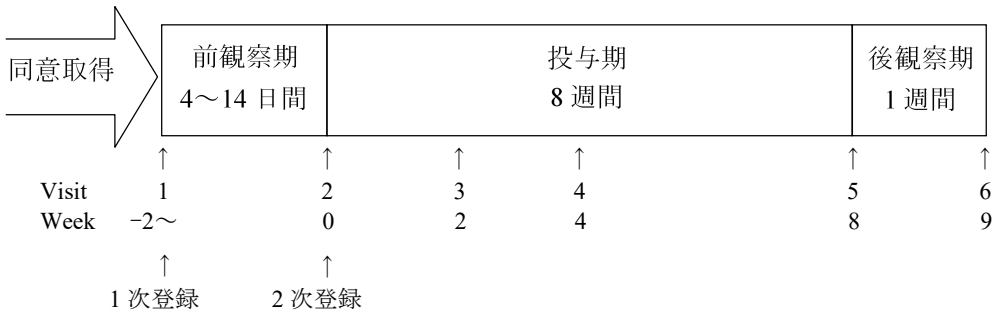
2.5.4.2.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の治験デザインの概略を図 2.5.4-1 に示した。

P21 試験は、国内で実施された多施設共同、非盲検、非対照試験であり、軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者に対する MD-0901 の有効性、安全性および薬物動態を検討した。用法・用量は、MD-0901 80 mg/kg*を 1 日 1 回、朝食後に経口投与とし、表 2.5.4-1 に示した体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従った。各被験者の体重区分は、2 次登録時の体重に基づき決定し、投与期間中を通して、治験薬の投与量、投与する製剤および錠数は変更しないこととした。投与期間は、成人 U33 試験の投与期間と揃え、8 週間とした。

*：リアルダ錠 1200mg の活動期用量（1 日 1 回 4800 mg）に基づき、成人の体重を 60 kg と仮定して体重換算した。

図 2.5.4-1 治験デザインの概略（P21 試験）



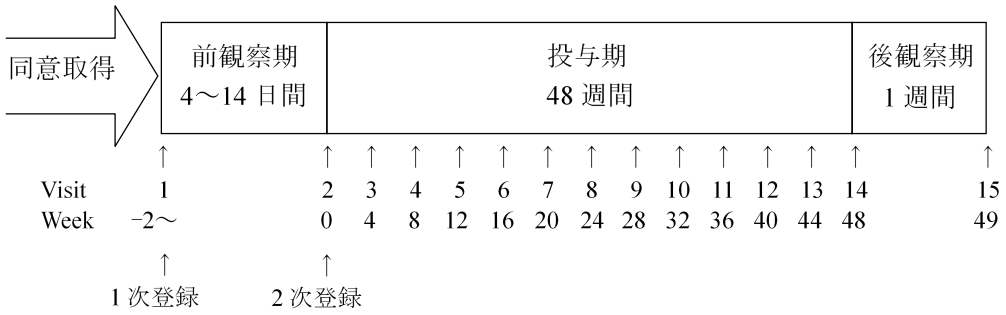
2.5.4.2.2 P22 試験（評価資料）

P22 試験の治験デザインの概略を図 2.5.4-2 に示した。

P22 試験は、国内で実施された多施設共同、非盲検、非対照試験であり、寛解期の小児 UC 患者に対する MD-0901 の有効性、安全性および薬物動態を検討した。用法・用量は、MD-0901 40 mg/kg*を 1 日 1 回、朝食後に経口投与とし、表 2.5.4-1 に示した体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従った。各被験者の体重区分は、2 次登録時の体重に基づき決定し、投与期間中を通して、治験薬の投与量、投与する製剤および錠数は変更しないこととした。投与期間は、成人 U32 試験の投与期間と揃え、48 週間とした。

*：リアルダ錠 1200mg の通常用量（1 日 1 回 2400 mg）に基づき、成人の体重を 60 kg と仮定して体重換算した。

図 2.5.4-2 治験デザインの概略（P22 試験）



2.5.4.2.3 319 試験（参考資料）

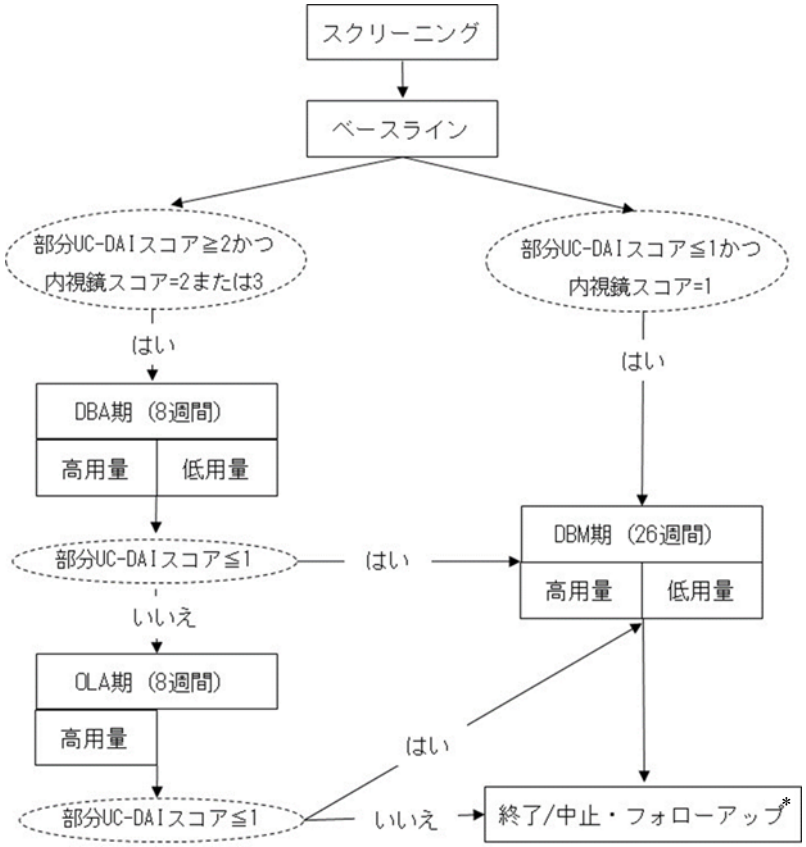
319 試験の治験デザインの概略を図 2.5.4-3 に示した。

319 試験は、海外で実施された多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験であり、軽症から中等症の活動期および寛解期の小児 UC 患者に対する MD-0901 の有効性、安全性および薬物動態を検討した。

各被験者は、ベースライン時の部分 UC-DAI スコアおよび内視鏡スコア（2.7.3.1.3.1.1 項参照）に基づき、二重盲検活動期（以下、DBA 期）または二重盲検寛解期（以下、DBM 期）に登録され、MD-0901 の低用量群または高用量群にランダムに割付けられた。DBA 期に登録された被験者において、8 週間の DBA 期で臨床反応（部分 UC-DAI スコア≦1、以下同様）が認められた場合は、26 週間の DBM 期へ移行し、再び低用量群または高用量群にランダムに割付けられた。一方、DBA 期で臨床反応が認められなかった場合、または DBA 期で投与 2 週時以降に中止し、治験責任（担当）医師により治験薬の効果が得られていないと判断された場合は、非盲検活動期（以下、OLA 期）へ移行した。8 週間の OLA 期で臨床反応が認められた場合は、26 週間の DBM 期へ移行し、再び低用量群または高用量群にランダムに割付けられた。このように、DBM 期は、直接 DBM 期に登録された被験者および、DBA 期または OLA 期から移行した被験者で構成された。なお、いずれの期に移行した被験者も治験薬最終投与後に 7 日間のフォローアップを実施した。

用法・用量は、表 2.5.4-2 に示した体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従い、DBA 期および DBM 期では MD-0901 の低用量または高用量を、OLA 期では MD-0901 の高用量を、1 日 1 回、経口投与とした。なお、低用量は P22 試験の用量と、高用量は P21 試験の用量と、それぞれ同じであった。各被験者の体重区分は、DBA 期では、ベースライン時の体重に基づき決定した。DBM 期では、直接登録された被験者についてはベースライン時の体重に基づき、DBA 期または OLA 期から移行した被験者についてはこれらの評価期の最終来院時の体重に基づき決定した。OLA 期では、DBA 期の最終来院時の体重に基づき決定した。

図 2.5.4-3　治験デザインの概略（319 試験）



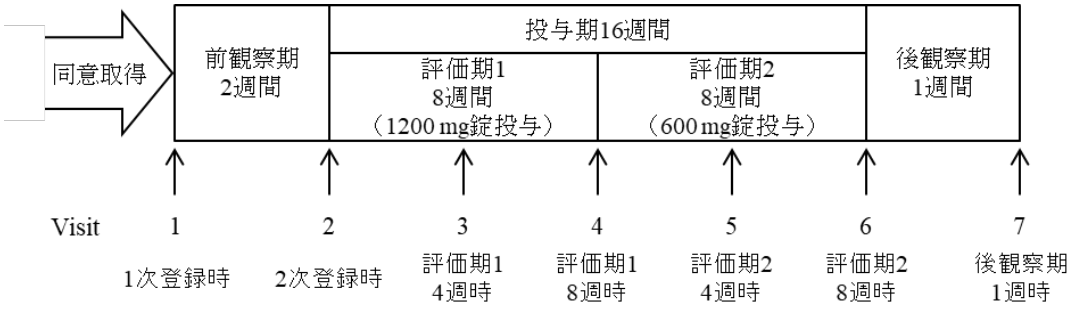
*：DBA 期中止例もフォローアップを実施した。
実線の四角は試験時期を、点線の楕円は判断基準を示した。
部分 UC-DAI スコアおよび内視鏡スコアの評価指標については 2.7.3.1.3.1.1 項参照。

2.5.4.2.4　成人切替試験（評価資料）

成人切替試験の治験デザインの概略を図 2.5.4-4 に示した。

成人切替試験は、国内で実施された多施設共同、非盲検、非対照試験であり、寛解期の 16 歳以上の UC 患者を対象とし、1200 mg 錠から 600 mg 錠への切替えにおける有効性および安全性を検討した。用法・用量は、リアルダ錠 1200mg の通常用量（1 日 1 回 2400 mg）に基づき、評価期 1 では MD-0901 1200 mg 錠を 1 回 2 錠、評価期 2 では MD-0901 600 mg 錠を 1 回 4 錠、いずれも 1 日 1 回朝食後に経口投与とした。投与期間は、評価期 1（1200 mg 錠投与）および評価期 2（600 mg 錠投与）をそれぞれ 8 週間、MD-0901 の総投与期間を 16 週間とした。

図 2.5.4-4 治験デザインの概略（成人切替試験）



2.5.4.3 小児 UC 患者における有効性

2.5.4.3.1 有効性評価方法

2.5.4.3.1.1 エンドポイントおよび評価指標

P21 試験、P22 試験および 319 試験における主要および副次エンドポイントを表 2.5.4-3、表 2.5.4-4 および表 2.5.4-5 に示した。

主要および副次エンドポイントの評価指標は、P21 試験および P22 試験では UC-DAI および PUCAI、319 試験では部分 UC-DAI、PUCAI および DUCS を用いた。各評価指標の詳細は 2.7.3.1.3.1 項に示した。

＜P21 試験および P22 試験における評価指標の設定根拠＞

- 主要な評価指標

MD-0901 の国内外の臨床試験および他の経口 5-ASA 製剤の臨床試験において UC-DAI が評価指標として用いられている。小児 UC 患者の症状は成人と同様に下血、下痢、腹痛、発熱などが主であり（2.5.1.2.1 項参照）、UC-DAI を構成する排便回数、血便、S 状結腸の粘膜所見および医師による全般的評価（PGA）は、小児においても成人と同様に評価可能と考えた。FDA、EMA、Health Canada および PMDA の 4 極からなる i-IBD Working Group によると、小児においても粘膜所見は薬効評価に重要な所見であり、主要または副次エンドポイントに組み込むべきとされている [1)]。UC-DAI を評価指標とすることで、臨床症状のみのエンドポイントだけでなく粘膜所見を含むエンドポイントを設定することが可能である。以上より、P21 試験および P22 試験の有効性の主要な評価指標として UC-DAI を用いた。

- 副次的な評価指標

小児 UC においては、PUCAI も疾患活動指数として用いられている。PUCAI は UC-DAI と異なり非侵襲的な項目から構成され、心身への負担の大きい大腸内視鏡検査による粘膜所見の確認を省略可能であることから、小児 UC の活動性の評価に広く用いられている [2)]。難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班が作成した「小児潰瘍性大腸炎治療指針」[3)]（以下、小児 UC 治療指針）では PUCAI が治療方針の決定の際の指標として示されており、小児 UC における中期治療目標は「PUCAI スコアが 10 未満」と定義されている。また、PUCAI は粘膜所見の評価を含まないものの、血便および排便回数の評価を含むことから、主要評価指標を支持するものと考えられる。実際に、319 試験および他の経口 5-ASA 製剤の小児 UC 患者

を対象とした臨床試験[4)]において、PUCAI は主要または副次評価指標として用いられている。以上より、P21 試験および P22 試験の有効性の副次的な評価指標として PUCAI を用いた。

表 2.5.4-3 エンドポイント（P21 試験）

評価指標	主要/副次	エンドポイント	
UC-DAI スコア[a]	主要	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
	副次	スコア変化量	（投与期終了時の UC-DAI スコア）－（投与期開始時の UC-DAI スコア）
		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
		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
		UC-DAI を構成する各評価項目のスコアの変化量	（投与期終了時の各評価項目のスコア）－（投与期開始時の各評価項目のスコア）
PUCAI スコア[b]	副次	寛解	投与期終了時の PUCAI スコアが 10 未満
		部分寛解	投与期終了時の PUCAI スコアが 10 以上、かつ投与期終了時の PUCAI スコアが投与期開始時から 20 以上改善

a：「排便回数」、「血便」、「S 状結腸の粘膜所見（内視鏡所見）」および「医師による全般的評価（PGA）」の 4 つの評価項目から構成される。
b：「腹痛」、「血便」、「便性」、「24 時間での排便回数」、「夜間排便」および「活動レベル」の 6 つの評価項目から構成される。

表 2.5.4-4 エンドポイント（P22 試験）

評価指標	主要/副次	エンドポイント	
UC-DAI スコア[a]	主要	血便の非発現	投与期のいずれの来院時にも血便スコアが 1 未満
	副次	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
		スコア変化量	（投与期終了時の UC-DAI スコア）－（投与期開始時の UC-DAI スコア）
		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 を構成する各評価項目のスコアの変化量	（投与期終了時の各評価項目のスコア）－（投与期開始時の各評価項目のスコア）
PUCAI スコア[b]	副次	寛解	投与期終了時の PUCAI スコアが 10 未満

a：「排便回数」、「血便」、「S 状結腸の粘膜所見（内視鏡所見）」および「医師による全般的評価（PGA）」の 4 つの評価項目から構成される。
b：「腹痛」、「血便」、「便性」、「24 時間での排便回数」、「夜間排便」および「活動レベル」の 6 つの評価項目から構成される。

表 2.5.4-5 エンドポイント（319 試験）

評価指標	主要/副次	エンドポイント	
UC-DAI スコア [a]	主要	臨床反応（DBA 期および DBM 期）[b]	DBA 期では投与 8 週時、DBM 期では投与 26 週時の部分 UC-DAI スコア 1 以下（血便スコア 0、排便回数スコア 1 以下、PGA スコア 0）
	副次	臨床および内視鏡的反応（DBA 期および DBM 期）	DBA 期では投与 8 週時、DBM 期では投与 26 週時の UC-DAI スコア 2 以下（血便スコア 0、排便回数スコア 1 以下、PGA スコア 0、内視鏡スコア 1 以下）、かつ内視鏡スコアがベースライン時 [e] より 1 以上低下
PUCAI スコア [c]	副次	改善（DBA 期）	投与 8 週時の PUCAI スコアがベースライン時から 20 以上改善
		寛解（DBM 期）	投与 26 週時の PUCAI スコアが 10 未満
DUCS スコア [d]	副次	スコア変化量（DBA 期および DBM 期）	（DBA 期では投与 8 週時、DBM 期では投与 26 週時の DUCS スコア）－（ベースライン時 [e] の DUCS スコア）

a：「排便回数」、「血便」、「粘膜所見（内視鏡所見）」および「医師による全般的評価（PGA）」の 4 つの評価項目から構成される。
b：感度分析として、2 通りの modified 臨床反応（DBA 期では投与 8 週時、DBM 期では投与 26 週時：①部分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0 および排便回数スコア 1 以下、または②部分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0、排便回数スコア 0 および PGA スコア 0）の解析、投与完了例での解析および LOCF 解析を実施した（2.5.4.3.1.3.3 項参照）。
c：「腹痛」、「血便」、「便性」、「24 時間での排便回数」、「夜間排便」および「活動レベル」の 6 つの評価項目から構成される。
d：「腹痛」、「血便」、「便性」、「排便回数」、「夜間排便」、「疲労感」および「便意切迫感」の 7 つの評価項目から構成される。
e：DBM 期では、直接登録された被験者についてはベースライン時、DBA 期または OLA 期から移行した被験者についてはこれらの評価期の最終来院時とする。

2.5.4.3.1.2 解析対象集団

P21 試験および P22 試験では、有効性の主要解析対象集団は、いずれも FAS とした。また、FAS により得られた結果と PPS により得られた結果を比較することにより、感度分析を行った。

319 試験では、有効性の評価に安全性解析対象集団を用いた。

P21 試験および P22 試験における FAS および PPS の定義ならびに 319 試験における安全性解析対象集団の定義は 2.7.3.1.3.2 項に示した。

2.5.4.3.1.3 統計手法

本 2.5.4.3.1.3 項では、P21 試験、P22 試験および 319 試験における主要エンドポイントの統計手法について示した。副次エンドポイントの統計手法および欠測値の取り扱いについては 2.7.3.1.3.3 項の下層の各項に示した。

2.5.4.3.1.3.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の主要エンドポイントでは、投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解（血便スコアが 0、かつ排便回数スコアが 0）について、達成した被験者の割合（臨床的寛解率）およびその両側 95%信頼区間を算出した。投与期終了時のスコアは投与期 8 週時または

中止時のスコアを用いた。臨床的寛解率の両側 95%信頼区間の下限値が閾値 10%を上回った場合、MD-0901 は活動期の小児潰瘍性大腸炎に対して有効であると判断した。

＜閾値の設定根拠＞

プラセボにおける臨床的寛解率は、以下を踏まえ、投与 8 週時（または中止時）で 10%程度と推定されたため、P21 試験の有効性評価に用いる閾値を 10%と設定した。

- MD-0901 の軽症から中等症の活動期 UC 患者を対象とした海外臨床試験のうち、プラセボ対照試験（SPD476-301 試験、SPD476-302 試験）におけるプラセボ群の投与 8 週時（または中止時）の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率は 18.8%および 22.1%であった（初回申請時資料 2.7.6 項参照）。
- アサコール錠の国内試験 [5] におけるプラセボ群の投与 8 週時（または中止時）の UC-DAI スコアに基づく寛解率（UC-DAI スコアが 2 以下、かつ血便スコアが 0 の被験者の割合）は 9.4%であった。
- 活動期の UC 患者を対象とした臨床試験におけるプラセボ反応率を調査した海外の報告 [6] によると、38 件のプラセボ対照比較試験の結果から、プラセボの寛解導入率は約 10%とされている。

2.5.4.3.1.3.2 P22 試験（評価資料）

P22 試験の主要エンドポイントでは、UC-DAI スコアに基づく血便の非発現（投与期のいずれの来院時にも血便スコアが 1 未満）について、達成した被験者の割合（UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率）およびその両側 95%信頼区間を算出した。UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率の両側 95%信頼区間の下限値が閾値 50%を上回った場合、MD-0901 は寛解期の小児潰瘍性大腸炎に対して有効であると判断した。

＜閾値の設定根拠＞

海外の寛解期 UC を対象としたプラセボ対照比較試験の 6 試験 [7) -11)] において、プラセボにおける投与 6 ヵ月または 12 ヵ月の寛解維持率が 38～59%、再燃率が 49%であったことから、プラセボにおける UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率は投与 48 週時（または中止時）で 50%程度と推定されたため、P22 試験の有効性評価に用いる閾値を 50%と設定した。

2.5.4.3.1.3.3 319 試験（参考資料）

319 試験は正式な仮説検定を行わない推定研究であり、各体重区分における低用量群および高用量群の臨床反応の推定を目的とした。低用量群と高用量群の群間差を検出するための十分な検出力はなく、p 値は記述統計としてのみ示した。

319 試験の主要エンドポイントについて、DBA 期では、投与 8 週時に部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応（表 2.5.4-5 参照）が認められた被験者の割合を算出し、カイ二乗検定（連続修正あり）を用いて投与群間を比較した。臨床反応率の投与群間差およびその両側

95%信頼区間、関連する p 値を示し、投与群間のオッズ比およびその両側 95%信頼区間を示した。感度分析として、2 通りの modified 臨床反応（①部分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0 および排便回数スコア 1 以下、または②部分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0、排便回数スコア 0 および PGA スコア 0）の解析、投与完了例での解析および LOCF 解析を実施した。

DBM 期では、投与 26 週時に部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応が認められた被験者の割合を算出し、DBM 期に組み入れる前の反応状態（DBA 期 8 週時で臨床反応が認められた被験者、OLA 期 8 週時で臨床反応が認められた被験者、直接 DBM 期に組み入れられた被験者）で層別化した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定を用いて投与群間で比較した。臨床反応率の投与群間の差およびその両側 95%信頼区間、関連する p 値を示し、投与群間のオッズ比およびその両側 95%信頼区間を示した。感度分析として、2 通りの modified 臨床反応（①部分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0 および排便回数スコア 1 以下、または②部分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0、排便回数スコア 0 および PGA スコア 0）の解析、投与完了例での解析および LOCF 解析を実施した。

2.5.4.3.2 試験結果の要約

本 2.5.4.3.2 項では、各試験で定めた複数のエンドポイントのうち、P21 試験および P22 試験では 2.5.4.3.3 項において選択した主要および副次エンドポイントの結果を、319 試験では主要エンドポイントの結果を示した。その他のエンドポイントの結果については、2.7.3.2 項の下層の各項に示した。

なお、P21 試験および P22 試験における主要エンドポイントに対する部分集団解析の結果は 2.7.3.3.2 項に示した。少数例の検討ではあるものの、早期中止例により評価困難であった一部の集団を除き、各部分集団の結果は、MD-0901 の有効性を否定するような成績ではないと考えた。

2.5.4.3.2.1 P21 試験（評価資料）

2 次登録例は 27 例であり、全例に治験薬が投与された。投与期の完了例は 19 例であった。投与期中止例は 8 例であり、中止理由の内訳は、「選択・除外基準」からの逸脱が 1 例（2 次登録前 4 週以内の副腎皮質ホルモン剤の使用事後的発覚）、「原疾患が悪化し、治験責任（分担）医師が治験を中止すべきであると判断した場合」が 2 例、「有害事象」が 3 例（薬物不耐性 2 例、ヘルパンギーナ 1 例）および「その他」が 2 例（効果不十分 1 例、治験薬服薬困難 1 例）であった。

なお、[redacted]相談[redacted]における PMDA の助言（2.5.1.4[redacted] 項参照）を踏まえ、P21 試験では、各体重区分に偏りなく被験者が組み入れられるよう、体重区分ごとに目標被験者数を設定した。結果として、一部の体重区分では 2 次登録例が目標被験者数に達しなかったが、いずれの体重区分にも被験者が組み入れられた（詳細は 2.7.6.4 項参照、FAS における体重区分の分布は後述した）。

FAS は 27 例であり、2 次登録例の全例であった。PPS は 20 例であった。PPS 除外例は 7 例であり、除外理由の内訳は、「選択基準逸脱/除外基準抵触」が 1 例、「治験薬投与日数が 18 日未満」が 7 例、「投与期開始時から投与期終了時までの服薬率が 75%未満」が 2 例であった（重複あり）。

FAS における人口統計学的および他の基準値の特性は 2.7.3.2.1 項の表 2.7.3-8、表 2.7.3-9 および表 2.7.3-10 に示した。また、PPS における人口統計学的および他の基準値の特性は 2.7.3.7 項の付表 2.7.3-1、付表 2.7.3-2 および付表 2.7.3-3 に示した。

FAS において、男女の割合は男性が 33.3%（9/27 例）、女性が 66.7%（18/27 例）であった。被験者の年齢（平均値 ± 標準偏差）は 12.4 ± 2.3 歳であった。10 歳以下は 14.8%（4/27 例）、11 歳以上 17 歳未満は 85.2%（23/27 例）であった。被験者の体重（平均値 ± 標準偏差）は 42.81 ± 11.71 kg であり、18 kg 以上 23 kg 以下が 7.4%（2/27 例）、23 kg 超 35 kg 以下が 7.4%（2/27 例）、35 kg 超 50 kg 以下が 66.7%（18/27 例）、50 kg 超 90 kg 以下が 18.5%（5/27 例）であった。被験者の人種は ASIAN が 100%（27/27 例）であった。病変範囲による分類は直腸炎型が 18.5%（5/27 例）、左側大腸炎型が 33.3%（9/27 例）、全大腸炎型が 48.1%（13/27 例）、右側大腸炎型が 0%（0/27 例）、区域性大腸炎型が 0%（0/27 例）であった。UC-DAI スコアのベースライン値（平均値 ± 標準偏差）は 5.1 ± 1.7 であった。PUCAI スコアのベースライン値（平均値 ± 標準偏差）は 26.94 ± 12.90 であった。

FAS と PPS の人口統計学的および他の基準値の特性に特筆すべき違いは認められなかった。

2.5.4.3.2.1.1 主要エンドポイント

2.5.4.3.2.1.1.1 投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解

投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解は、「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」と定義した。

FAS および PPS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率をそれぞれ表 2.5.4-6 および表 2.5.4-7 に示した。

FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率［両側 95%信頼区間］は 25.9%［11.1%, 46.3%］（7/27 例）であった。両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値（10%）を上回ったことから、MD-0901 は活動期の小児潰瘍性大腸炎に対して有効であると判断した。

PPS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率［両側 95%信頼区間］は 35.0%［15.4%, 59.2%］（7/20 例）であった。FAS と同様に、両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値（10%）を上回った。

表 2.5.4-6 投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率（FAS）（P21 試験）

評価時期	例数	臨床的寛解[a]例数	臨床的寛解率(%)	両側95%信頼区間	
				下限	上限
8週(LOCF)[b]	27	7	25.9	11.1	46.3

a：血便スコア(UC-DAI)が0、かつ排便回数スコア(UC-DAI)が0
b：投与期終了時（投与期8週時または中止時）
Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-1 を改変

表 2.5.4-7 投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率（PPS）（P21 試験）

評価時期	例数	臨床的寛解[a]例数	臨床的寛解率(%)	両側95%信頼区間	
				下限	上限
8週(LOCF)[b]	20	7	35.0	15.4	59.2

a：血便スコア(UC-DAI)が0、かつ排便回数スコア(UC-DAI)が0
b：投与期終了時（投与期8週時または中止時）
Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-2 を改変

2.5.4.3.2.1.2 副次エンドポイント

2.5.4.3.2.1.2.1 投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量

FAS における UC-DAI スコアおよび変化量の要約統計量を表 2.5.4-8 に示した。

FAS における投与期開始時および投与期終了時の UC-DAI スコアの測定値（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 5.1 ± 1.7 および 2.4 ± 2.2 であった。投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は−2.2 ± 2.0 であった。

表 2.5.4-8 UC-DAI スコアおよび変化量（FAS）（P21 試験）

UC-DAIスコア	評価時期	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	
								下限	上限
測定値	開始時	27	5.1	1.7	3	5.0	8	4.5	5.8
	8週(LOCF)[a]	17	2.4	2.2	0	2.0	7	1.3	3.5
変化量	8週(LOCF)[a]	17	-2.2	2.0	-6	-2.0	2	-3.2	-1.2

a：投与期終了時（投与期8週時または中止時）
Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-3 を改変

2.5.4.3.2.1.2.2 投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解

投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解は、「投与期終了時の S 状結腸内視鏡スコアが 0」と定義した。

FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解率を表 2.5.4-9 に示した。

FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解率は 25.9%（7/27 例）であった。

なお、FAS 27 例中 10 例は、投与期終了時の大腸内視鏡検査が未実施であり、S 状結腸内視鏡スコアが欠測であった（2.7.3.2.1.2.2 項参照）ため「非内視鏡的寛解」として集計した。

表 2.5.4-9 投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解率（FAS）（P21 試験）

評価時期	例数	内視鏡的寛解[a]例数	内視鏡的寛解率(%)	両側95%信頼区間	
				下限	上限
8週(LOCF)[b]	27	7	25.9	11.1	46.3

a：S状結腸内視鏡スコア(UC-DAI)が0
b：投与期終了時（投与期8週時または中止時）
Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-5 を改変

2.5.4.3.2.1.2.3 投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解

投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解は、「投与期終了時の PUCAI スコアが 10 未満」と定義した。

FAS における投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解率を表 2.5.4-10 に示した。

FAS における投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解率は 40.7%（11/27 例）であった。

表 2.5.4-10 投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解率（FAS）（P21 試験）

評価時期	例数	寛解[a]例数	寛解率(%)	両側95%信頼区間	
				下限	上限
8週(LOCF)[b]	27	11	40.7	22.4	61.2

a：PUCAIスコアが10未満
b：投与期終了時（投与期8週時または中止時）
Source：資料番号 5.3.5.2.1 表 11.4-12 を改変

2.5.4.3.2.2 P22 試験（評価資料）

2 次登録例は 23 例であり、全例に治験薬が投与された。投与期の完了例は 16 例であった。投与期中止例は 7 例であり、中止理由は「原疾患が悪化し、治験責任（分担）医師が治験を中止すべきであると判断した場合」が 5 例、「有害事象」が 1 例（脳出血および脳ヘルニア）および「被験者都合」が 1 例であった。

なお、[redacted]相談[redacted]における PMDA の助言（2.5.1.4[redacted] 項参照）を踏まえ、P22 試験では、各体重区分に偏りなく被験者が組み入れられるよう、体重区分ごとに目標被験者数を設定した。結果として、一部の体重区分では 2 次登

録例が目標被験者数に達さず、18 kg 以上 23 kg 以下の体重区分では 2 次登録例がいなかった（詳細は 2.7.6.5 項参照、FAS における体重区分の分布は後述した）。

FAS は 23 例であり、2 次登録例の全例であった。PPS は 20 例であった。PPS 除外例は 3 例であり、除外理由はいずれも「禁止する治療法の使用」であった。

FAS における人口統計学的および他の基準値の特性は 2.7.3.2.2 項の表 2.7.3-20、表 2.7.3-21 および表 2.7.3-22 に示した。また、PPS における人口統計学的および他の基準値の特性は 2.7.3.7 項の付表 2.7.3-4、付表 2.7.3-5 および付表 2.7.3-6 に示した。

FAS において、男女の割合は男性が 43.5%（10/23 例）、女性が 56.5%（13/23 例）であった。被験者の年齢（平均値 ± 標準偏差）は 12.7 ± 3.1 歳であり、10 歳以下が 26.1%（6/23 例）、11 歳以上 17 歳未満が 73.9%（17/23 例）であった。被験者の体重（平均値 ± 標準偏差）は 46.18 ± 13.19 kg であり、18 kg 以上 23 kg 以下が 0%（0/23 例）、23 kg 超 35 kg 以下が 21.7%（5/23 例）、35 kg 超 50 kg 以下が 21.7%（5/23 例）、50 kg 超 90 kg 以下が 56.5%（13/23 例）であった。被験者の人種は ASIAN が 91.3%（21/23 例）、MULTIPLE が 8.7%（2/23 例）であった。直近の活動期の病変範囲による分類は直腸炎型が 4.3%（1/23 例）、左側大腸炎型が 21.7%（5/23 例）、全大腸炎型が 69.6%（16/23 例）、右側大腸炎型が 4.3%（1/23 例）、区域性大腸炎型が 0%（0/23 例）であった。現在の寛解期維持期間（平均値 ± 標準偏差）は 2.08 ± 1.83 年で、24 ヵ月未満が 52.2%（12/23 例）、24 ヵ月以上が 47.8%（11/23 例）であった。UC-DAI スコアのベースライン値（平均値 ± 標準偏差）は 1.0 ± 0.9 であった。PUCAI スコアのベースライン値（平均値 ± 標準偏差）は 1.09 ± 2.11 であった。

FAS と PPS の人口統計学的および他の基準値の特性に特筆すべき違いは認められなかった。

2.5.4.3.2.2.1 主要エンドポイント

2.5.4.3.2.2.1.1 UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率

UC-DAI スコアに基づく血便の非発現は、「投与期のいずれの来院時にも血便スコアが 1 未満」と定義した。

FAS および PPS における UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率を表 2.5.4-11 および表 2.5.4-12 に示した。

FAS における UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率［両側 95%信頼区間］は 73.9%［51.6%, 89.8%］（17/23 例）であった。両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値（50%）を上回ったことから、MD-0901 は寛解期の小児潰瘍性大腸炎に対して有効であると判断した。

PPS における UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率［両側 95%信頼区間］は 80.0%［56.3%, 94.3%］（16/20 例）であった。FAS と同様に、両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値（50%）を上回った。

表 2.5.4-11 UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率（FAS）（P22 試験）

例数	血便の非発現[a]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間	
			下限	上限
23	17	73.9	51.6	89.8

a：投与期におけるすべての評価において血便スコア(UC-DAI)が0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-1

表 2.5.4-12 UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率（PPS）（P22 試験）

例数	血便の非発現[a]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間	
			下限	上限
20	16	80.0	56.3	94.3

a：投与期におけるすべての評価において血便スコア(UC-DAI)が0

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-2

2.5.4.3.2.2.2 副次エンドポイント

2.5.4.3.2.2.2.1 投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解

投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解は、「投与期終了時の PUCAI スコアが 10 未満」と定義した。

FAS における投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解率を表 2.5.4-13 に示した。

FAS における投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解率は 78.3%（18/23 例）であった。

表 2.5.4-13 投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解率（FAS）（P22 試験）

評価時期	例数	寛解[a]例数	寛解率(%)	両側95%信頼区間	
				下限	上限
48週(LOCF)[b]	23	18	78.3	56.3	92.5

a：PUCAIスコアが10未満

b：投与期終了時（投与期48週時または中止時）

Source：資料番号 5.3.5.2.2 表 11.4-13 を改変

2.5.4.3.2.3 319 試験（参考資料）

2.5.4.3.1.3.3 項に前述したとおり、319 試験は正式な仮説検定を行わない推定研究であり、各体重区分における低用量群および高用量群の臨床反応の推定を目的とした。低用量群と高用量群の群間差を検出するための十分な検出力はなく、p 値は記述統計としてのみ示した。

また、2.5.4.3.1.2 項に前述したとおり、319 試験では、安全性解析対象集団を用いて有効性を評価した。本 2.5.4.3.2.3 項における有効性の結果は、いずれも安全性解析対象集団における結果を示した。

2.5.4.3.2.3.1 DBA 期

DBA 期の目標被験者数は割付け例として 80 例であったが、症例登録が困難であったことから、FDA と合意の上、53 例とした。

安全性解析対象集団における DBA 期の被験者の内訳を表 2.5.4-14 に示した。

表 2.5.4-14 被験者の内訳（319 試験 DBA 期）

解析対象：DBA 期安全性解析対象集団

	低用量群 （27 例） 例数（%）	高用量群 （26 例） 例数（%）	合計 （53 例） 例数（%）
DBA 期を完了した被験者	19（70.4）	22（84.6）	41（77.4）
DBA 期を完了しなかった被験者	8（29.6）	4（15.4）	12（22.6）
DBA 期の中止理由			
効果不十分	5（18.5）	0	5（9.4）
有害事象	1（3.7）	0	1（1.9）

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 11 を改変

安全性解析対象集団における人口統計学的および他の基準値の特性は 2.7.3.7 項の付表 2.7.3-7、付表 2.7.3-8 および付表 2.7.3-9 に示した。

安全性解析対象集団において、男性の割合は、低用量群および高用量群で、それぞれ 59.3%（16/27 例）および 69.2%（18/26 例）、女性の割合は、それぞれ 40.7%（11/27 例）および 30.8%で（8/26 例）あった。年齢（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 13.6 ± 2.17 歳および 14.4 ± 2.30 歳であった。体重（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 52.8 ± 12.92 kg および 52.6 ± 13.09 kg であり、18 kg 以上 23 kg 以下がいずれも 0%、23 kg 超 35 kg 以下が、それぞれ 14.8%（4/27 例）および 11.5%（3/26 例）、35 kg 超 50 kg 以下が、それぞれ 25.9%（7/27 例）および 26.9%（7/26 例）、50 kg 超 90 kg 以下が、それぞれ 59.3%（16/27 例）および 61.5%（16/26 例）であった。内視鏡スコアを中央判定としたときのベースライン時の UC-DAI スコア（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 5.6 ± 1.68 および 6.0 ± 1.91 であった。ベースライン時の PUCAI スコア（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 35.6 ± 14.16 および 31.9 ± 14.08 であった。

2.5.4.3.2.3.1.1 主要エンドポイント

2.5.4.3.2.3.1.1.1 投与 8 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応

投与 8 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応は、「投与 8 週時の部分 UC-DAI スコアが 1 以下（血便スコア 0、排便回数スコア 1 以下、PGA スコア 0）」と定義した。

投与 8 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応率を表 2.5.4-15 に示した。

投与 8 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 37.0%（10/27 例）および 65.4%（17/26 例）であった。群間差（高用量群−低用量群）［両側 95%信頼区間］は 28.3%［2.5%, 54.2%］であり、低用量群に比し高用量群で高値であ

った（カイ 2 乗検定（連続修正あり）、p=0.074）。また、低用量群に対する高用量群のオッズ比［両側 95%信頼区間］は 3.21［1.04, 9.88］であった。

DBA 期の主要エンドポイントに対する感度分析として、2 通りの modified 臨床反応（①部分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0 および排便回数スコア 1 以下、または②部分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0、排便回数スコア 0 および PGA スコア 0）の解析、投与完了例での解析および LOCF 解析を実施した結果、低用量群と高用量群の臨床反応率の群間差は、主要エンドポイントの結果と大きく異ならなかった（2.7.6.3.2.2.1.1 項参照）。

表 2.5.4-15 投与 8 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応率（319 試験 DBA 期）

解析対象：DBA 期安全性解析対象集団

	低用量群 （27 例）	高用量群 （26 例）
部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応例（%）	10（37.0）	17（65.4）
臨床反応率の群間差（高用量群－低用量群）（%） 両側 95%信頼区間（%）	28.3 2.5, 54.2	
臨床反応率のオッズ比（高用量群/低用量群） 両側 95%信頼区間	3.21 1.04, 9.88	
p 値（カイ二乗検定［連続修正あり］）	0.074	

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 17 を改変

2.5.4.3.2.3.2 DBM 期

安全性解析対象集団における DBM 期の被験者の内訳を表 2.5.4-16 に示した。

表 2.5.4-16 被験者の内訳（319 試験 DBM 期）

解析対象：DBM 期安全性解析対象集団

	低用量群 （42 例） 例数（%）	高用量群 （45 例） 例数（%）	合計 （87 例） 例数（%）
DBM 期を完了した被験者	32（76.2）	34（75.6）	66（75.9）
DBM 期を中止した被験者	10（23.8）	11（24.4）	21（24.1）
DBM 期の中止理由			
効果不十分	6（14.3）	7（15.6）	13（14.9）
有害事象	3（7.1）	2（4.4）	5（5.7）
その他の理由	1（2.4）	1（2.2）	2（2.3）
理由不明	0	1（2.2）	1（1.1）

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 13 を改変

安全性解析対象集団における人口統計学的および他の基準値の特性は 2.7.3.7 項の付表 2.7.3-14、付表 2.7.3-15 および付表 2.7.3-16 に示した。

安全性解析対象集団において、男性の割合は、低用量群および高用量群で、それぞれ 45.2%（19/42 例）および 44.4%（20/45 例）、女性の割合は、それぞれ 54.8%（23/42 例）および 55.6%（25/45 例）であった。年齢（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 14.3 ± 2.17 歳および 14.2 ± 2.88 歳であった。体重（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 54.4 ± 11.94 kg および

53.7 ± 14.82 kg であり、18 kg 以上 23 kg 以下が、それぞれ 2.4%（1/42 例）および 4.4%（2/45 例）、23 kg 超 35 kg 以下が、それぞれ 4.8%（2/42 例）および 4.4%（2/45 例）、35 kg 超 50 kg 以下が、それぞれ 26.2%（11/42 例）および 28.9%（13/45 例）、50 kg 超 90 kg 以下が、それぞれ 66.7%（28/42 例）および 62.2%（28/45 例）であった。内視鏡スコアを中央判定としたときのベースライン時の UC-DAI スコア（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 0.6 ± 0.65 および 0.6 ± 0.60 であった。ベースライン時の PUCAI スコア（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 1.3 ± 3.32 および 2.8 ± 4.95 であった。

2.5.4.3.2.3.2.1 主要エンドポイント

2.5.4.3.2.3.2.1.1 投与 26 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応

投与 26 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応は、「投与 26 週時の部分 UC-DAI スコアが 1 以下（血便スコア 0、排便回数スコア 1 以下、PGA スコア 0）」と定義した。

投与 26 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応率を表 2.5.4-17 に示した。

投与 26 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 54.8%（23/42 例）および 53.3%（24/45 例）であった。群間差（高用量群−低用量群）［両側 95%信頼区間］は−1.4%［−22.4%, 19.5%］であり、臨床反応率は低用量群と高用量群で同程度であった（CMH 検定、p=0.981）。

DBM 期の主要エンドポイントに対する感度分析として、2 通りの modified 臨床反応（①部分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0 および排便回数スコア 1 以下、または②部分 UC-DAI スコア 1 以下かつ血便スコア 0、排便回数スコア 0 および PGA スコア 0）の解析、投与完了例での解析および LOCF 解析を実施した結果、低用量群と高用量群の臨床反応率の群間差は、主要エンドポイントの結果と大きく異ならなかった（2.7.6.3.2.2.1.2 項参照）。

表 2.5.4-17 投与 26 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応率（319 試験 DBM 期）

解析対象：DBM 期安全性解析対象集団

	低用量群 （42 例）	高用量群 （45 例）
部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応例（%）	23（54.8）	24（53.3）
臨床反応率の群間差（高用量群－低用量群）（%） 両側 95%信頼区間（%）	-1.4 -22.4, 19.5	
臨床反応率のオッズ比（高用量群/低用量群） 両側 95%信頼区間	0.99 0.42, 2.34	
p 値（CMH 検定）	0.981	

Source：資料番号 5.3.5.1.1 Table 20 を改変

2.5.4.3.3 成人を対象とした臨床試験成績との比較

本 2.5.4.3.3 項では、小児 UC 患者および成人 UC 患者に対する MD-0901 の有効性の類似性について検討した。

小児 UC の病態は成人 UC の病態と大きく異ならず（2.5.1.2.1 項参照）、治療法も、小児 UC と成人 UC で同様である（2.5.1.2.2 項参照）。一方、小児 UC では進行が早く、直腸炎型が全大腸炎型に進展しやすいなど、成人 UC に比して病変範囲の拡大、重症化が見られやすいとされており（2.5.1.2.1 項参照）、小児 UC における治療方針は、臨床的評価（病型・病期・重症度など）や小児用の活動性指標（PUCAI）等に基づき決定される（2.5.1.2.2 項参照）。これらの背景を踏まえ、本 2.5.4.3.3 項では、活動期は成人 U33 試験（MD-0901 4.8 g/日群）および P21 試験、寛解期は成人 U32 試験（MD-0901 2.4 g/日群）および P22 試験について、小児 UC 患者および成人 UC 患者に対する MD-0901 の有効性の類似性を確認した。

本 2.5.4.3.3 項では、各試験で定めた複数のエンドポイントのうち、表 2.5.4-18 に示したエンドポイントの結果を示した。

活動期については、成人 U33 試験または P21 試験のいずれかで主要エンドポイントに設定したエンドポイントの他、UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解の結果を示した。また、P21 試験では、PUCAI スコアに基づく寛解の結果も示した。UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解については、FDA、EMA、Health Canada および PMDA の 4 極からなる i-IBD Working Group によると、小児においても粘膜所見は薬効評価に重要な所見であり、主要または副次エンドポイントに組み込むべきとされていること [1)]、UC 治療指針および小児 UC 治療指針のいずれにおいても内視鏡的寛解が治療目標に設定されていること [3), 12)] から、臨床的に意義のあるエンドポイントとして選択した。また、PUCAI スコアに基づく寛解については、小児 UC 治療指針において PUCAI が治療方針の決定の際の指標であり、小児 UC における中期治療目標の臨床的寛解が「PUCAI が 10 未満」と定義されていること [3)] から、小児において臨床的に意義のあるエンドポイントとして選択した。

寛解期については、成人 U32 試験および P22 試験の主要エンドポイントの他、前述と同様の理由で、P22 試験では、PUCAI スコアに基づく寛解の結果も示した。

表 2.5.4-18　評価対象エンドポイント

活動期	成人 U33 試験	＜主要エンドポイント＞ ・投与期終了時の UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量 ＜副次エンドポイント＞ ・投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解 ・投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解
	P21 試験	＜主要エンドポイント＞ ・投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解 ＜副次エンドポイント＞ ・投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解 ・投与期終了時の UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量 ・投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解
寛解期	成人 U32 試験	＜主要エンドポイント＞ ・UC-DAI スコアに基づく血便の非発現
	P22 試験	＜主要エンドポイント＞ ・UC-DAI スコアに基づく血便の非発現 ＜副次エンドポイント＞ ・投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解

2.5.4.3.3.1　活動期

2.5.4.3.3.1.1　成人 U33 試験（初回申請時資料 2.7.6.18 項参照）

成人 U33 試験は、国内の軽症から中等症の活動期の UC 患者（16 歳以上）を対象とした多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験であった。用法・用量は、MD-0901 4.8 g/日またはアサコール錠 3.6 g/日となるようダブルダミー法にてプラセボおよび各剤を組み合わせ 1 日 3 回毎食後に経口投与とし、投与期間は 8 週間であった。有効性の解析の主要な目的は、投与期終了時の UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量について、アサコール錠 3.6 g/日投与に対する MD-0901 4.8 g/日投与の非劣性を検証することであった。主要な解析対象集団は PPS とし、PPS は 267 例（MD-0901 4.8 g/日群 136 例、アサコール錠 3.6 g/日群 131 例）であった。PPS における人口統計学的および他の基準値の特性は 2.7.3.7 項の付表 2.7.3-21、付表 2.7.3-22 および付表 2.7.3-23 に示した。

（1） 主要エンドポイント

PPS*における投与期終了時の UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、MD-0901 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。投与期開始時の UC-DAI スコアで調整した共分散分析の結果、両群間の平均値の差（MD-0901 4.8 g/日群－アサコール錠 3.6 g/日群）［両側 95%信頼区間］は−0.7［−1.3, −0.1］であり、群間差の両側 95%信頼区間の上限値が治験実施計画書で規定した非劣性限界値（1.1）を下回ったため、アサコール錠 3.6 g/日投与に対する MD-0901 4.8 g/日投与の非劣性が検証された。また、治験実施計画書の規定に従い、非劣性が検証された場合の優越性の確認を FAS を対象として実施したところ、FAS*における投与期終了時の UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、MD-0901 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。投与期開始時の UC-DAI スコアで調整した共分散分析の結果、両群間の平均値の差（MD-0901 4.8 g/日群－アサコール錠 3.6 g/日群）［両側 95%信頼区

間］は−0.8［−1.4, −0.2］であったため、アサコール錠 3.6 g/日投与に対する MD-0901 4.8 g/日投与の優越性も確認された。

*：各解析対象集団のうち UC-DAI スコアが算出された被験者を対象とした。

（2） 副次エンドポイント

PPS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率は、MD-0901 4.8 g/日群で 41.2%（56/136 例）、アサコール錠 3.6 g/日群で 30.5%（40/131 例）であり、両群間の差（MD-0901 4.8 g/日群－アサコール錠 3.6 g/日群）［両側 95%信頼区間］は 10.6%［−0.8%, 22.1%］であった。

PPS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解率は、MD-0901 4.8 g/日群で 19.1%（26/136 例）、アサコール錠 3.6 g/日群で 13.7%（18/131 例）であり、両群間の差（MD-0901 4.8 g/日群－アサコール錠 3.6 g/日群）［両側 95%信頼区間］は 5.4%［−3.5%, 14.2%］であった。

以上、成人 U33 試験では、投与期終了時の UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量について、アサコール錠 3.6 g/日投与に対する MD-0901 4.8 g/日投与の非劣性が検証され、優越性も確認された。副次エンドポイントの結果は、主要エンドポイントの結果を支持するものであった。これより、国内の軽症から中等症の活動期の UC 患者に対し、MD-0901 の臨床的に意義のある有効性が確認された。

2.5.4.3.3.1.2 P21 試験（2.5.4.3.2.1 項参照）

P21 試験は、国内の軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照試験であり、用法・用量は MD-0901 80 mg/kg（成人 U33 試験の用量を体重 60 kg で換算した値）を 1 日 1 回朝食後に経口投与とし、投与期間は成人 U33 試験と揃え 8 週間とした。主要な解析対象集団は、[redacted]相談[redacted]における PMDA からの助言（2.5.1.4[redacted] 項参照）を踏まえ、FAS として実施した。FAS は 27 例であった。FAS における人口統計学的および他の基準値の特性は 2.7.3.2.1 項の表 2.7.3-8、表 2.7.3-9 および表 2.7.3-10 に示した。なお、PPS における人口統計学的および他の基準値の特性は 2.7.3.7 項の付表 2.7.3-1、付表 2.7.3-2 および付表 2.7.3-3 に示した。PPS において、P21 試験では成人 U33 試験に比し、病型については初回発作型の割合、病変範囲については全大腸炎型の割合が高値であった（初回発作型：P21 試験で 55.0%［11/20 例］、成人 U33 試験の MD-0901 4.8 g/日群で 19.1%［26/136 例］、全大腸炎型：P21 試験で 40.0%［8/20 例］、成人 U33 試験の MD-0901 4.8 g/日群で 15.4%［21/136 例］）。

（1） 主要エンドポイント

FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率［両側 95%信頼区間］は 25.9%［11.1%, 46.3%］（7/27 例）であり、両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で

規定した閾値（10%）を上回った。なお、成人 U33 試験と同様に解析対象集団を PPS とした場合の投与期終了時の臨床的寛解率［両側 95%信頼区間］は 35.0%［15.4%, 59.2%］（7/20 例）であった。

（2） 副次エンドポイント

FAS における投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解率［両側 95%信頼区間］は 40.7%［22.4%, 61.2%］（11/27 例）であった。海外の軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者を対象としたランダム化比較試験において、5-ASA 製剤による PUCAI スコアに基づく寛解率は、投与後 4 週から 9 週で 30～46.3%と報告されている[4), 13), 14)]。P21 試験の PUCAI スコアに基づく寛解率（40.7%）は、これらの他の 5-ASA 製剤の報告値と同程度であった。

FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、−2.2 ± 2.0 であった。なお、成人 U33 試験と同様に解析対象集団を PPS とした場合の投与期終了時の UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量（平均値 ± 標準偏差）も −2.2 ± 2.0 であった（2.7.6.4.2.2.2.1.1 項参照）。

FAS における投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解率［両側 95%信頼区間］は 25.9%［11.1%, 46.3%］（7/27 例）であった。なお、成人 U33 試験と同様に解析対象集団を PPS とした場合の投与期終了時の内視鏡的寛解率［両側 95%信頼区間］は 35.0%［15.4%, 59.2%］（7/20 例）であった（2.7.6.4.2.2.2.1.3 項参照）。

以上、P21 試験では、投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率について、両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値を上回った。また、小児で標準的に用いられている評価指標である PUCAI スコアに基づく寛解率は、他の 5-ASA 製剤の臨床試験における報告値と同程度であった。薬効評価に重要な所見である粘膜所見に基づく内視鏡的寛解率についても、主要エンドポイントを支持する結果であった。これより、国内の軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者に対し、MD-0901 の臨床的に意義のある有効性が確認された。

2.5.4.3.3.1.3 成人 U33 試験および P21 試験のまとめ

成人 U33 試験（MD-0901 4.8 g/日群）および P21 試験の有効性の主要な解析対象集団（成人 U33 試験では PPS、P21 試験では FAS）において、投与期終了時の UC-DAI スコアの投与期開始時からの変化量（平均値）はそれぞれ−2.6 および−2.2、投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率はそれぞれ 41.2%および 25.9%、投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく内視鏡的寛解率はそれぞれ 19.1%および 25.9%であった。

P21 試験において、投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率の両側 95%信頼区間の下限値は、成人 UC 患者対象試験におけるプラセボの臨床的寛解率に基づき治験実施計画書で規定した閾値（10%、2.5.4.3.1.3.1 項参照）を上回り、本臨床的寛解率には臨床的に意義があると考えられた。なお、成人 U33 試験と同様に PPS を解析対象集団とした場合の臨

床的寛解率は 35.0%であった。また、小児で標準的に用いられている評価指標である PUCAI スコアに基づく寛解率は、他の 5-ASA 製剤の臨床試験における報告値と同程度であった。薬効評価に重要な所見である粘膜所見に基づく内視鏡的寛解率についても、主要エンドポイントを支持する結果であった。

以上より、成人 UC 患者と同様に、国内の軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者に対し、MD-0901 の臨床的に意義のある有効性が確認された。

2.5.4.3.3.2 寛解期

2.5.4.3.3.2.1 成人 U32 試験（初回申請時資料 2.7.6.17 項参照）

成人 U32 試験は、国内の寛解期の UC 患者（16 歳以上）を対象とした多施設共同、ランダム化、二重盲検、実薬対照、並行群間比較試験であった。用法・用量は、MD-0901 2.4 g/日またはメサラジン 2.25 g/日となるようダブルダミー法にてプラセボおよび各剤を組み合わせ 1 日 3 回毎食後に経口投与とし、投与期間は 48 週間であった。有効性の解析の主要な目的は、UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率について、メサラジン 2.25 g/日投与に対する MD-0901 2.4 g/日投与の非劣性を検証することであった。主要な解析対象集団は PPS とし、PPS は 199 例（MD-0901 2.4 g/日群 99 例、メサラジン 2.25 g/日群 100 例）であった。PPS における人口統計学的および他の基準値の特性は 2.7.3.7 項の付表 2.7.3-24、付表 2.7.3-25 および付表 2.7.3-26 に示した。

（1） 主要エンドポイント

PPS における UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率は、MD-0901 2.4 g/日群で 84.8%（84/99 例）、メサラジン 2.25 g/日群で 78.0%（78/100 例）であった。両群間の差（MD-0901 2.4 g/日群－メサラジン 2.25 g/日群）［両側 95%信頼区間］は 6.8%［−3.9%, 17.6%］であり、群間差の両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した非劣性限界値（−10%）を上回ったため、メサラジン 2.25 g/日投与に対する MD-0901 2.4 g/日投与の非劣性が検証された。

以上、成人 U32 試験では、UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率について、メサラジン 2.25 g/日投与に対する MD-0901 2.4 g/日投与の非劣性が検証され、国内の寛解期の UC 患者に対し、MD-0901 の臨床的に意義のある有効性が確認された。

2.5.4.3.3.2.2 P22 試験（2.5.4.3.2.2 項参照）

P22 試験は、国内の寛解期の小児 UC 患者を対象とした多施設共同、非盲検、非対照試験であり、用法・用量は MD-0901 40 mg/kg（成人 U32 試験の用量を体重 60 kg で換算した値）を 1 日 1 回朝食後に経口投与とし、投与期間は成人 U32 試験と揃え 48 週間とした。主要な解析対象集団は、[redacted]相談[redacted]における PMDA からの助言（2.5.1.4[redacted] 項参照）を踏まえ、FAS として実施した。FAS は 23 例であった。FAS におけ

る人口統計学的および他の基準値の特性は 2.7.3.2.2 項の表 2.7.3-20、表 2.7.3-21 および表 2.7.3-22 に示した。なお、PPS における人口統計学的および他の基準値の特性は 2.7.3.7 項の付表 2.7.3-4、付表 2.7.3-5 および付表 2.7.3-6 に示した。PPS において、P22 試験では成人 U32 試験に比し、病型については初回発作型の割合、病変範囲については全大腸炎型の割合が高値であった（初回発作型：P22 試験で 65.0%［13/20 例］、成人 U32 試験の MD-0901 2.4 g/日群で 18.2%［18/99 例］、全大腸炎型：P22 試験で 65.0%［13/20 例］、成人 U32 試験の MD-0901 2.4 g/日群で 16.2%［16/99 例］）。

（1） 主要エンドポイント

FAS における UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率［両側 95%信頼区間］は 73.9%［51.6%, 89.8%］（17/23 例）であり、両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値（50%）を上回った。なお、成人 U32 試験と同様に解析対象集団を PPS とした場合の UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率［両側 95%信頼区間］は 80.0%［56.3%, 94.3%］（16/20 例）であった。

（2） 副次エンドポイント

FAS における投与期終了時の PUCAI スコアに基づく寛解率［両側 95%信頼区間］は 78.3%［56.3%, 92.5%］（18/23 例）であった。海外の前向き小児 IBD レジストリ研究（非介入観察研究）[15] 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 に基づく寛解率は 45%と報告されている。本観察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 試験の PUCAI スコアに基づく寛解率（78.3%）は、前述の報告値より高値であった。

以上、P22 試験では、UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率について、両側 95%信頼区間の下限値が治験実施計画書で規定した閾値を上回った。また、小児で標準的に用いられている評価指標である PUCAI スコアに基づく寛解率は、5-ASA 製剤の非介入観察研究における報告値より高値であった。これより、国内の寛解期の小児 UC 患者に対し、MD-0901 の臨床的に意義のある有効性が確認された。

2.5.4.3.3.2.3 成人 U32 試験および P22 試験のまとめ

成人 U32 試験（MD-0901 2.4 g/日群）および P22 試験の有効性の主要な解析対象集団（成人 U32 試験では PPS、P22 試験では FAS）において、UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率は、それぞれ 84.8%および 73.9%であった。

P22 試験において、UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率の両側 95%信頼区間の下限値は、成人 UC 患者対象試験におけるプラセボの血便の非発現率に基づき治験実施計画書で規定した閾値（50%、2.5.4.3.1.3.2 項参照）を上回り、本血便の非発現率には臨床的に意義があると考えられた。なお、成人 U32 試験と同様に PPS を解析対象集団とした場合の血便の非発

現率は 80.0%であった。また、小児で標準的に用いられている評価指標である PUCAI スコアに基づく寛解率は、5-ASA 製剤の非介入観察研究における報告値より高値であった。

以上より、成人 UC 患者と同様に、国内の寛解期の小児 UC 患者に対し、MD-0901 の臨床的に意義のある有効性が確認された。

2.5.4.3.4 効果の持続、耐薬性

P22 試験において、投与期間 48 週間における UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率［両側 95%信頼区間］は 73.9%［51.6%, 89.8%］（17/23 例）であり、治験実施計画書で規定した有効性の判断基準を満たした（2.5.4.3.2.2.1.1 項参照）。また、副次エンドポイントである PUCAI スコアに基づく寛解率は、78.3%（18/23 例）であった（2.5.4.3.2.2.2.1 項参照）。UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率は投与期間に応じて徐々に低下したものの、一定の期間を超えることで血便の発現が大幅に増加する傾向は認められなかった（2.7.3.2.2.2.1 項参照）。

2.5.4.4 1200 mg 錠から 600 mg 錠への切替えにおける有効性

本 2.5.4.4 項では、成人切替試験の結果を要約した。成人切替試験の有効性評価方法や結果の詳細は 2.7.6.6 項参照とした。

成人切替試験では、部分 UC-DAI スコア、すなわち UC-DAI スコアを構成する 4 つの評価項目（「排便回数」、「血便」、「S 状結腸の粘膜所見」および「医師による全般的評価（PGA）」）のうち、「S 状結腸の粘膜所見」を除く 3 つの項目について評価した。成人切替試験の目的である MD-0901 1200 mg 錠と MD-0901 600 mg 錠の有効性の治療学的同等性については、治験実施計画書において、「評価期 1 と評価期 2 の血便の非発現率の差が ± 12%以内の場合、両製剤の有効性は同等と判断する」ことを規定した。

有効性の解析対象集団は 23 例であり、治験薬投与例の全例であった。

評価期 1 および評価期 2 における部分 UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率を表 2.5.4-19 に示した。

部分 UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率は、評価期 1 および評価期 2 ともに 100%（23/23 例）であった。評価期 1 と評価期 2 の血便の非発現率の差は 0%であり、治験実施計画書で規定した基準（部分 UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率の差が ± 12%以内）を満たしたことから、寛解期の 16 歳以上の UC 患者を対象に、1200 mg 錠を 1 日 1 回 2 錠投与したときの有効性と 600 mg を 1 日 1 回 4 錠投与したときの有効性は同等と判断した。

表 2.5.4-19 血便の非発現率（成人切替試験）

評価時期	例数	血便の非発現[a]例数	血便の非発現率(%)	両側95%信頼区間		血便の非発現率の群間差[b](%)	両側95%信頼区間	
				下限	上限		下限	上限
評価期1	23	23	100.0	85.2	100.0	0.0	-	-
評価期2	23	23	100.0	85.2	100.0			

評価期1の解析対象は評価期1におけるFAS、評価期2の解析対象は評価期2におけるFASのうち評価期1における血便非発現例

a：該当期のいずれの来院時にも血便スコアが1未満

b：評価期2 - 評価期1

Source：資料番号 5.3.5.2.3 表 11.4-1

部分 UC-DAI スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、評価期 1 および評価期 2 で、それぞれ 0.1 ± 0.5 および−0.2 ± 0.4 であった。部分 UC-DAI スコアを構成する排便回数スコアの変化量（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 0.1 ± 0.5 および−0.2 ± 0.4 であり、血便スコアおよび PGA スコアは、全被験者のいずれの評価時点（各期の開始時、4 週時、8 週時および終了時）においても 0 であった。

2.5.4.5 有効性の結論

小児 UC 患者における MD-0901 の有効性について、国内の軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者を対象とした第 II/III 相試験（P21 試験）および国内の寛解期の小児 UC 患者を対象とした第 II/III 相試験（P22 試験）の成績に基づき評価した。また、海外の軽症から中等症の活動期および寛解期の小児 UC 患者を対象とした第 III 相試験（319 試験）を参考資料とした。

P21 試験において、国内の軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者を対象に、MD-0901 を 1 日 1 回朝食後に 80 mg/kg（リアルダ錠 1200mg の活動期用量［1 日 1 回 4800 mg］に基づき成人の体重を 60 kg と仮定して体重換算）、8 週間経口投与した結果、主要エンドポイントである投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率［両側 95%信頼区間］は 25.9%［11.1%, 46.3%］であった。本臨床的寛解率の両側 95%信頼区間の下限値は、成人 UC 患者対象試験におけるプラセボの臨床的寛解率に基づき治験実施計画書で規定した閾値（10%）を上回った。また、小児で標準的に用いられている評価指標である PUCAI スコアに基づく寛解率（40.7%）は、他の 5-ASA 製剤の臨床試験における報告値（30～46.3%）と同程度であった。薬効評価に重要な所見である粘膜所見に基づく内視鏡的寛解率（25.9%）についても、主要エンドポイントを支持する結果であった。

P22 試験において、国内の寛解期の小児 UC 患者を対象に、MD-0901 を 1 日 1 回朝食後に 40 mg/kg（リアルダ錠 1200mg の通常用量［1 日 1 回 2400 mg］に基づき成人の体重を 60 kg

と仮定して体重換算)、48 週間経口投与した結果、主要エンドポイントである UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率［両側 95%信頼区間］は 73.9%［51.6%, 89.8%］であった。本血便の非発現率の両側 95%信頼区間の下限値は、成人 UC 患者対象試験におけるプラセボの血便の非発現率に基づき治験実施計画書で規定した閾値（50%）を上回った。また、小児で標準的に用いられている評価指標である PUCAI スコアに基づく寛解率（78.3%）は、5-ASA 製剤の非介入観察研究における治療 1 年時点での報告値（45%）より高値であった。

活動期の UC 患者に対する MD-0901 の有効性については、国内の軽症から中等症の活動期の UC 患者を対象とした成人 U33 試験において、アサコール錠 3.6 g/日投与に対する MD-0901 4.8 g/日投与の非劣性が検証され、優越性についても確認されている。また、寛解期の UC 患者に対する MD-0901 の有効性については、国内の寛解期の UC 患者を対象とした成人 U32 試験において、メサラジン 2.25 g/日投与に対する MD-0901 2.4 g/日投与の非劣性が検証されている。前述の P21 試験および P22 試験の結果より、活動期においても寛解期においても、成人 UC 患者と同様に、小児 UC 患者に対し、MD-0901 の臨床的に意義のある有効性が確認された。

なお、319 試験のデザインは、P21 試験または P22 試験のデザインと大きく異なり、また、エンドポイントも異なるため、小児 UC 患者を対象とした国内外の臨床試験成績の比較は困難であった。319 試験では、DBA 期において、主要エンドポイントである投与 8 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応率は、低用量群に比し高用量群で高値であり、DBM 期において、主要エンドポイントである投与 26 週時の部分 UC-DAI スコアに基づく臨床反応率は、低用量群と高用量群で同程度であった。

1200 mg 錠と 600 mg 錠の互換使用については、国内の寛解期の UC 患者を対象として 1200 mg 錠から 600 mg 錠への切替えにおける有効性および安全性を検討した第 III 相試験（成人切替試験）の成績に基づき、有効性上の特段の問題はないと考えた。

2.5.4.6 参考文献

1）Sun H, Vesely R, Taminiau J, Szitanyi P, Papadopoulos EJ, Isaac M, et al. Steps toward harmonization for clinical development of medicines in pediatric ulcerative colitis-a global scientific discussion, part 1: efficacy endpoints and disease outcome assessments. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014 Jun;58(6):679-83.

＜資料番号 5.4.2.4.1＞

2）余田篤. 8 小児. NPO 法人 日本炎症性腸疾患協会（CCFJ）編. 潰瘍性大腸炎の診療ガイド. 東京: 文光堂; 2021. p. 72-80.

＜資料番号 5.4.2.4.2＞

3）小児潰瘍性大腸炎治療指針（2024 年 3 月改訂）．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. 厚生労働省; 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. 2024. p. 25-31.

＜資料番号 5.4.2.4.3＞

4）Winter HS, Krzeski P, Heyman MB, Ibarguen-Secchia E, Iwanczak B, Kaczmarski M, et al. High- and low-dose oral delayed-release mesalamine in children with mild-to-moderately active ulcerative colitis. J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014 Dec;59(6):767-72.

＜資料番号 5.4.2.4.4＞

5）独立行政法人医薬品医療機器総合機構．アサコール錠 400mg　審査報告書．平成 21 年 8 月 20 日．

＜添付せず＞

6）Ilnyckyj A, Shanahan F, Anton PA, Cheang M, Bernstein CN. Quantification of the placebo response in ulcerative colitis. Gastroenterology. 1997 Jun;112(6):1854-8.

＜資料番号 5.4.2.4.5＞

7）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 Feb;40(2):296-304.

＜資料番号 5.4.2.4.6＞

8）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 Mar;13(3):373-9.

＜資料番号 5.4.2.4.7＞

9）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 Jan;124(2):204-11.

＜資料番号 5.4.2.4.8＞

10）Hawkey CJ, Dube LM, Rountree LV, Linnen PJ, Lancaster JF. A trial of zileuton versus mesalazine or placebo in the maintenance of remission of ulcerative colitis. The European Zileuton Study Group For Ulcerative Colitis. Gastroenterology. 1997 Mar;112(3):718-24.

＜資料番号 5.4.2.4.9＞

11）Apriso™ （mesalamine）extended-release capsules 米国添付文書（Salix 社, 2008 年 10 月改訂）

＜資料番号 5.4.2.4.10＞

12）潰瘍性大腸炎治療指針（2024 年 3 月改訂）．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. 厚生労働省; 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. 2024. p.9-19.

＜資料番号 5.4.2.4.11＞

13）Romano C, Famiani A, Comito D, Rossi P, Raffa V, Fries W. Oral beclomethasone dipropionate in pediatric active ulcerative colitis: a comparison trial with mesalazine. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2010 Apr;50(4):385-9.

＜資料番号 5.4.2.4.12＞

14）Turner D, Yerushalmi B, Kori M, Broide E, Mozer-Glassberg Y, Shaoul R, et al. Once-Versus Twice-daily Mesalazine to Induce Remission in Paediatric Ulcerative Colitis: A Randomised Controlled Trial. J Crohns Colitis. 2017 May 1;11(5):527-33.

＜資料番号 5.4.2.4.13＞

15）Nuti F, Tringali G, Miele E, Martinelli M, Martelossi S, Zuin G, et al. Aminosalicylates and pediatric UC:Use and efficacy at one year from diagnosis, results from the pediatric IBD Italian Registry. Digest Liver Dis 2015;47S: e262.

＜資料番号 5.4.2.4.14＞

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

安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5.5-1 および表 2.5.5-2 に示した。

MD-0901 の小児の潰瘍性大腸炎（以下、UC）に対する安全性は、国内の軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者を対象とした第 II/III 相試験（試験番号 MD090111P21、以下、P21 試験）および国内の寛解期の小児 UC 患者を対象とした第 II/III 相試験（試験番号 MD090111P22、以下、P22 試験）の成績に基づき評価した。また、海外の小児 UC 患者を対象とした第 III 相試験（試験番号 SPD476-319、以下、319 試験）を参考資料とした。

小児と成人の安全性の比較については、P21 試験および P22 試験の成績を、国内の軽症から中等症の活動期の UC 患者を対象とした第 III 相試験（試験番号 MD090111U33、以下、成人 U33 試験）および国内の寛解期の UC 患者を対象とした第 III 相試験（試験番号 MD090111U32、以下、成人 U32 試験）の成績とそれぞれ比較した。なお、成人 U33 試験および成人 U32 試験は、MD-0901 の初回の製造販売承認申請時に提出済みであることから、本申請の臨床データパッケージには含めなかった。

既承認の 1200 mg 錠と剤形追加となる 600 mg 錠の安全性の治療学的同等性は、国内の寛解期の UC 患者を対象とし、1200 mg 錠から 600 mg 錠への切替えにおける有効性および安全性を検討した第 III 相試験（試験番号 MD090111U21、以下、成人切替試験）の成績に基づき評価した。

本 2.5.5 項では、P21 試験、P22 試験および 319 試験の成績に基づく小児 UC 患者における安全性については 2.5.5.2 項、成人切替試験の成績に基づく 1200 mg 錠から 600 mg 錠への切替えにおける安全性については 2.5.5.3 項に示した。また、これらに基づく安全性の結論を 2.5.5.4 項に示した。なお、小児 UC 患者を対象とした臨床試験の安全性評価方法は 2.7.4.1.1.2 項、成人切替試験の安全性評価方法は 2.7.6.6 項に示した。

表 2.5.5-1 安全性評価に用いた臨床試験の一覧（評価資料）

<table>
<tr><th>試験名
（国内／海外）
資料番号
資料区分</th><th>開発の
フェーズ</th><th>治験デザイン</th><th>対象</th><th>用法・用量
投与期間</th><th>安全性解析対象例数</th></tr>
<tr><td>P21 試験
（国内）
5.3.5.2.1
評価資料</td><td>第 II/III 相</td><td>多施設共同、非盲検、非対照試験</td><td>軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者
（17 歳未満）</td><td>MD-0901 80 mg/kg[a] を 1 日 1 回、朝食後に 8 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。
<table><tr><th>体重区分</th><th>投与量</th><th>製剤および錠数</th></tr><tr><td>18 kg 以上
23 kg 以下</td><td>1800
mg/日</td><td>300 mg 錠を 6 錠</td></tr><tr><td>23 kg 超
35 kg 以下</td><td>2400
mg/日</td><td>600 mg 錠を 4 錠</td></tr><tr><td>35 kg 超
50 kg 以下</td><td>3600
mg/日</td><td>600 mg 錠を 6 錠</td></tr><tr><td>50 kg 超
90 kg 以下</td><td>4800
mg/日</td><td>1200 mg 錠を 4 錠</td></tr></table></td><td>27 例</td></tr>
<tr><td>P22 試験
（国内）
5.3.5.2.2
評価資料</td><td>第 II/III 相</td><td>多施設共同、非盲検、非対照試験</td><td>寛解期の小児 UC 患者
（17 歳未満）</td><td>MD-0901 40 mg/kg[b] を 1 日 1 回、朝食後に 48 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。
<table><tr><th>体重区分</th><th>投与量</th><th>製剤および錠数</th></tr><tr><td>18 kg 以上
23 kg 以下</td><td>900
mg/日</td><td>300 mg 錠を 3 錠</td></tr><tr><td>23 kg 超
35 kg 以下</td><td>1200
mg/日</td><td>600 mg 錠を 2 錠</td></tr><tr><td>35 kg 超
50 kg 以下</td><td>1800
mg/日</td><td>600 mg 錠を 3 錠</td></tr><tr><td>50 kg 超
90 kg 以下</td><td>2400
mg/日</td><td>1200 mg 錠を 2 錠</td></tr></table></td><td>23 例</td></tr>
<tr><td>成人切替試験
（国内）
5.3.5.2.3
評価資料</td><td>第 III 相</td><td>多施設共同、非盲検、非対照試験</td><td>寛解期の UC 患者
（16 歳以上）</td><td>【評価期 1】
MD-0901 1200 mg 錠を 1 回 2 錠、1 日 1 回、朝食後に 8 週間経口投与。
【評価期 2】
MD-0901 600 mg 錠を 1 回 4 錠、1 日 1 回、朝食後に 8 週間経口投与。</td><td>【評価期 1】23 例
【評価期 2】23 例</td></tr>
</table>

a：リアルダ錠 1200mg の活動期用量（1 日 1 回 4800 mg）に基づき、成人の体重を 60 kg と仮定して体重換算した。

b：リアルダ錠 1200mg の通常用量（1 日 1 回 2400 mg）に基づき、成人の体重を 60 kg と仮定して体重換算した。

表 2.5.5-2 安全性評価に用いた臨床試験の一覧（参考資料）

<table>
<tr><th>試験名
（国内／海外）
資料番号
資料区分</th><th>開発の
フェーズ</th><th>治験デザイン</th><th>対象</th><th>用法・用量
投与期間</th><th>安全性解析対象例数</th></tr>
<tr><td>319 試験
（海外）
5.3.5.1.1
参考資料</td><td>第 III 相</td><td>多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験</td><td>軽症から中等症の活動期および寛解期の小児 UC 患者
（5-17 歳）</td><td>【二重盲検活動期】
MD-0901 の低用量または高用量を 1 日 1 回､8 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。

【二重盲検寛解期 [a]】
MD-0901 の低用量または高用量を 1 日 1 回、26 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。

【非盲検活動期 [b]】
MD-0901 の高用量を 1 日 1 回、8 週間経口投与。1 日あたりの投与量として、下表の体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従う。

＜低用量群 [c,d]＞
<table>
<tr><th>体重区分</th><th>投与量</th><th>製剤および錠数</th></tr>
<tr><td>18 kg 以上
23 kg 以下</td><td>900
mg/日</td><td>300 mg 錠を 1 錠
＋600 mg 錠を 1 錠</td></tr>
<tr><td>23 kg 超
35 kg 以下</td><td>1200
mg/日</td><td>600 mg 錠を 2 錠</td></tr>
<tr><td>35 kg 超
50 kg 以下</td><td>1800
mg/日</td><td>600 mg 錠を 3 錠</td></tr>
<tr><td>50 kg 超
90 kg 以下</td><td>2400
mg/日</td><td>1200 mg 錠を 2 錠</td></tr>
</table>
＜高用量群 [d]＞
<table>
<tr><th>体重区分</th><th>投与量</th><th>製剤および錠数</th></tr>
<tr><td>18 kg 以上
23 kg 以下</td><td>1800
mg/日</td><td>300 mg 錠を 2 錠
＋600 mg 錠を 2 錠</td></tr>
<tr><td>23 kg 超
35 kg 以下</td><td>2400
mg/日</td><td>600 mg 錠を 4 錠</td></tr>
<tr><td>35 kg 超
50 kg 以下</td><td>3600
mg/日</td><td>600 mg 錠を 6 錠</td></tr>
<tr><td>50 kg 超
90 kg 以下</td><td>4800
mg/日</td><td>1200 mg 錠を 4 錠</td></tr>
</table></td><td>【二重盲検活動期】
低用量群：27 例
高用量群：26 例
計 53 例

【二重盲検寛解期】
低用量群：42 例
高用量群：45 例
計 87 例

【非盲検活動期】
高用量群：18 例</td></tr>
</table>

a：二重盲検寛解期に直接組み入れられた被験者および、二重盲検活動期または非盲検活動期で臨床反応を得られた被験者より構成された。

b：二重盲検活動期で臨床反応に至らなかった被験者、または二重盲検活動期で投与 2 週時以降に中止し、治験責任（担当）医師により治験薬の効果が得られていないと判断された被験者より構成された。

c：低用量と高用量の盲検性を維持するため、低用量群には、体重区分に応じた 300 mg 錠、600 mg 錠または 1200 mg 錠のプラセボを投与した。

d：50 kg 超 90 kg 以下を除く体重区分においては、小児 UC 患者の他の 5-ASA 製剤における標準用量および過去に実施した海外の小児 UC 患者を対象とした第 I 相試験（SPD476-112 試験）の結果に基づき、低用量群では平均約 43 mg/kg、高用量群では平均約 85 mg/kg となるように用量を設定した。50 kg 超 90 kg 以下の体重区分においては、成人 UC 患者における MD-0901 の投与経験（米国の成人 UC 患者における寛解導入用量は 2.4～4.8 g/日、寛解維持用量は 2.4 g/日）に基づき用量を設定した。

2.5.5.1.1 安全性評価に用いた臨床試験のデザイン

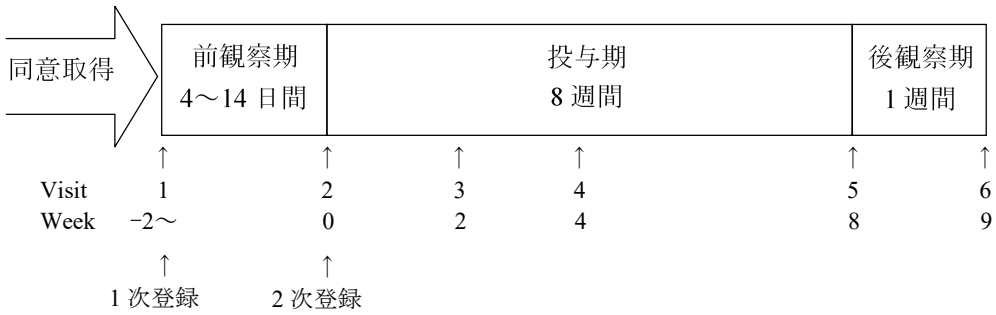
2.5.5.1.1.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の治験デザインの概略を図 2.5.5-1 に示した。

P21 試験は、国内で実施された多施設共同、非盲検、非対照試験であり、軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者に対する MD-0901 の有効性、安全性および薬物動態を検討した。用法・用量は、MD-0901 80 mg/kg*を 1 日 1 回、朝食後に経口投与とし、表 2.5.5-1 に示した体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従った。各被験者の体重区分は、2 次登録時の体重に基づき決定し、投与期間中を通して、治験薬の投与量、投与する製剤および錠数は変更しないこととした。投与期間は、成人 U33 試験の投与期間と揃え、8 週間とした。

*：リアルダ錠 1200mg の活動期用量（1 日 1 回 4800 mg）に基づき、成人の体重を 60 kg と仮定して体重換算した。

図 2.5.5-1 治験デザインの概略（P21 試験）



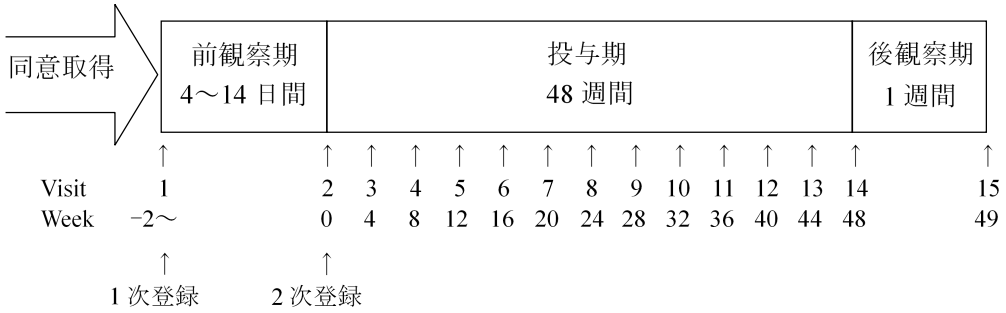
2.5.5.1.1.2 P22 試験（評価資料）

P22 試験の治験デザインの概略を図 2.5.5-2 に示した。

P22 試験は、国内で実施された多施設共同、非盲検、非対照試験であり、寛解期の小児 UC 患者に対する MD-0901 の有効性、安全性および薬物動態を検討した。用法・用量は、MD-0901 40 mg/kg*を 1 日 1 回、朝食後に経口投与とし、表 2.5.5-1 に示した体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従った。各被験者の体重区分は、2 次登録時の体重に基づき決定し、投与期間中を通して、治験薬の投与量、投与する製剤および錠数は変更しないこととした。投与期間は、成人 U32 試験の投与期間と揃え、48 週間とした。

*：リアルダ錠 1200mg の通常用量（1 日 1 回 2400 mg）に基づき、成人の体重を 60 kg と仮定して体重換算した。

図 2.5.5-2 治験デザインの概略（P22 試験）



2.5.5.1.1.3 319 試験（参考資料）

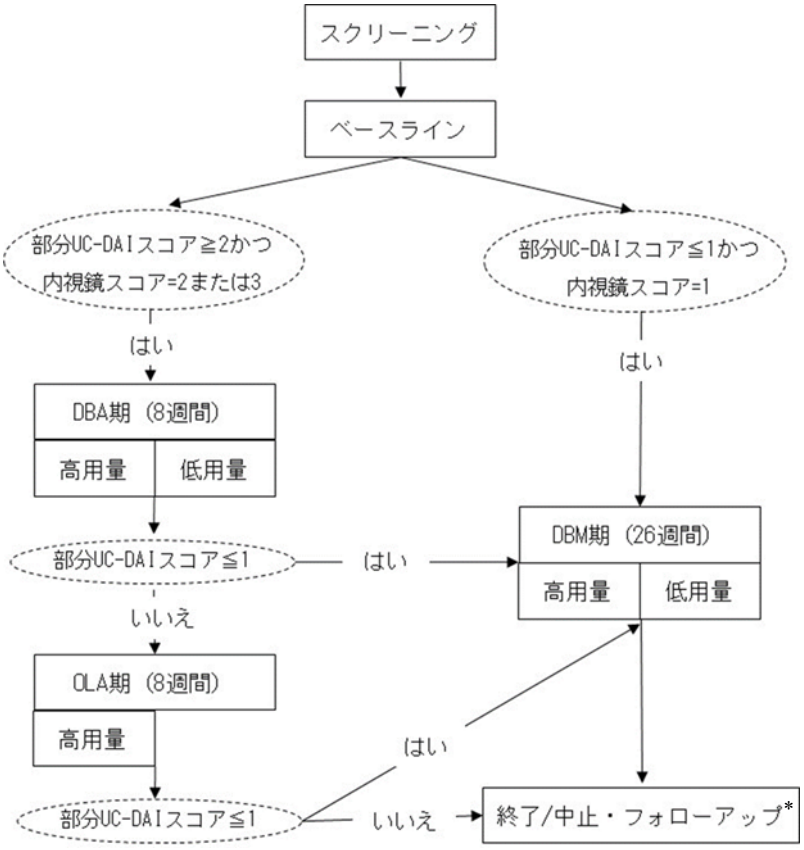
319 試験の治験デザインの概略を図 2.5.5-3 に示した。

319 試験は、海外で実施された多施設共同、ランダム化、二重盲検、並行群間比較試験であり、軽症から中等症の活動期および寛解期の小児 UC 患者に対する MD-0901 の有効性、安全性および薬物動態を検討した。

各被験者は、ベースライン時の部分 UC-DAI スコアおよび内視鏡スコア（有効性の評価指標については 2.7.3.1.3.1.1 項参照）に基づき、二重盲検活動期（以下、DBA 期）または二重盲検寛解期（以下、DBM 期）に登録され、MD-0901 の低用量群または高用量群にランダムに割付けられた。DBA 期に登録された被験者において、8 週間の DBA 期で臨床反応（部分 UC-DAI スコア≦1、以下同様）が認められた場合は、26 週間の DBM 期へ移行し、再び低用量群または高用量群にランダムに割付けられた。一方、DBA 期で臨床反応が認められなかった場合、または DBA 期で投与 2 週時以降に中止し、治験責任（担当）医師により治験薬の効果が得られていないと判断された場合は、MD-0901 の高用量を 8 週間経口投与する非盲検活動期（以下、OLA 期）へ移行した。8 週間の OLA 期で臨床反応が認められた場合は、26 週間の DBM 期へ移行し、再び低用量群または高用量群にランダムに割付けられた。このように、DBM 期は、直接 DBM 期に登録された被験者および、DBA 期または OLA 期から移行した被験者で構成された。なお、いずれの期に移行した被験者も治験薬最終投与後に 7 日間のフォローアップを実施した。

用法・用量は、表 2.5.5-2 に示した体重区分ごとの投与量、投与する製剤および錠数に従い、DBA 期および DBM 期では MD-0901 の低用量または高用量を、OLA 期では MD-0901 の高用量を、1 日 1 回、経口投与とした。なお、低用量は P22 試験の用量と、高用量は P21 試験の用量と、それぞれ同じであった。各被験者の体重区分は、DBA 期では、ベースライン時の体重に基づき決定した。DBM 期では、直接登録された被験者についてはベースライン時の体重に基づき、DBA 期または OLA 期から移行した被験者についてはこれらの評価期の最終来院時の体重に基づき決定した。OLA 期では、DBA 期の最終来院時の体重に基づき決定した。

図 2.5.5-3 治験デザインの概略（319 試験）



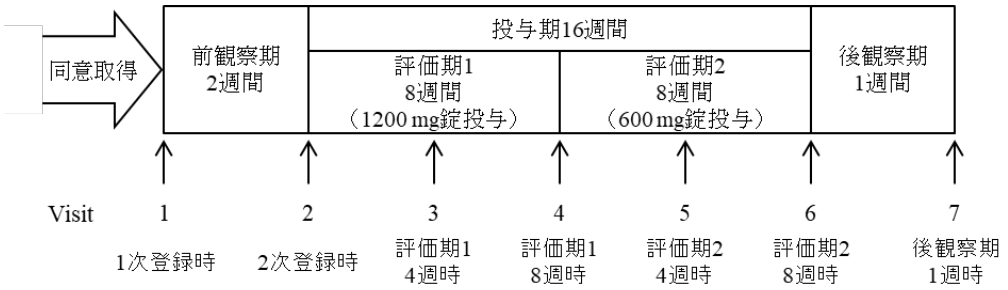
*：DBA 期中止例もフォローアップを実施した。
実線の四角は試験時期を、点線の楕円は判断基準を示した。
部分 UC-DAI スコアおよび内視鏡スコアの評価指標については 2.7.3.1.3.1.1 項参照。

2.5.5.1.1.4 成人切替試験（評価資料）

成人切替試験の治験デザインの概略を図 2.5.5-4 に示した。

成人切替試験は、国内で実施された多施設共同、非盲検、非対照試験であり、寛解期の 16 歳以上の UC 患者を対象とし、1200 mg 錠から 600 mg 錠への切替えにおける有効性および安全性を検討した。用法・用量は、リアルダ錠 1200mg の通常用量（1 日 1 回 2400 mg）に基づき、評価期 1 では MD-0901 1200 mg 錠を 1 回 2 錠、評価期 2 では MD-0901 600 mg 錠を 1 回 4 錠、いずれも 1 日 1 回朝食後に経口投与とした。投与期間は、評価期 1（1200 mg 錠投与）および評価期 2（600 mg 錠投与）をそれぞれ 8 週間、MD-0901 の総投与期間を 16 週間とした。

図 2.5.5-4 治験デザインの概略（成人切替試験）



2.5.5.2 小児 UC 患者における安全性

2.5.5.2.1 曝露状況

P21 試験において、治験薬の投与期間（投与開始日から最終投与日までの期間、以下同様）（平均値 ± 標準偏差）は 44.2 ± 19.6 日、治験薬の服薬率（投与期間中に服薬すべき錠数に対する実際に服薬した錠数の総和の割合、以下同様）（中央値）は 98.25%であった。治験薬の体重あたりの投与量（平均値 ± 標準偏差）は 85.71 ± 8.42 mg/kg/日であった。

P22 試験において、治験薬の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 280.5 ± 101.2 日、治験薬の服薬率（中央値）は 99.40%であった。治験薬の体重あたりの投与量（平均値 ± 標準偏差）は 44.23 ± 4.63 mg/kg/日であった。

319 試験の DBA 期において、治験薬の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は、低用量群および高用量群で、それぞれ 6.5 ± 2.49 週および 7.4 ± 1.73 週であった。治験薬の服薬率（中央値）は両群ともに 100%であった。治験薬の体重あたりの投与量（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 39.55 ± 4.71 mg/kg/日および 80.99 ± 9.19 mg/kg/日であった。

DBM 期において、治験薬の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は、低用量群および高用量群で、それぞれ 21.9 ± 7.70 週および 22.2 ± 7.60 週であった。治験薬の服薬率（中央値）は、それぞれ 99.3%および 99.4%であった。治験薬の体重あたりの投与量（平均値 ± 標準偏差）は、それぞれ 39.95 ± 4.11 mg/kg/日および 80.68 ± 11.07 mg/kg/日であった。

OLA 期において、治験薬の投与期間（平均値 ± 標準偏差）は 6.4 ± 2.56 週、治験薬の服薬率（中央値）は 99.4%であった。治験薬の体重あたりの投与量（平均値 ± 標準偏差）は 79.81 ± 10.78 mg/kg/日であった。

2.5.5.2.2 治験対象集団の人口統計学的およびその他の特性

P21 試験、P22 試験、319 試験の DBA 期および DBM 期における人口統計学的特性およびその他の特性は、それぞれ 2.5.4.3.2.1 項、2.5.4.3.2.2 項、2.5.4.3.2.3.1 項および 2.5.4.3.2.3.2 項に示した（これらの項に示した集団と安全性解析対象集団は、いずれも同一の集団であった）。

319 試験の OLA 期における人口統計学的特性およびその他の特性は 2.7.4.8 項の付表 2.7.4-1、付表 2.7.4-2 および付表 2.7.4-3 に示した。

2.5.5.2.3 有害事象

2.5.5.2.3.1 有害事象の簡潔な要約

2.5.5.2.3.1.1 P21 試験（評価資料）

投与期において、有害事象の発現率は 66.7%（18/27 例）、副作用の発現率は 18.5%（5/27 例）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率は 11.1%（3/27 例、ヘルパンギーナおよび貧血が 1 例［同一被験者］、潰瘍性大腸炎および薬物不耐性が各 1 例）であった。このうち副作用と判断された事象は、薬物不耐性の 1 例であった（2.5.5.2.3.4.1 項参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 18.5%（5/27 例、薬物不耐性および潰瘍性大腸炎が各 2 例、ヘルパンギーナが 1 例）であった。このうち副作用と判断された事象は、薬物不耐性の 2 例であった（1 例は前述の重篤な副作用）（2.5.5.2.3.5.1.1 項参照）。

重度の有害事象の発現率は 7.4%（2/27 例、貧血および薬物不耐性が各 1 例）であった。このうち副作用と判断された事象は、薬物不耐性の 1 例であった（前述の重篤な副作用）（2.5.5.2.3.5.2.1 項参照）。

2.5.5.2.3.1.2 P22 試験（評価資料）

投与期において、有害事象の発現率は 87.0%（20/23 例）、副作用の発現率は 13.0%（3/23 例）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率は 8.7%（2/23 例、脳出血および脳ヘルニアが 1 例［同一被験者］、潰瘍性大腸炎が 1 例）であった（2.5.5.2.3.4.2 項参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 26.1%（6/23 例、潰瘍性大腸炎が 5 例、脳出血および脳ヘルニアが 1 例［同一被験者］）であった（2.5.5.2.3.5.1.2 項参照）。

重度の有害事象の発現率は 4.3%（1/23 例、脳出血および脳ヘルニアが 1 例［同一被験者］）であった（2.5.5.2.3.5.2.2 項参照）。

重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象および重度の有害事象について、副作用と判断された事象はなかった。

2.5.5.2.3.1.3 319 試験（参考資料）

2.5.5.2.3.1.3.1 DBA 期

有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 63.0%（17/27 例）および 57.7%（15/26 例）、副作用の発現率は、それぞれ 3.7%（1/27 例）および 0%（0/26 例）であった。

いずれの群においても死亡例は認められなかった。

高用量群では、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象および重度の有害事象は認められなかった。

低用量群では、重篤な有害事象の発現率は 14.8%（4/27 例、潰瘍性大腸炎が 2 例、小腸炎、貧血および脱水が 1 例［同一被験者］、腎盂腎炎が 1 例）であった（2.5.5.2.3.4.3.1 項参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 33.3%（9/27 例、潰瘍性大腸炎が 8 例、小腸炎が 1 例）であった（2.5.5.2.3.5.1.3.1 項参照）。

重度の有害事象の発現率は 14.8%（4/27 例、潰瘍性大腸炎が 2 例、小腸炎、貧血、脱水および胆嚢炎が 1 例［同一被験者］、腎盂腎炎が 1 例）であった（2.5.5.2.3.5.2.3.1 項参照）。

低用量群における重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象および重度の有害事象について、副作用と判断された事象はなかった。

2.5.5.2.3.1.3.2 DBM 期

有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 64.3%（27/42 例）および 60.0%（27/45 例）、副作用の発現率は、それぞれ 16.7%（7/42 例）および 13.3%（6/45 例）であった。

いずれの群においても死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は、それぞれ 7.1%（3/42 例、角膜損傷および網膜損傷が 1 例［同一被験者］、交通事故および脊椎圧迫骨折が 1 例［同一被験者］、潰瘍性大腸炎が 1 例）および 4.4%（2/45 例、消化不良および上腹部痛が各 1 例）であった。このうち副作用と判断された事象はなかった（2.5.5.2.3.4.3.2 項参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、それぞれ 19.0%（8/42 例、潰瘍性大腸炎が 6 例、血便排泄および上腹部痛が各 1 例）および 20.0%（9/45 例、潰瘍性大腸炎が 6 例、下痢および血便排泄が 1 例［同一被験者］、γ－グルタミルトランスフェラーゼ［以下、γ-GTP］増加および発疹が各 1 例）であった。このうち副作用と判断された事象は、低用量群における潰瘍性大腸炎の 4 例、血便排泄および上腹部痛の各 1 例、高用量群における潰瘍性大腸炎の 3 例、下痢および血便排泄の 1 例（同一被験者）、γ-GTP 増加および発疹の各 1 例であった（2.5.5.2.3.5.1.3.2 項参照）。

重度の有害事象の発現率は、それぞれ 2.4%（1/42 例、交通事故および脊椎圧迫骨折が 1 例［同一被験者］）および 2.2%（1/45 例、γ-GTP 増加、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［以下、AST］増加およびアラニンアミノトランスフェラーゼ［以下、ALT］増加が 1 例［同一被験者］）であった。このうち副作用と判断された事象は、高用量群における γ-GTP 増加、AST 増加および ALT 増加の 1 例（同一被験者）であった（γ-GTP 増加は前述の治験薬の投与中止に至った副作用）（2.5.5.2.3.5.2.3.2 項参照）。

2.5.5.2.3.1.3.3 OLA 期

有害事象の発現率は 72.2%（13/18 例）であり、副作用は認められなかった。

死亡例は認められなかった。

重篤な有害事象の発現率は 16.7%（3/18 例、胸痛、貧血および潰瘍性大腸炎が各 1 例）であった（2.5.5.2.3.4.3.3 項参照）。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 11.1%（2/18 例、胸痛および潰瘍性大腸炎が各 1 例）であった（2.5.5.2.3.5.1.3.3 項参照）。

重度の有害事象の発現率は 5.6%（1/18 例、潰瘍性大腸炎）であった（2.5.5.2.3.5.2.3.3 項参照）。

2.5.5.2.3.2 比較的よく見られる有害事象

2.5.5.2.3.2.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の投与期における有害事象を表 2.5.5-3、副作用を表 2.5.5-4 に示した。

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、便秘（各 11.1%［3/27 例］）、貧血、上気道の炎症、湿疹、薬物不耐性および残留製品存在（各 7.4%［2/27 例］）であった。

2 例以上に認められた副作用は、薬物不耐性および残留製品存在（各 7.4%［2/27 例］）であった。

なお、残留製品存在は、便中に治験薬が排泄された事象であり、医師記載名は、「便中の薬剤残留（MD-0901 600 mg 錠）」または「便中の薬剤残留（MD-0901 300 mg 錠）」であった。

表 2.5.5-3 有害事象（投与期：8 週間）（P21 試験）

PT(基本語)	有害事象 (27例)	
	発現例数	発現率 (%)
全体	18	(66.7)
上咽頭炎	3	(11.1)
潰瘍性大腸炎	3	(11.1)
便秘	3	(11.1)
貧血	2	(7.4)
上気道の炎症	2	(7.4)
湿疹	2	(7.4)
薬物不耐性	2	(7.4)
残留製品存在	2	(7.4)
ヘルパンギーナ	1	(3.7)
頭痛	1	(3.7)
上腹部痛	1	(3.7)
裂肛	1	(3.7)
過敏性腸症候群	1	(3.7)
日光皮膚炎	1	(3.7)
蕁麻疹	1	(3.7)
背部痛	1	(3.7)
βーＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	1	(3.7)
血中コレステロール減少	1	(3.7)
体重減少	1	(3.7)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.2.1 14.3.1.4.1(1)を改変

表 2.5.5-4 副作用（投与期：8 週間）（P21 試験）

PT(基本語)	副作用 (27例)	
	発現例数	発現率 (%)
全体	5	(18.5)
薬物不耐性	2	(7.4)
残留製品存在	2	(7.4)
便秘	1	(3.7)
βーＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	1	(3.7)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.2.1 14.3.1.4.1(2)を改変

2.5.5.2.3.2.2 P22 試験（評価資料）

P22 試験の投与期における有害事象を表 2.5.5-5、副作用を表 2.5.5-6 に示した。

2 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎（39.1% ［9/23 例］）、インフルエンザ、上気道の炎症、潰瘍性大腸炎および嘔吐（各 21.7% ［5/23 例］）、頭痛および下痢（各 13.0% ［3/23 例］）、水痘、腹痛、齲歯および靭帯捻挫（各 8.7% ［2/23 例］）であった。

2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 2.5.5-5 有害事象（投与期：48 週間）（P22 試験）

PT(基本語)	有害事象 (23例)	
	発現例数	発現率 (%)
全体	20	(87.0)
上咽頭炎	9	(39.1)
インフルエンザ	5	(21.7)
上気道の炎症	5	(21.7)
潰瘍性大腸炎	5	(21.7)
嘔吐	5	(21.7)
頭痛	3	(13.0)
下痢	3	(13.0)
水痘	2	(8.7)
腹痛	2	(8.7)
齲歯	2	(8.7)
靭帯捻挫	2	(8.7)
ウイルス性胃腸炎	1	(4.3)
外耳炎	1	(4.3)
副鼻腔炎	1	(4.3)
外陰部腟カンジダ症	1	(4.3)
ヘルペス眼感染	1	(4.3)
季節性アレルギー	1	(4.3)
食欲減退	1	(4.3)
不眠症	1	(4.3)
熱性譫妄	1	(4.3)
脳出血	1	(4.3)
耳痛	1	(4.3)
耳不快感	1	(4.3)
咳嗽	1	(4.3)
喀血	1	(4.3)
口腔咽頭不快感	1	(4.3)
裂肛	1	(4.3)
便秘	1	(4.3)
悪心	1	(4.3)
口内炎	1	(4.3)
肛門湿疹	1	(4.3)
ざ瘡	1	(4.3)
腫瘤	1	(4.3)
節足動物刺傷	1	(4.3)
脳ヘルニア	1	(4.3)
挫傷	1	(4.3)
半月板損傷	1	(4.3)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.4.1(1)を改変

表 2.5.5-6 副作用（投与期：48 週間）（P22 試験）

PT(基本語)	副作用 (23例)	
	発現例数	発現率 (%)
全体	3	(13.0)
外耳炎	1	(4.3)
頭痛	1	(4.3)
耳不快感	1	(4.3)
咳嗽	1	(4.3)
口腔咽頭不快感	1	(4.3)
腹痛	1	(4.3)
便秘	1	(4.3)
下痢	1	(4.3)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.4.1(2)を改変

P22 試験の投与期に認められた有害事象および副作用について、治験薬の投与開始から 12 週ごとに期間を区切り、発現時期を集計した（2.7.4.8 項の付表 2.7.4-4 および付表 2.7.4-5 参照）。

各期間（12 週まで、12 週以降 24 週まで、24 週以降 36 週まで、36 週以降 48 週まで、48 週以降）における有害事象の発現率は、43.5%（10/23 例）、61.9%（13/21 例）、50.0%（10/20 例）、50.0%（9/18 例）および 12.5%（2/16 例）であり、副作用の発現率は、4.3%（1/23 例）、9.5%（2/21 例）、10.0%（2/20 例）、5.6%（1/18 例）および 0%（0/16 例）であった。有害事象においても副作用においても、12 週ごとの期間区分の後半で発現率が増加するような傾向は認められなかった。個々の有害事象および副作用についても、特筆すべき傾向は認められなかった。

2.5.5.2.3.2.3 319 試験（参考資料）

2.5.5.2.3.2.3.1 DBA 期

319 試験の DBA 期において、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象を表 2.5.5-7 に示した。

最も多く認められた有害事象は、低用量群では潰瘍性大腸炎（低用量群：29.6%［8/27 例］、高用量群：0%［0/26 例］）、高用量群では消化不良（低用量群：3.7%［1/27 例］、高用量群：11.5%［3/26 例］）であった。

いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 2.5.5-7　いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

（DBA 期：8 週間）（319 試験）

PT(基本語)	有害事象			
	低用量群 (27例)		高用量群 (26例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	17	(63.0)	15	(57.7)
消化不良	1	(3.7)	3	(11.5)
頭痛	2	(7.4)	2	(7.7)
咽頭炎	1	(3.7)	2	(7.7)
ウイルス感染	1	(3.7)	2	(7.7)
腹痛	1	(3.7)	2	(7.7)
嘔吐	2	(7.4)	1	(3.8)
発熱	2	(7.4)	1	(3.8)
潰瘍性大腸炎	8	(29.6)	0	(0.0)
咳嗽	2	(7.4)	0	(0.0)
口腔咽頭痛	2	(7.4)	0	(0.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.3.1 AAE001(1)を改変

2.5.5.2.3.2.3.2　DBM 期

319 試験の DBM 期において、いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象を表 2.5.5-8、いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用を表 2.5.5-9 に示した。

最も多く認められた有害事象は、両群ともに、潰瘍性大腸炎（低用量群：14.3%［6/42 例］、高用量群：17.8%［8/45 例］）であった。

いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用は、潰瘍性大腸炎（低用量群：9.5%［4/42 例］、高用量群：6.7%［3/45 例］）のみであった。

表 2.5.5-8 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象

（DBM 期：26 週間）（319 試験）

PT(基本語)	有害事象			
	低用量群 (42例)		高用量群 (45例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	27	(64.3)	27	(60.0)
潰瘍性大腸炎	6	(14.3)	8	(17.8)
上咽頭炎	3	(7.1)	5	(11.1)
腹痛	3	(7.1)	5	(11.1)
口腔咽頭痛	1	(2.4)	3	(6.7)
鼻漏	0	(0.0)	3	(6.7)
嘔吐	0	(0.0)	3	(6.7)
上腹部痛	3	(7.1)	2	(4.4)
頭痛	2	(4.8)	2	(4.4)
月経困難症	2	(4.8)	2	(4.4)
下痢	1	(2.4)	2	(4.4)
消化不良	0	(0.0)	2	(4.4)
ウイルス感染	2	(4.8)	1	(2.2)
悪心	2	(4.8)	1	(2.2)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1

Source：資料番号 5.3.5.3.1 MAE001(1)を改変

表 2.5.5-9 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用

（DBM 期：26 週間）（319 試験）

PT(基本語)	副作用			
	低用量群 (42例)		高用量群 (45例)	
	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
全体	7	(16.7)	6	(13.3)
潰瘍性大腸炎	4	(9.5)	3	(6.7)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1

Source：資料番号 5.3.5.3.1 MAE001(2)を改変

2.5.5.2.3.2.3.3 OLA 期

319 試験の OLA 期において、2 例以上に認められた有害事象を表 2.5.5-10 に示した。

最も多く認められた有害事象は、上気道感染、貧血、潰瘍性大腸炎および関節痛であり、いずれも 2 例（11.1%）であった。

副作用は認められなかった。

表 2.5.5-10　2 例以上に認められた有害事象（OLA 期：8 週間）（319 試験）

PT(基本語)	有害事象	
	高用量群 (18例)	
	発現例数	発現率 (%)
全体	13	(72.2)
上気道感染	2	(11.1)
貧血	2	(11.1)
潰瘍性大腸炎	2	(11.1)
関節痛	2	(11.1)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.3.1 OAE001(1)を改変

2.5.5.2.3.3　死亡

いずれの試験においても、死亡例は認められなかった。

2.5.5.2.3.4　重篤な有害事象

2.5.5.2.3.4.1　P21 試験（評価資料）

P21 試験の重篤な有害事象の一覧を表 2.5.5-11 に示した。

投与期における重篤な有害事象の発現率は 11.1%（3/27 例）であり、ヘルパンギーナおよび貧血が 1 例（同一被験者）、潰瘍性大腸炎および薬物不耐性が各 1 例に認められた。また、後観察期において、心膜炎および心室血栓症が 1 例（投与期におけるヘルパンギーナおよび貧血と同一被験者）、低カリウム血症が 1 例に認められた。貧血以外の事象は、入院加療を要したため、または入院期間の延長を要したため重篤と判断された。貧血については、これ自体が入院や入院期間の延長を要したわけではなかったものの、ヘモグロビンの検査値が 7.3 g/dL と低く、当該被験者における別の重篤な有害事象（心室血栓症）に対する処置（ヘパリンナトリウムを用いた血栓溶解療法）により腸管出血のリスクが高まることを鑑み輸血されたことを踏まえ、重篤と判断された。

これらの重篤な有害事象について、副作用と判断された事象は、薬物不耐性のみであった。治験薬の投与中止に至った事象は、ヘルパンギーナ、潰瘍性大腸炎および薬物不耐性であった。重度の事象は、低カリウム血症、貧血および薬物不耐性であった。転帰は、いずれも回復であった。

重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.4.2.3.7 項に示した。

薬物不耐性を含むメサラジンに対する過敏症状については 2.7.4.2.1.7.1 項に詳述した。また、過敏症状のリスクについて、成人を対象とした臨床試験成績との比較は 2.5.5.2.3.8.4 項に示した。

表 2.5.5-11 重篤な有害事象の一覧（投与期および後観察期：9 週間）（P21 試験）

体重区分(治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳)/性別	有害事象名 医師記載名/基本語(PT)/器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	重篤度/重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
18 kg以上23 kg以下(300 mg錠)	[redacted]	[redacted]女性	低カリウム血症 PT 低カリウム血症 SOC 代謝および栄養障害	後観察期	9	3	重篤 重度	該当せず	回復	否定できる
35 kg超50 kg以下(600 mg錠)	[redacted]	1[redacted]女性	ヘルパンギーナ PT ヘルパンギーナ SOC 感染症および寄生虫症	投与期	12	19	重篤 中等度	中止（再投与なし）	回復	否定できる
			貧血 PT 貧血 SOC 血液およびリンパ系障害	投与期	14	39	重篤 重度	不変	軽快	否定できる
			心膜炎 PT 心膜炎 SOC 心臓障害	後観察期	21	32	重篤 中等度	該当せず	軽快	否定できる
			右室内血栓 PT 心室血栓症 SOC 心臓障害	後観察期	33	20	重篤 中等度	該当せず	未回復	否定できる
	[redacted]	1[redacted]女性	潰瘍性大腸炎の悪化 PT 潰瘍性大腸炎 SOC 胃腸障害	投与期	14	22	重篤 中等度	中止（再投与なし）	回復	否定できる
50 kg超90 kg以下(1200 mg錠)	[redacted]	1[redacted]女性	5-ASA不耐性 PT 薬物不耐性 SOC 一般・全身障害および投与部位の状態	投与期	1	24	重篤 重度	中止（再投与なし）	軽快	否定できない

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。いずれの事象も、最終転帰は回復であった。
Source：資料番号 5.3.7.2.4 16.2.9.2 を改変

2.5.5.2.3.4.2 P22 試験（評価資料）

P22 試験の重篤な有害事象の一覧を表 2.5.5-12 に示した。

投与期における重篤な有害事象の発現率は 8.7%（2/23 例）であり、脳出血および脳ヘルニアが 1 例（同一被験者）、潰瘍性大腸炎が 1 例に認められた。いずれも入院加療を要したため、重篤と判断された。

これらの重篤な有害事象について、副作用と判断された事象はなかった。いずれも治験薬の投与中止に至った。重度の事象は、脳出血および脳ヘルニアであった。転帰は、脳出血および脳ヘルニアについては回復したが後遺症あり、潰瘍性大腸炎については回復であった。脳出血および脳ヘルニアについては、治験責任（分担）医師により、「他院にて外来でのリハビリ加療を継続中であり、後遺症として高次脳機能障害および左片麻痺は残存しているものの、リハビリ等により改善傾向であり、日常生活において大きな支障はなくなってきているため、治験としてのさらなる追跡調査は不要」と判断され、追跡調査を終了した。

重篤な有害事象の叙述は 2.7.6.5.2.3.7 項に示した。

表 2.5.5-12 重篤な有害事象の一覧（投与期および後観察期：49 週間）（P22 試験）

体重区分(治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳)/性別	有害事象名 医師記載名/基本語(PT)/器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	重篤度/重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
50 kg超90 kg以下(1200 mg錠)	[redacted]	1[redacted]女性	脳出血 PT 脳出血 SOC 神経系障害	投与期	167	51	重篤 重度	中止（再投与なし）	回復したが後遺症あり	否定できる
			脳ヘルニア PT 脳ヘルニア SOC 傷害、中毒および処置合併症	投与期	167	51	重篤 重度	中止（再投与なし）	回復したが後遺症あり	否定できる
	[redacted]	1[redacted]男性	潰瘍性大腸炎の悪化 PT 潰瘍性大腸炎 SOC 胃腸障害	投与期	136	14	重篤 中等度	中止（再投与なし）	軽快	否定できる

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。潰瘍性大腸炎（被験者番号[redacted]）の最終転帰は回復であった。
Source：資料番号 5.3.7.2.5 16.2.9.2 を改変

2.5.5.2.3.4.3 319 試験（参考資料）

2.5.5.2.3.4.3.1 DBA 期

319 試験の DBA 期における重篤な有害事象の一覧を表 2.5.5-13 に示した。

重篤な有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 14.8%（4/27 例）および 0%（0/26 例）であり、低用量群において、潰瘍性大腸炎が 2 例、小腸炎、貧血および脱水が 1 例（同一被験者）、腎盂腎炎が 1 例に認められた。

これらの重篤な有害事象について、副作用と判断された事象はなかった。治験薬の投与中止に至った事象は、潰瘍性大腸炎（2 例いずれも）および小腸炎であった。潰瘍性大腸炎の 1 例以外は、いずれも重度の事象であった。転帰は、いずれも回復または軽快であった。

表 2.5.5-13 重篤な有害事象の一覧（DBA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	23 kg超35 kg以下 (1200 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検活動期	13	-	重篤	重度	中止	軽快	関連なし
	35 kg超50 kg以下 (1800 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	小腸炎 (ENTERITIS)	二重盲検活動期	6	17	重篤	重度	中止	回復	関連なし
				貧血 (WORSENING OF ANEMIA)	二重盲検活動期	8	3	重篤	重度	該当せず	回復	関連なし
				脱水 (DEHYDRATATION)	二重盲検活動期	8	10	重篤	重度	該当せず	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 男性	腎盂腎炎 (PYELONEPHRITIS)	二重盲検活動期	35	24	重篤	重度	不変	回復	関連なし
	50 kg超90 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	潰瘍性大腸炎 (ACUT EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検活動期	3	13	重篤	中等度	中止	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
-：回復日または転帰確認日のデータなし、あるいは部分日付のため算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.1 AAE002 を改変

2.5.5.2.3.4.3.2 DBM 期

319 試験の DBM 期における重篤な有害事象の一覧を表 2.5.5-14 に示した。

重篤な有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 7.1%（3/42 例）および 4.4%（2/45 例）であり、低用量群では角膜損傷および網膜損傷が 1 例（同一被験者）、交通事故および脊椎圧迫骨折が 1 例（同一被験者）、潰瘍性大腸炎が 1 例（2 件）に認められ、高用量群では消化不良および上腹部痛が各 1 例（上腹部痛は 2 件）に認められた。

これらの重篤な有害事象について、副作用と判断された事象はなかった。治験薬の投与中止に至った事象は、低用量群における潰瘍性大腸炎の 2 件中 1 件であった。重度の事象は、低用量群における交通事故および脊椎圧迫骨折であった。転帰は、低用量群における交通事故および脊椎圧迫骨折については回復したが後遺症あり、その他はいずれも回復であった。

表 2.5.5-14 重篤な有害事象の一覧（DBM 期：26 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	35 kg超50 kg以下 (1800 mg)	[redacted]	1 男性	角膜損傷 (CORNEAL INJURY)	二重盲検 寛解期	43	6	重篤	中等度	不変	回復	関連なし
				網膜損傷 (RETINAL INJURY)	二重盲検 寛解期	43	6	重篤	中等度	該当せず	回復	関連なし
	50 kg超90 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	1 女性	交通事故 (MOTOR VEHICLE ACCIDENT)	二重盲検 寛解期	12	2	重篤	重度	中断	回復したが後遺症あり	関連なし
				脊椎圧迫骨折 (3 COMPRESSION FRACTURES OF BACK)	二重盲検 寛解期	12	2	重篤	重度	中断	回復したが後遺症あり	関連なし
		[redacted]	1 男性	潰瘍性大腸炎 (EXACERBATION AND PROGRESSION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検 寛解期	54	22	重篤	中等度	不変	回復	関連なし
				潰瘍性大腸炎 (PROGRESSION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検 寛解期	91	3	重篤	軽度	中止	回復	関連なし
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	1 女性	消化不良 (DYSPEPSIA)	二重盲検 寛解期	178	2	重篤	軽度	不変	回復	関連なし
	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	1 女性	上腹部痛 (ABDOMINAL PAIN IN EPIGASTRIC REGION)	二重盲検 寛解期	112	5	重篤	中等度	不変	回復	関連なし
				上腹部痛 (ABDOMINAL PAIN IN EPIGASTRIC REGION)	二重盲検 寛解期	126	34	重篤	軽度	不変	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBM 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
Source：資料番号 5.3.5.3.1 MAE002 を改変

2.5.5.2.3.4.3.3 OLA 期

319 試験の OLA 期における重篤な有害事象の一覧を表 2.5.5-15 に示した。

重篤な有害事象の発現率は 16.7%（3/18 例）であり、胸痛、貧血および潰瘍性大腸炎が各 1 例に認められた。

これらの重篤な有害事象について、副作用と判断された事象はなかった。治験薬の投与中止に至った事象は、胸痛および潰瘍性大腸炎であった。重度の事象は、潰瘍性大腸炎であった。転帰は、いずれも回復であった。

表 2.5.5-15 重篤な有害事象の一覧（OLA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	胸痛 (CHEST PAIN)	非盲検活動期	24	1	重篤	中等度	中止	回復	関連なし
	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	貧血 (PROGRESSION OFPREVIOUS ANEAMIA)	非盲検活動期	28	2	重篤	中等度	増量	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (FLARE OF ULCERATIVE COLITIS)	非盲検活動期	72	6	重篤	重度	中止	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：OLA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
Source：5.3.5.3.1 OAE002 を改変

2.5.5.2.3.5 重要な有害事象

本 2.5.5.2.3.5 項では、治験薬の投与中止に至った有害事象（2.5.5.2.3.5.1 項）および重度の有害事象（2.5.5.2.3.5.2 項）について示した。

2.5.5.2.3.5.1 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.5.5.2.3.5.1.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.5.5-16 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 18.5%（5/27 例）であり、薬物不耐性および潰瘍性大腸炎が各 2 例、ヘルパンギーナが 1 例に認められた。このうち薬物不耐性、潰瘍性大腸炎およびヘルパンギーナの各 1 例は、重篤な有害事象であった（2.5.5.2.3.4.1 項参照）。

非重篤であった薬物不耐性および潰瘍性大腸炎の各 1 例について、薬物不耐性は副作用と判断された。重度の事象はなかった。転帰は、回復または軽快であった。

薬物不耐性を含むメサラジンに対する過敏症状については 2.7.4.2.1.7.1 項に詳述した。また、過敏症状のリスクについて、成人を対象とした臨床試験成績との比較は 2.5.5.2.3.8.4 項に示した。

表 2.5.5-16 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（投与期：8 週間）（P21 試験）

体重区分 (治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳) /性別	有害事象名 医師記載名 /基本語(PT) /器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a] (日)	持続期間[b] (日)	重篤度 /重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
18 kg以上23 kg以下 (300 mg錠)	[redacted]	[redacted] 女性	リアルダ錠不耐症 PT 薬物不耐性 SOC 一般・全身障害および投与部位の状態	投与期	6	32	非重篤 中等度	中止（再投与なし）	軽快	否定できない
35 kg超50 kg以下 (600 mg錠)	[redacted]	1[redacted] 女性	ヘルパンギーナ PT ヘルパンギーナ SOC 感染症および寄生虫症	投与期	12	19	重篤 中等度	中止（再投与なし）	回復	否定できる
	[redacted]	1[redacted] 女性	潰瘍性大腸炎の悪化 PT 潰瘍性大腸炎 SOC 胃腸障害	投与期	14	22	重篤 中等度	中止（再投与なし）	回復	否定できる
	[redacted]	1[redacted] 女性	潰瘍性大腸炎の増悪 PT 潰瘍性大腸炎 SOC 胃腸障害	投与期	6	23	非重篤 軽度	中止（再投与なし）	軽快	否定できる
50 kg超90 kg以下 (1200 mg錠)	[redacted]	1[redacted] 女性	5-ASA不耐性 PT 薬物不耐性 SOC 一般・全身障害および投与部位の状態	投与期	1	24	重篤 重度	中止（再投与なし）	軽快	否定できない

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。薬物不耐性（被験者番号[redacted]、[redacted]）の最終転帰は回復であった。
Source：資料番号 5.3.7.2.4 16.2.9.2 を改変

2.5.5.2.3.5.1.2 P22 試験（評価資料）

P22 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.5.5-17 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 26.1%（6/23 例）であり、潰瘍性大腸炎が 5 例、脳出血および脳ヘルニアが 1 例（同一被験者）に認められた。このうち潰瘍性大腸炎の 1 例、脳出血および脳ヘルニアの 1 例（同一被験者）は、重篤な有害事象であった（2.5.5.2.3.4.2 項参照）。

非重篤であった潰瘍性大腸炎の 4 例について、副作用と判断された事象はなかった。重度の事象もなかった。転帰は、未回復が 3 例、軽快が 1 例であった。

表 2.5.5-17 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（投与期：48 週間）（P22 試験）

体重区分 (治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳) /性別	有害事象名 医師記載名 /基本語(PT) /器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a] (日)	持続期間[b] (日)	重篤度 /重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
35 kg超50 kg 以下 (600 mg錠)	[redacted]	1[redacted] 男性	原疾患の悪化 PT 潰瘍性大腸炎 SOC 胃腸障害	投与期	263	21	非重篤 中等度	中止（再投与なし）	未回復	否定できる
	[redacted]	[redacted] 女性	潰瘍性大腸炎の悪化 PT 潰瘍性大腸炎 SOC 胃腸障害	投与期	228	29	非重篤 軽度	中止（再投与なし）	軽快	否定できる
	[redacted]	1[redacted] 女性	原疾患の悪化 PT 潰瘍性大腸炎 SOC 胃腸障害	投与期	17	9	非重篤 軽度	中止（再投与なし）	未回復	否定できる
50 kg超90 kg 以下 (1200 mg錠)	[redacted]	1[redacted] 女性	脳出血 PT 脳出血 SOC 神経系障害	投与期	167	51	重篤 重度	中止（再投与なし）	回復したが後遺症あり	否定できる
			脳ヘルニア PT 脳ヘルニア SOC 傷害、中毒および処置合併症	投与期	167	51	重篤 重度	中止（再投与なし）	回復したが後遺症あり	否定できる
	[redacted]	1[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎の悪化 PT 潰瘍性大腸炎 SOC 胃腸障害	投与期	176	16	非重篤 中等度	中止（再投与なし）	未回復	否定できる
	[redacted]	1[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎の悪化 PT 潰瘍性大腸炎 SOC 胃腸障害	投与期	136	14	重篤 中等度	中止（再投与なし）	軽快	否定できる

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。潰瘍性大腸炎（被験者番号[redacted]）の最終転帰は回復であった。
Source：資料番号 5.3.7.2.5 16.2.9.2 を改変

2.5.5.2.3.5.1.3 319 試験（参考資料）

2.5.5.2.3.5.1.3.1 DBA 期

319 試験の DBA 期における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.5.5-18 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 33.3%（9/27 例）および 0%（0/26 例）であり、低用量群において、潰瘍性大腸炎が 8 例、小腸炎が 1 例に認められた。このうち潰瘍性大腸炎の 2 例、小腸炎の 1 例は、重篤な有害事象であった（2.5.5.2.3.4.3.1 項参照）。

非重篤であった潰瘍性大腸炎の 6 例について、副作用と判断された事象はなかった。重度の事象は 1 例であった。転帰は、未回復が 1 例、不明が 1 例、その他は、重度の事象も含めいずれも回復または軽快であった。

表 2.5.5-18 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（DBA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	23 kg超35 kg以下 (1200 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検活動期	20	-	非重篤	中等度	中止	軽快	関連なし
		[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検活動期	13	-	重篤	重度	中止	軽快	関連なし
	35 kg超50 kg以下 (1800 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (WORSENING OF COLITIS ULCEROSA)	二重盲検活動期	38	-	非重篤	重度	中止	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 女性	小腸炎 (ENTERITIS)	二重盲検活動期	6	17	重篤	重度	中止	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検活動期	28	58	非重篤	中等度	中止	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検活動期	15	-	非重篤	中等度	中止	未回復	関連なし
	50 kg超90 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	潰瘍性大腸炎 (ACUT EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検活動期	3	13	重篤	中等度	中止	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検活動期	46	-	非重篤	中等度	中止	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (FLARE UP OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検活動期	47	-	非重篤	中等度	中止	不明	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
-：回復日または転帰確認日のデータなし、あるいは部分日付のため算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.1 AAE003 を改変

2.5.5.2.3.5.1.3.2 DBM 期

319 試験の DBM 期における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.5.5-19 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 19.0%（8/42 例）および 20.0%（9/45 例）であり、低用量群では潰瘍性大腸炎が 6 例、血便排泄および上腹部痛が各 1 例に認められ、高用量群では潰瘍性大腸炎が 6 例、下痢および血便排泄が 1 例（同一被験者）、γ-GTP 増加および発疹が各 1 例に認められた。このうち低用量群における潰瘍性大腸炎の 1 例は、重篤な有害事象であった（2.5.5.2.3.4.3.2 項参照）。

その他の非重篤であった事象について、副作用と判断された事象は、低用量群では潰瘍性大腸炎の 4 例、血便排泄および上腹部痛の各 1 例であり、高用量群では潰瘍性大腸炎の 3 例、下痢および血便排泄の 1 例（同一被験者）、γ-GTP 増加および発疹の各 1 例であった。重度の事象は、高用量群における γ-GTP 増加の 1 例であった。転帰は、低用量群ではいずれも回復または軽快であり、高用量群では潰瘍性大腸炎の 2 例が未回復、その他は、重度の事象も含めいずれも回復または軽快であった。

表 2.5.5-19 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（DBM 期：26 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	35 kg超50 kg以下 (1800 mg)	[redacted]	1 女性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検 寛解期	61	-	非重篤	軽度	中止	軽快	関連あり
		[redacted]	1 男性	潰瘍性大腸炎 (EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検 寛解期	123	-	非重篤	中等度	中止	軽快	関連あり
	50 kg超90 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	1 男性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検 寛解期	86	22	非重篤	中等度	中止	回復	関連なし
		[redacted]	1 女性	潰瘍性大腸炎 (RETURN OF ACTIVE ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検 寛解期	188	-	非重篤	中等度	中止	軽快	関連あり
		[redacted]	1 女性	血便排泄 (FRESH BLOOD IN STOOL)	二重盲検 寛解期	74	10	非重篤	軽度	中止	回復	関連あり
		[redacted]	1 男性	潰瘍性大腸炎 (ULCERATIVE COLITIS FLARE)	二重盲検 寛解期	7	-	非重篤	軽度	中止	回復	関連あり
		[redacted]	1 男性	潰瘍性大腸炎 (PROGRESSION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検 寛解期	91	3	重篤	軽度	中止	回復	関連なし
		[redacted]	1 女性	上腹部痛 (STOMACH ACHE)	二重盲検 寛解期	3	5	非重篤	中等度	中止	回復	関連あり
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	1 女性	下痢 (BLOODY, WATERY STOOLS)	二重盲検 寛解期	97	-	非重篤	中等度	中止	軽快	関連あり
				血便排泄 (BLOODY, WATERY STOOLS)	二重盲検 寛解期	97	-	非重篤	中等度	中止	軽快	関連あり
		[redacted]	1 男性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検 寛解期	112	-	非重篤	中等度	中止	未回復	関連なし
		[redacted]	1 男性	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 (GGTP INCREASE)	二重盲検 寛解期	149	23	非重篤	重度	中止	回復	関連あり
		[redacted]	1 女性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検 寛解期	56	-	非重篤	軽度	中止	軽快	関連あり
	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	1 女性	潰瘍性大腸炎 (ULCERATIVE COLITIS EXACERBATION)	二重盲検 寛解期	146	23	非重篤	軽度	中止	回復	関連あり
		[redacted]	1 男性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検 寛解期	61	12	非重篤	中等度	中止	回復	関連なし
		[redacted]	1 女性	発疹 (RASH)	二重盲検 寛解期	8	4	非重篤	軽度	中止	回復	関連あり
		[redacted]	1 男性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検 寛解期	116	-	非重篤	中等度	中止	軽快	関連あり
		[redacted]	1 男性	潰瘍性大腸炎 (UC FLARE)	二重盲検 寛解期	151	-	非重篤	軽度	中止	未回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBM 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
-：回復日または転帰確認日のデータなし、あるいは部分日付のため算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.1 MAE003 を改変

2.5.5.2.3.5.1.3.3 OLA 期

319 試験の OLA 期における治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧を表 2.5.5-20 に示した。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 11.1%（2/18 例）であり、胸痛および潰瘍性大腸炎が各 1 例に認められた。これらの事象はいずれも重篤な有害事象であった（2.5.5.2.3.4.3.3 項参照）。

表 2.5.5-20 治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧（OLA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳) /性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	胸痛 (CHEST PAIN)	非盲検活動期	24	1	重篤	中等度	中止	回復	関連なし
	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (FLARE OF ULCERATIVE COLITIS)	非盲検活動期	72	6	重篤	重度	中止	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：OLA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
Source：5.3.5.3.1 OAE003 を改変

2.5.5.2.3.5.2 重度の有害事象

2.5.5.2.3.5.2.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の重度の有害事象の一覧を表 2.5.5-21 に示した。

投与期における重度の有害事象の発現率は 7.4%（2/27 例）であり、貧血および薬物不耐性が各 1 例に認められた。また、後観察期において、低カリウム血症が 1 例に認められた。これらの事象はいずれも重篤な有害事象であった（2.5.5.2.3.4.1 項参照）。

表 2.5.5-21 重度の有害事象の一覧（投与期および後観察期：9 週間）（P21 試験）

体重区分 (治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳) /性別	有害事象名 医師記載名 /基本語(PT) /器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a] (日)	持続期間[b] (日)	重篤度 /重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
18 kg以上23 kg以下 (300 mg錠)	[redacted]	[redacted] 女性	低カリウム血症 PT 低カリウム血症 SOC 代謝および栄養障害	後観察期	9	3	重篤 重度	該当せず	回復	否定できる
35 kg超50 kg以下 (600 mg錠)	[redacted]	[redacted] 女性	貧血 PT 貧血 SOC 血液およびリンパ系障害	投与期	14	39	重篤 重度	不変	軽快	否定できる
50 kg超90 kg以下 (1200 mg錠)	[redacted]	[redacted] 女性	5-ASA不耐性 PT 薬物不耐性 SOC 一般・全身障害および投与部位の状態	投与期	1	24	重篤 重度	中止（再投与なし）	軽快	否定できない

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。いずれの事象も、最終転帰は回復であった。
Source：資料番号 5.3.7.2.4 16.2.9.2 を改変

2.5.5.2.3.5.2.2 P22 試験（評価資料）

P22 試験の重度の有害事象の一覧を表 2.5.5-22 に示した。

投与期における重度の有害事象の発現率は 4.3%（1/23 例）であり、脳出血および脳ヘルニアが 1 例（同一被験者）に認められた。これらの事象はいずれも重篤な有害事象であった（2.5.5.2.3.4.2 項参照）。

表 2.5.5-22 重度の有害事象の一覧（投与期および後観察期：49 週間）（P22 試験）

体重区分(治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳)/性別	有害事象名 医師記載名/基本語(PT)/器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	重篤度/重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
50 kg超90 kg以下 (1200 mg錠)	[redacted]	[redacted] 女性	脳出血 PT 脳出血 SOC 神経系障害	投与期	167	51	重篤 重度	中止（再投与なし）	回復したが後遺症あり	否定できる
			脳ヘルニア PT 脳ヘルニア SOC 傷害、中毒および処置合併症	投与期	167	51	重篤 重度	中止（再投与なし）	回復したが後遺症あり	否定できる

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。
Source：資料番号 5.3.7.2.5 16.2.9.2 を改変

2.5.5.2.3.5.2.3 319 試験（参考資料）

2.5.5.2.3.5.2.3.1 DBA 期

319 試験の DBA 期における重度の有害事象の一覧を表 2.5.5-23 に示した。

重度の有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 14.8%（4/27 例）および 0%（0/26 例）であり、低用量群において、潰瘍性大腸炎が 2 例、小腸炎、貧血、脱水および胆嚢炎が 1 例（同一被験者）、腎盂腎炎が 1 例に認められた。このうち胆嚢炎以外の事象は、いずれも重篤な有害事象または治験薬の投与中止に至った有害事象であった（2.5.5.2.3.4.3.1 項または 2.5.5.2.3.5.1.3.1 項参照）。

胆嚢炎は、当該被験者において治験薬の投与中止に至った重篤な小腸炎の発現から 10 日目に認められた事象であり、治験薬との因果関係は否定された。非重篤で、転帰は、回復したが後遺症ありであった。

表 2.5.5-23 重度の有害事象の一覧（DBA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	23 kg超35 kg以下 (1200 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (EXACERBATION OF ULCERATIVE COLITIS)	二重盲検活動期	13	-	重篤	重度	中止	軽快	関連なし
	35 kg超50 kg以下 (1800 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (WORSENING OF COLITIS ULCEROSA)	二重盲検活動期	38	-	非重篤	重度	中止	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 女性	小腸炎 (ENTERITIS)	二重盲検活動期	6	17	重篤	重度	中止	回復	関連なし
				貧血 (WORSENING OF ANEMIA)	二重盲検活動期	8	3	重篤	重度	該当せず	回復	関連なし
				脱水 (DEHYDRATATION)	二重盲検活動期	8	10	重篤	重度	該当せず	回復	関連なし
				胆嚢炎 (CHOLECYCISTITIS)	二重盲検活動期	15	8	非重篤	重度	該当せず	回復したが後遺症あり	関連なし
		[redacted]	[redacted] 男性	腎盂腎炎 (PYELONEPHRITIS)	二重盲検活動期	35	24	重篤	重度	不変	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
-：回復日または転帰確認日のデータなし、あるいは部分日付のため算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.1 AAE004 を改変

2.5.5.2.3.5.2.3.2 DBM 期

319 試験の DBM 期における重度の有害事象の一覧を表 2.5.5-24 に示した。

重度の有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 2.4%（1/42 例）および 2.2%（1/45 例）であり、低用量群では交通事故および脊椎圧迫骨折が 1 例（同一被験者）に認められ、高用量群では γ-GTP 増加、AST 増加および ALT 増加が 1 例（同一被験者）に認められた。このうち高用量群における AST 増加および ALT 増加以外の事象は、重篤な有害事象または治験薬の投与中止に至った有害事象であった（2.5.5.2.3.4.3.2 項または 2.5.5.2.3.5.1.3.2 項参照）。

高用量群における AST 増加および ALT 増加は、当該被験者において治験薬の投与中止に至った γ-GTP 増加と同日に認められた事象であり、いずれも副作用と判断された。非重篤で、転帰は回復であった。

表 2.5.5-24 重度の有害事象の一覧（DBM 期：26 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	50 kg超90 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	交通事故 (MOTOR VEHICLE ACCIDENT)	二重盲検寛解期	12	2	重篤	重度	中断	回復したが後遺症あり	関連なし
				脊椎圧迫骨折 (3 COMPRESSION FRACTURES OF BACK)	二重盲検寛解期	12	2	重篤	重度	中断	回復したが後遺症あり	関連なし
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加 (GGTP INCREASE)	二重盲検寛解期	149	23	非重篤	重度	中止	回復	関連あり
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (AST INCREASE)	二重盲検寛解期	149	23	非重篤	重度	該当せず	回復	関連あり
				アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ALT INCREASE)	二重盲検寛解期	149	23	非重篤	重度	該当せず	回復	関連あり

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBM 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
Source：資料番号 5.3.5.3.1 MAE004 を改変

2.5.5.2.3.5.2.3.3 OLA 期

319 試験の OLA 期における重度の有害事象の一覧を表 2.5.5-25 に示した。

重度の有害事象の発現率は 5.6%（1/18 例）であり、潰瘍性大腸炎が 1 例に認められた。本事象は、重篤な有害事象であった（2.5.5.2.3.4.3.3 項参照）。

表 2.5.5-25 重度の有害事象の一覧（OLA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
高用量群	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	潰瘍性大腸炎 (FLARE OF ULCERATIVE COLITIS)	非盲検活動期	72	6	重篤	重度	中止	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：OLA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
Source：5.3.5.3.1 OAE004 を改変

2.5.5.2.3.6 注目すべき有害事象

本 2.5.5.2.3.6 項では、リアルダ錠 1200mg に係る医薬品リスク管理計画書[1)]（以下、RMP）において重要なリスクに定められている事象を「注目すべき有害事象」と定義し、カテゴリーごとに分析した。注目すべき有害事象のカテゴリーおよび各カテゴリーに該当する有害事象の抽出基準は 2.7.4.2.1.7 項の表 2.7.4-55 に示した。

P21 試験、P22 試験および 319 試験における注目すべき有害事象の発現状況を表 2.5.5-26 に示した。

注目すべき有害事象のカテゴリーのうち「間質性肺疾患」「膵炎」「中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群」「薬剤性過敏症症候群」に該当する有害事象は、いずれの試験においても認められなかった。その他のカテゴリーについて、カテゴリーごとに 2.5.5.2.3.6.1 項～2.5.5.2.3.6.5 項に示した。

表 2.5.5-26 注目すべき有害事象の発現状況（P21 試験：投与期）（P22 試験：投与期）（319 試験：DBA 期、DBM 期、OLA 期）

注目すべき有害事象のカテゴリー[a]		P21試験 投与期：8週間 (27例)		P22試験 投与期：48週間 (23例)		319試験 DBA期：8週間 低用量群 (27例)		319試験 DBA期：8週間 高用量群 (26例)		319試験 DBM期：26週間 低用量群 (42例)		319試験 DBM期：26週間 高用量群 (45例)		319試験 OLA期：8週間 高用量群 (18例)	
		発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)
有害事象	過敏症状	4[b]	(14.8)	5	(21.7)	3	(11.1)	4	(15.4)	7	(16.7)	10	(22.2)	2	(11.1)
	腎および尿路障害	1	(3.7)	0	-	1	(3.7)	0	-	1	(2.4)	2	(4.4)	1	(5.6)
	肝胆道系障害	0[c]	-	0	-	1	(3.7)	1	(3.8)	0	-	2	(4.4)	0	-
	血球減少	2	(7.4)	0	-	1	(3.7)	1	(3.8)	3	(7.1)	1	(2.2)	2	(11.1)
	心膜炎、心筋炎、胸膜炎	0[c]	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
副作用	過敏症状	2	(7.4)	1	(4.3)	0	-	0	-	2	(4.8)	2	(4.4)	0	-
	腎および尿路障害	1	(3.7)	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
	肝胆道系障害	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1	(2.2)	0	-
	血球減少	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
	心膜炎、心筋炎、胸膜炎	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
重篤な有害事象	過敏症状	1	(3.7)	0	-	0	-	0	-	0	-	1	(2.2)	0	-
	腎および尿路障害	0	-	0	-	1	(3.7)	0	-	0	-	0	-	0	-
	肝胆道系障害	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
	血球減少	1	(3.7)	0	-	1	(3.7)	0	-	0	-	0	-	1	(5.6)
	心膜炎、心筋炎、胸膜炎	0[c]	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
重篤な副作用	過敏症状	1	(3.7)	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
	腎および尿路障害	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
	肝胆道系障害	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
	血球減少	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
	心膜炎、心筋炎、胸膜炎	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1

a：「間質性肺疾患」「膵炎」「中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群」「薬剤性過敏症症候群」の有害事象はいずれの試験においても認められなかったため、記載を省略した。

b：投与期の 4 例のほか、後観察期においては 2 例認められた。

c：投与期には認められなかったが、後観察期においては 1 例認められた。

Source：2.7.4.2.1.7 項の表 2.7.4-57～表 2.7.4-73 より作成

2.5.5.2.3.6.1 過敏症状

2.5.5.2.3.6.1.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の「過敏症状」の有害事象の一覧を表 2.5.5-27 に示した。

投与期における「過敏症状」の有害事象の発現率は 14.8%（4/27 例）であり、薬物不耐性および湿疹が各 2 例、上腹部痛および蕁麻疹が各 1 例に認められた（湿疹および上腹部痛の 1 例、湿疹および蕁麻疹の 1 例は、それぞれ同一被験者）。また、後観察期において、発熱および上腹部痛が各 1 例に認められた。

このうち副作用と判断された事象は、薬物不耐性の 2 例であった。これらの副作用は、1 例は重度、重篤、他の 1 例は中等度、非重篤で、いずれも治験薬の投与中止に至った。転帰は、いずれも回復であった。

治験薬との因果関係が否定された事象については、いずれも軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らなかった。転帰は、上腹部痛の 2 例は未回復、その他はいずれも回復または軽快であった。

P21 試験で認められた「過敏症状」の有害事象については、2.7.4.2.1.7.1.1 項に詳述した。

表 2.5.5-27 「過敏症状」の有害事象の一覧（投与期および後観察期：9 週間）（P21 試験）

体重区分 (治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳) /性別	有害事象名 医師記載名 /基本語(PT) /器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a] (日)	持続期間[b] (日)	重篤度 /重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
18 kg以上23 kg以下 (300 mg錠)	[redacted]	[redacted] 女性	リアルダ錠不耐症 PT 薬物不耐性 SOC 一般・全身障害および投与部位の状態	投与期	6	32	非重篤 中等度	中止（再投与なし）	軽快	否定できない
35 kg超50 kg以下 (600 mg錠)	[redacted]	[redacted] 男性	発熱 PT 発熱 SOC 一般・全身障害および投与部位の状態	後観察期	69	4	非重篤 軽度	該当せず	回復	否定できる
	[redacted]	[redacted] 女性	顔面湿疹 PT 湿疹 SOC 皮膚および皮下組織障害	投与期	2	82	非重篤 軽度	不変	軽快	否定できる
			上腹部痛 PT 上腹部痛 SOC 胃腸障害	投与期	55	29	非重篤 軽度	不変	未回復	否定できる
	[redacted]	[redacted] 男性	蕁麻疹 PT 蕁麻疹 SOC 皮膚および皮下組織障害	投与期	8	2	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
			湿疹 PT 湿疹 SOC 皮膚および皮下組織障害	投与期	12	3	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
50 kg超90 kg以下 (1200 mg錠)	[redacted]	[redacted] 女性	5-ASA不耐性 PT 薬物不耐性 SOC 一般・全身障害および投与部位の状態	投与期	1	24	重篤 重度	中止（再投与なし）	軽快	否定できない
	[redacted]	[redacted] 女性	心窩部痛 PT 上腹部痛 SOC 胃腸障害	後観察期	15	7	非重篤 軽度	該当せず	未回復	否定できる

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。薬物不耐性（被験者番号[redacted]、[redacted]）の最終転帰は回復であった。
Source：資料番号 5.3.7.2.4 16.2.9.2 を改変

2.5.5.2.3.6.1.2 P22 試験（評価資料）

P22 試験の「過敏症状」の有害事象の一覧を表 2.5.5-28 に示した。

投与期における「過敏症状」の有害事象の発現率は 21.7%（5/23 例）であり、下痢が 3 例、腹痛が 2 例および肛門湿疹が 1 例に認められた（下痢および腹痛の 1 例は同一被験者）。

このうち副作用と判断された事象は、下痢および腹痛の 1 例（同一被験者）であった。これらの副作用は、いずれも軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。

治験薬との因果関係が否定された事象についても、いずれも軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。

P22 試験で認められた「過敏症状」の有害事象については、2.7.4.2.1.7.1.2 項に詳述した。

表 2.5.5-28 「過敏症状」の有害事象の一覧（投与期および後観察期：49 週間）
（P22 試験）

体重区分(治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳)/性別	有害事象名 医師記載名/基本語(PT)/器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	重篤度/重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
23 kg超35 kg以下(600 mg錠)	[redacted]	[redacted] 女性	肛門周囲湿疹 PT 肛門湿疹 SOC 胃腸障害	投与期	136	75	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
	[redacted]	[redacted] 女性	腹痛 PT 腹痛 SOC 胃腸障害	投与期	75	1	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
			腹痛 PT 腹痛 SOC 胃腸障害	投与期	78	1	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
			腹痛 PT 腹痛 SOC 胃腸障害	投与期	90	1	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
			腹痛 PT 腹痛 SOC 胃腸障害	投与期	103	1	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
			腹痛 PT 腹痛 SOC 胃腸障害	投与期	210	1	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
35 kg超50 kg以下(600 mg錠)	[redacted]	[redacted] 男性	下痢 PT 下痢 SOC 胃腸障害	投与期	199	11	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる
50 kg超90 kg以下(1200 mg錠)	[redacted]	[redacted] 女性	腹痛 PT 腹痛 SOC 胃腸障害	投与期	108	6	非重篤 軽度	不変	回復	否定できない
			下痢 PT 下痢 SOC 胃腸障害	投与期	112	1	非重篤 軽度	不変	回復	否定できない
			腹痛 PT 腹痛 SOC 胃腸障害	投与期	252	1	非重篤 軽度	不変	回復	否定できない
	[redacted]	[redacted] 女性	下痢 PT 下痢 SOC 胃腸障害	投与期	274	2	非重篤 軽度	不変	回復	否定できる

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。
Source：資料番号 5.3.7.2.5 16.2.9.2 を改変

2.5.5.2.3.6.1.3 319 試験（参考資料）

2.5.5.2.3.6.1.3.1 DBA 期

319 試験の DBA 期における「過敏症状」の有害事象の一覧を表 2.5.5-29 に示した。

「過敏症状」の有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 11.1%（3/27 例）および 15.4%（4/26 例）であり、低用量群では発熱が 2 例、腹痛および下痢が各 1 例（発熱および下痢の 1 例は同一被験者）に認められ、高用量群では腹痛が 2 例、発熱、上腹部痛および下腹部痛が各 1 例（腹痛および発熱の 1 例は同一被験者）に認められた。

このうち副作用と判断された事象はなかった。いずれも非重篤で、重度の事象はなく、治験薬の投与中止には至らなかった。転帰は、高用量群における下腹部痛の 1 例は未回復、その他はいずれも回復または軽快であった。

表 2.5.5-29 「過敏症状」の有害事象の一覧（DBA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	35 kg超50 kg以下 (1800 mg)	[redacted]	1 男性	下痢 (LOOSE STOOLS)	二重盲検活動期	18	-	非重篤	軽度	不変	軽快	関連なし
				発熱 (FEVER)	二重盲検活動期	43	1	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
	50 kg超90 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	1 男性	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	二重盲検活動期	10	4	非重篤	中等度	中断	回復	関連なし
		[redacted]	1 男性	発熱 (FEVER)	二重盲検活動期	7	-	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
高用量群	23 kg超35 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	女性	上腹部痛 (STOMACH ACHE)	二重盲検活動期	23	6	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	1 男性	発熱 (FEVER)	二重盲検活動期	13	2	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
				腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	二重盲検活動期	26	4	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	1 男性	下腹部痛 (SLIGHTLY WORSENED LEFT LOWER QUADRANT PAIN)	二重盲検活動期	1	-	非重篤	軽度	不変	未回復	関連なし
		[redacted]	1 男性	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	二重盲検活動期	52	-	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
-：回復日または転帰確認日のデータなし、あるいは部分日付のため算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.2 AAE012 を改変

2.5.5.2.3.6.1.3.2 DBM 期

319 試験の DBM 期における「過敏症状」の有害事象の一覧を表 2.5.5-30 に示した。

「過敏症状」の有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 16.7%（7/42 例）および 22.2%（10/45 例）であり、低用量群では腹痛および上腹部痛が各 3 例、下痢が 1 例に認められ、高用量群では腹痛が 5 例、上腹部痛および下痢が各 2 例、発疹および発熱が各 1 例（腹痛および発熱の 1 例は同一被験者）に認められた。

このうち副作用と判断された事象は、低用量群における上腹部痛および下痢の各 1 例、高用量群における下痢および発疹の各 1 例であった。これらの副作用は、いずれも非重篤で、重度の事象はなかった。低用量群における下痢の 1 例以外は治験薬の投与中止に至ったものの、転帰は、いずれも回復または軽快であった。

治験薬との因果関係が否定された事象については、高用量群における上腹部痛の 1 例は重篤、その他はいずれも非重篤であった。重度の事象はなく、いずれも治験薬の投与中止には至らなかった。転帰は、高用量群における非重篤の上腹部痛の 1 例は未回復、その他はいずれも回復であった。

表 2.5.5-30 「過敏症状」の有害事象の一覧（DBM 期：26 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	50 kg超90 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	1 女性	腹痛 (RETURN OF ABDOMINAL PAIN)	二重盲検寛解期	87	10	非重篤	中等度	不変	回復	関連なし
		[redacted]	1 男性	上腹部痛 (STOMACH ACHE)	二重盲検寛解期	1	-	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
		[redacted]	1 男性	下痢 (CHANGED STOOL CONSISTENCY TO LOOSE FORM)	二重盲検寛解期	13	4	非重篤	軽度	不変	回復	関連あり
		[redacted]	1 女性	上腹部痛 (NAUSEA, STOMACH AKE)	二重盲検寛解期	3	2	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
		[redacted]	1 女性	腹痛 (WORSENING OF ABDOMINAL PAIN)	二重盲検寛解期	36	2	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
				腹痛 (WORSENING OF ABDOMINAL PAIN)	二重盲検寛解期	41	1	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
		[redacted]	1 女性	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	二重盲検寛解期	126	1	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
				腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	二重盲検寛解期	157	2	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
		[redacted]	1 女性	上腹部痛 (STOMACH ACHE)	二重盲検寛解期	3	5	非重篤	中等度	中止	回復	関連あり
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	1 女性	下痢 (BLOODY, WATERY STOOLS)	二重盲検寛解期	97	-	非重篤	中等度	中止	軽快	関連あり
		[redacted]	1 男性	発熱 (FEVER)	二重盲検寛解期	138	4	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
				腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	二重盲検寛解期	242	1	非重篤	軽度	該当せず	回復	関連なし
		[redacted]	1 男性	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	二重盲検寛解期	177	4	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
				腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	二重盲検寛解期	186	2	非重篤	軽度	該当せず	回復	関連なし
	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	1 女性	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	二重盲検寛解期	220	39	非重篤	軽度	該当せず	回復	関連なし
		[redacted]	1 女性	上腹部痛 (ABDOMINAL PAIN IN EPIGASTRIC REGION)	二重盲検寛解期	112	5	重篤	中等度	不変	回復	関連なし
				上腹部痛 (ABDOMINAL PAIN IN EPIGASTRIC REGION)	二重盲検寛解期	126	34	重篤	軽度	不変	回復	関連なし
		[redacted]	1 女性	発疹 (RASH)	二重盲検寛解期	8	4	非重篤	軽度	中止	回復	関連あり
		[redacted]	1 男性	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	二重盲検寛解期	133	8	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
		[redacted]	1 女性	下痢 (DIARRHEA)	二重盲検寛解期	79	1	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
		[redacted]	1 女性	腹痛 (ABDOMEN PAIN)	二重盲検寛解期	192	3	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
		[redacted]	1 女性	上腹部痛 (ABDOMINAL PAIN EPIGASTRIC)	二重盲検寛解期	140	-	非重篤	軽度	不変	未回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBM 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
-：回復日または転帰確認日のデータなし、あるいは部分日付のため算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.2 MAE012 を改変

2.5.5.2.3.6.1.3.3 OLA 期

319 試験の OLA 期における「過敏症状」の有害事象の一覧を表 2.5.5-31 に示した。

「過敏症状」の有害事象の発現率は 11.1%（2/18 例）であり、湿疹および腹痛が各 1 例に認められた。

このうち副作用と判断された事象はなかった。いずれも非重篤であり、重度の事象はなく、治験薬の投与中止には至らなかった。転帰は、いずれも回復または軽快であった。

表 2.5.5-31 「過敏症状」の有害事象の一覧（OLA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳) /性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	湿疹 (ECZEMA)	非盲検活動期	77	-	非重篤	軽度	不変	軽快	関連なし
	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	腹痛 (ABDOMINAL PAIN)	非盲検活動期	41	4	非重篤	中等度	不変	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：OLA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
-：回復日または転帰確認日のデータなし、あるいは部分日付のため算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.2 OAE012 を改変

2.5.5.2.3.6.2 腎および尿路障害

2.5.5.2.3.6.2.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の「腎および尿路障害」の有害事象の一覧を表 2.5.5-32 に示した。

投与期における「腎および尿路障害」の有害事象の発現率は 3.7%（1/27 例）であり、β－Nアセチル-D-グルコサミニダーゼ（以下、NAG）増加が 1 例に認められた。軽度、非重篤で、副作用と判断されたものの、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。

P21 試験で認められた「腎および尿路障害」の有害事象については、2.7.4.2.1.7.2.1 項に詳述した。

表 2.5.5-32 「腎および尿路障害」の有害事象の一覧（投与期および後観察期：9 週間）（P21 試験）

体重区分 (治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳) /性別	有害事象名 医師記載名 /基本語(PT) /器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a] (日)	持続期間[b] (日)	重篤度 /重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
35 kg超50 kg以下 (600 mg錠)	[redacted]	[redacted] 女性	NAG高値 PT β－Nアセチル-D-グルコサミニダーゼ増加 SOC 臨床検査	投与期	28	57	非重篤 軽度	不変	回復	否定できない

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。
Source：資料番号 5.3.7.2.4 16.2.9.2 を改変

2.5.5.2.3.6.2.2 P22 試験（評価資料）

「腎および尿路障害」の有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.3.6.2.3 319 試験（参考資料）

2.5.5.2.3.6.2.3.1 DBA 期

319 試験の DBA 期における「腎および尿路障害」の有害事象の一覧を表 2.5.5-33 に示した。

「腎および尿路障害」の有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 3.7%（1/27 例）および 0%（0/26 例）であり、低用量群において、腎盂腎炎および尿路感染が 1 例（同一被験者）に認められた。このうち副作用と判断された事象はなかった。腎盂腎炎は、重度、重篤であったものの、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。尿路感染は、軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。

表 2.5.5-33 「腎および尿路障害」の有害事象の一覧（DBA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	35 kg超50 kg以下 (1800 mg)	[redacted]	1[redacted] 男性	尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	二重盲検活動期	26	8	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
				腎盂腎炎 (PYELONEPHRITIS)	二重盲検活動期	35	24	重篤	重度	不変	回復	関連なし
				尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	二重盲検活動期	35	6	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
Source：資料番号 5.3.5.3.2 AAE013 を改変

2.5.5.2.3.6.2.3.2 DBM 期

319 試験の DBM 期における「腎および尿路障害」の有害事象の一覧を表 2.5.5-34 に示した。

「腎および尿路障害」の有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 2.4%（1/42 例）および 4.4%（2/45 例）であり、低用量群では尿路感染が 1 例に認められ、高用量群では、尿路感染および排尿困難が各 1 例に認められた。いずれも治験薬との因果関係は否定され、軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。

表 2.5.5-34 「腎および尿路障害」の有害事象の一覧（DBM 期：26 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	50 kg超90 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	二重盲検寛解期	36	8	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	排尿困難 (DYSURIA)	二重盲検寛解期	109	3	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし
	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	二重盲検寛解期	97	5	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBM 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
Source：資料番号 5.3.5.3.2 MAE013 を改変

2.5.5.2.3.6.2.3.3 OLA 期

319 試験の OLA 期における「腎および尿路障害」の有害事象の一覧を表 2.5.5-35 に示した。

「腎および尿路障害」の有害事象の発現率は 5.6%（1/18 例）であり、尿路感染が 1 例に認められた。治験薬との因果関係は否定され、中等度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。

表 2.5.5-35 「腎および尿路障害」の有害事象の一覧（OLA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
高用量群	23 kg超35 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	尿路感染 (URINARY TRACT INFECTION)	非盲検活動期	60	10	非重篤	中等度	不変	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
Source：資料番号 5.3.5.3.2 OAE013 を改変

2.5.5.2.3.6.3 肝胆道系障害

2.5.5.2.3.6.3.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の「肝胆道系障害」の有害事象の一覧を表 2.5.5-36 に示した。

投与期に「肝胆道系障害」の有害事象は認められず、後観察期において、肝酵素上昇が 1 例に認められた。治験薬との因果関係は否定され、軽度、非重篤で、転帰は軽快であった。

P21 試験で認められた「肝胆道系障害」の有害事象については、2.7.4.2.1.7.3.1 項に詳述した。

表 2.5.5-36 「肝胆道系障害」の有害事象の一覧（投与期および後観察期：9 週間）（P21 試験）

体重区分(治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳)/性別	有害事象名 医師記載名/基本語(PT)/器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a](日)	持続期間[b](日)	重篤度/重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
35 kg超50 kg以下(600 mg錠)	[redacted]	[redacted]女性	肝酵素上昇 PT 肝酵素上昇 SOC 臨床検査	後観察期	36	17	非重篤 軽度	該当せず	軽快	否定できる

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。
Source：資料番号 5.3.7.2.4 16.2.9.2 を改変

2.5.5.2.3.6.3.2 P22 試験（評価資料）

「肝胆道系障害」の有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.3.6.3.3 319 試験（参考資料）

2.5.5.2.3.6.3.3.1 DBA 期

319 試験の DBA 期における「肝胆道系障害」の有害事象の一覧を表 2.5.5-37 に示した。

「肝胆道系障害」の有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 3.7%（1/27 例）および 3.8%（1/26 例）であり、低用量群では胆嚢炎が 1 例に認められ、高用量群では ALT 増加が 1 例に認められた。

このうち副作用と判断された事象はなかった。低用量群における胆嚢炎は、当該被験者において治験薬の投与中止に至った重篤な小腸炎の発現から 10 日目に認められた事象であり、重度であったものの、非重篤で、転帰は、回復したが後遺症ありであった（2.5.5.2.3.5.2.3.1 項参照）。高用量群における ALT 増加は、軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。

表 2.5.5-37 「肝胆道系障害」の有害事象の一覧（DBA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a](1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語)(医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b](日)	持続期間[c](日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	35 kg超50 kg以下(1800 mg)	[redacted]	[redacted]女性	胆嚢炎 (CHOLECYSTITIS)	二重盲検活動期	15	8	非重篤	重度	該当せず	回復したが後遺症あり	関連なし
高用量群	50 kg超90 kg以下(4800 mg)	[redacted]	[redacted]男性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ALT ABNORMAL HIGH)	二重盲検活動期	57	152	非重篤	軽度	不変	回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
Source：資料番号 5.3.5.3.2 AAE014 を改変

2.5.5.2.3.6.3.3.2 DBM 期

319 試験の DBM 期における「肝胆道系障害」の有害事象の一覧を表 2.5.5-38 に示した。

「肝胆道系障害」の有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 0%（0/42 例）および 4.4%（2/45 例）であり、高用量群において、ALT 増加、γ-GTP 増加および AST 増加が 1 例（同一被験者、ALT 増加および γ-GTP 増加は各 2 件）、血中ビリルビン増加が 1 例に認められた。

このうち副作用と判断された事象は、ALT 増加、γ-GTP 増加および AST 増加の 1 例（同一被験者、ALT 増加および γ-GTP 増加は各 2 件中 1 件）であった。いずれも重度、非重篤で、γ-GTP 増加は投与中止に至ったが、その他の事象は治験薬の投与中止には至らなかった。転帰は、いずれも回復であった。当該被験者における ALT、γ-GTP および AST の検査値の推移は、2.7.4.2.1.7.3.3.2 項に示した。

治験薬との因果関係が否定された事象については、いずれも非重篤で、重度の事象はなく、治験薬の投与中止には至らなかった。転帰は、血中ビリルビン増加は未回復、その他はいずれも回復であった。

表 2.5.5-38 「肝胆道系障害」の有害事象の一覧（DBM 期：26 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	1 男性	アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ALT INCREAST)	二重盲検寛解期	62	26	非重篤	中等度	不変	回復	関連なし
				γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加 (GGTP INCREASE)	二重盲検寛解期	62	26	非重篤	中等度	不変	回復	関連なし
				アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 (ALT INCREASE)	二重盲検寛解期	149	23	非重篤	重度	該当せず	回復	関連あり
				アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 (AST INCREASE)	二重盲検寛解期	149	23	非重篤	重度	該当せず	回復	関連あり
				γ−グルタミルトランスフェラーゼ増加 (GGTP INCREASE)	二重盲検寛解期	149	23	非重篤	重度	中止	回復	関連あり
	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	1 女性	血中ビリルビン増加 (HIGH LEVEL OF BILIRUBIN)	二重盲検寛解期	249	-	非重篤	軽度	該当せず	未回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBM 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
-：回復日または転帰確認日のデータなし、あるいは部分日付のため算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.2 MAE014 を改変

2.5.5.2.3.6.3.3.3 OLA 期

「肝胆道系障害」の有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.3.6.4 血球減少

2.5.5.2.3.6.4.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の「血球減少」の有害事象の一覧を表 2.5.5-39 に示した。

投与期における「血球減少」の有害事象の発現率は 7.4%（2/27 例）であり、貧血が 2 例に認められた。

このうち副作用と判断された事象はなかった。貧血の 2 例中 1 例は重度、重篤であったものの、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。他の 1 例は、軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は未回復であった。

P21 試験で認められた「血球減少」の有害事象については、2.7.4.2.1.7.4.1 項に詳述した。

表 2.5.5-39 「血球減少」の有害事象の一覧（投与期および後観察期：9 週間）（P21 試験）

体重区分 (治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳) /性別	有害事象名 医師記載名 /基本語(PT) /器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a] (日)	持続期間[b] (日)	重篤度 /重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
35 kg超50 kg以下 (600 mg錠)	[redacted]	1[redacted] 女性	貧血 PT 貧血 SOC 血液およびリンパ系障害	投与期	14	39	重篤 重度	不変	軽快	否定できる
50 kg超90 kg以下 (1200 mg錠)	[redacted]	1[redacted] 女性	貧血の増悪（Hb、Htの低下） PT 貧血 SOC 血液およびリンパ系障害	投与期	28	36	非重篤 軽度	不変	未回復	否定できる

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。被験者番号 [redacted] の最終転帰は回復であった。
Source：資料番号 5.3.7.2.4 16.2.9.2 を改変

2.5.5.2.3.6.4.2 P22 試験（評価資料）

「血球減少」の有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.3.6.4.3 319 試験（参考資料）

2.5.5.2.3.6.4.3.1 DBA 期

319 試験の DBA 期における「血球減少」の有害事象の一覧を表 2.5.5-40 に示した。

「血球減少」の有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 3.7%（1/27 例）および 3.8%（1/26 例）であり、両群ともに、貧血が 1 例ずつ認められた。

このうち副作用と判断された事象はなかった。低用量群の貧血は重度、重篤であったものの、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった。当該被験者におけるヘモグロビンの検査値の推移は、2.7.4.2.1.7.4.3.1 項に示した。

高用量群の貧血は、軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は軽快であった。

表 2.5.5-40 「血球減少」の有害事象の一覧（DBA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	35 kg超50 kg以下 (1800 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	貧血 (WORSENING OF ANEMIA)	二重盲検活動期	8	3	重篤	重度	該当せず	回復	関連なし
高用量群	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	貧血 (ANEMIA)	二重盲検活動期	54	-	非重篤	軽度	不変	軽快	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
-：回復日または転帰確認日のデータなし、あるいは部分日付のため算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.1 AAE016 を改変

2.5.5.2.3.6.4.3.2 DBM 期

319 試験の DBM 期における「血球減少」の有害事象の一覧を表 2.5.5-41 に示した。

「血球減少」の有害事象の発現率は、低用量群および高用量群で、それぞれ 7.1%（3/42 例）および 2.2%（1/45 例）であり、低用量群では貧血およびヘモグロビン減少が各 1 例、白血球減少症および好中球減少症が 1 例（同一被験者、各 3 件）に認められ、高用量群では貧血が 1 例に認められた。

このうち副作用と判断された事象はなかった。いずれも非重篤で、重度の事象はなく、治験薬の投与中止には至らなかった。転帰は、低用量群の貧血 1 例、白血球減少症および好中球減少症の 1 例（同一被験者、各 3 件中 1 件）は未回復、その他はいずれも軽快であった。

表 2.5.5-41 「血球減少」の有害事象の一覧（DBM 期：26 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳)/性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
低用量群	50 kg超90 kg以下 (2400 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	貧血 (ANAEMIA - MORE SERIOUS AS PREVIOUS)	二重盲検寛解期	57	203	非重篤	中等度	不変	未回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 女性	ヘモグロビン減少 (DEFICIENCY OF HEMOGLOBIN)	二重盲検寛解期	194	-	非重篤	軽度	該当せず	軽快	関連なし
		[redacted]	[redacted] 女性	白血球減少症 (LEUKOPENIA)	二重盲検寛解期	58	161	非重篤	中等度	不変	軽快	関連なし
				好中球減少症 (NEUTROPENIA)	二重盲検寛解期	58	161	非重篤	中等度	不変	軽快	関連なし
				白血球減少症 (LEUKOPENIA)	二重盲検寛解期	219	22	非重篤	軽度	不変	未回復	関連なし
				好中球減少症 (NEUTROPENIA)	二重盲検寛解期	219	22	非重篤	軽度	不変	未回復	関連なし
				白血球減少症 (LEUKOPENIA)	二重盲検寛解期	241	-	非重篤	中等度	該当せず	軽快	関連なし
				好中球減少症 (NEUTROPENIA)	二重盲検寛解期	241	-	非重篤	中等度	該当せず	軽快	関連なし
高用量群	35 kg超50 kg以下 (3600 mg)	[redacted]	[redacted] 女性	貧血 (ANEMIA)	二重盲検寛解期	63	-	非重篤	軽度	不変	軽快	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：DBM 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
-：回復日または転帰確認日のデータなし、あるいは部分日付のため算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.1 MAE016 を改変

2.5.5.2.3.6.4.3.3 OLA 期

319 試験の OLA 期における「血球減少」の有害事象の一覧を表 2.5.5-42 に示した。

「血球減少」の有害事象の発現率は 11.1%（2/18 例）であり、貧血が 2 例に認められた。

このうち副作用と判断された事象はなかった。貧血の 2 例中 1 例は中等度、重篤で、治験薬を増量し投与中止には至らず、転帰は回復であった。他の 1 例は軽度、非重篤で、治験薬に対する処置は不明であり、転帰は未回復であった。

表 2.5.5-42 「血球減少」の有害事象の一覧（OLA 期：8 週間）（319 試験）

投与群[a]	体重区分[a] (1日あたりの投与量)	被験者番号	年齢(歳) /性別	PT(基本語) (医師記載名)	発現時期	発現までの日数[b] (日)	持続期間[c] (日)	重篤度	重症度	治験薬に対する処置	転帰	治験薬との因果関係
高用量群	50 kg超90 kg以下 (4800 mg)	[redacted]	[redacted] 男性	貧血 (PROGRESSION OFPREVIOUS ANEAMIA)	非盲検活動期	28	2	重篤	中等度	増量	回復	関連なし
		[redacted]	[redacted] 男性	貧血 (ANEMIA)	非盲検活動期	57	-	非重篤	軽度	不明	未回復	関連なし

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：OLA 期における投与群および体重区分
b：初回投与開始日からの日数
c：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
-：回復日または転帰確認日のデータなし、あるいは部分日付のため算出不能
Source：資料番号 5.3.5.3.1 OAE016 を改変

2.5.5.2.3.6.5 心膜炎、心筋炎、胸膜炎

2.5.5.2.3.6.5.1 P21 試験（評価資料）

P21 試験の「心膜炎、心筋炎、胸膜炎」の有害事象の一覧を表 2.5.5-43 に示した。

投与期に「心膜炎、心筋炎、胸膜炎」の有害事象は認められず、後観察期において、心膜炎が 1 例に認められた。本事象は、治験薬との因果関係は否定された。中等度、重篤で、転帰は回復であった。

P21 試験で認められた「心膜炎、心筋炎、胸膜炎」の有害事象については、2.7.4.2.1.7.5.1 項に詳述した。

表 2.5.5-43 「心膜炎、心筋炎、胸膜炎」の有害事象の一覧
（投与期および後観察期：9 週間）（P21 試験）

体重区分 (治験薬の種類)	被験者番号	年齢(歳) /性別	有害事象名 医師記載名 /基本語(PT) /器官別大分類(SOC)	発現時期	発現までの日数[a] (日)	持続期間[b] (日)	重篤度 /重症度	治験薬に対する処置	転帰[c]	治験薬との因果関係
35 kg超50 kg以下 (600 mg錠)	[redacted]	[redacted] 女性	心膜炎 PT 心膜炎 SOC 心臓障害	後観察期	21	32	重篤 中等度	該当せず	軽快	否定できる

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
a：投与開始日からの日数
b：有害事象発現日から回復日または転帰確認日までの日数
c：後観察期終了時までの転帰を示した。最終転帰は回復であった。
Source：資料番号 5.3.7.2.4 16.2.9.2 を改変

2.5.5.2.3.6.5.2 P22 試験（評価資料）

「心膜炎、心筋炎、胸膜炎」の有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.3.6.5.3 319 試験（参考資料）

「心膜炎、心筋炎、胸膜炎」の有害事象は認められなかった。

2.5.5.2.3.7 小児を対象とした国内外臨床試験成績の比較

本 2.5.5.2.3.7 項では、2.5.5.2.3.1 項～2.5.5.2.3.6 項を参照し、小児 UC 患者における安全性について、国内で実施された P21 試験および P22 試験における比較的よく見られた有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、重度の有害事象および注目すべき有害事象を、海外で実施された 319 試験の DBA 期（高用量群）および DBM 期（低用量群）の成績とそれぞれ比較した。なお、319 試験のデザインは、P21 試験または P22 試験のデザインと大きく異なるため（2.5.5.1.1.1 項～2.5.5.1.1.3 項参照）、詳細な比較は困難であった。

2.5.5.2.3.7.1 活動期

有害事象の発現率は、P21 試験の投与期では 66.7%（18/27 例）、319 試験の DBA 期（高用量群）では 57.7%（15/26 例）であった。副作用の発現率は、P21 試験の投与期では 18.5%（5/27 例）、319 試験の DBA 期（高用量群）では 0%（0/26 例）であった。

P21 試験の投与期に 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、便秘（各 11.1%［3/27 例］）、貧血、上気道の炎症、湿疹、薬物不耐性および残留製品存在（各 7.4%［2/27 例］）であり、このうち便秘の 3 例中 1 例、薬物不耐性および残留製品存在の各 2 例（いずれも）は副作用と判断された。319 試験の DBA 期（高用量群）で 2 例以上に認められた有害事象は、消化不良（11.5%［3/26 例］）、頭痛、咽頭炎、ウイルス感染、腹痛（各 7.7%［2/26 例］）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

重篤な有害事象は、P21 試験の投与期では 3 例（ヘルパンギーナおよび貧血が 1 例［同一被験者］、潰瘍性大腸炎および薬物不耐性が各 1 例）に認められ、319 試験の DBA 期（高用量群）では認められなかった。
重篤な副作用は、P21 試験の投与期における薬物不耐性の 1 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、P21 試験の投与期では 5 例（薬物不耐性および潰瘍性大腸炎が各 2 例、ヘルパンギーナが 1 例）に認められ、319 試験の DBA 期（高用量群）では認められなかった。
治験薬の投与中止に至った副作用は、P21 試験の投与期における薬物不耐性の 2 例（1 例は前述の重篤な副作用）であった。

重度の有害事象は、P21 試験の投与期では 2 例（貧血および薬物不耐性が各 1 例）に認められ、319 試験の DBA 期（高用量群）では認められなかった。
重度の副作用は、P21 試験の投与期における薬物不耐性の 1 例（前述の重篤な副作用）であった。

注目すべき有害事象は、P21 試験の投与期では「過敏症状」が 4 例（薬物不耐性および湿疹が各 2 例、上腹部痛、蕁麻疹が各 1 例［湿疹および上腹部痛の 1 例、湿疹および蕁麻疹の

1 例は、それぞれ同一被験者]）、「腎および尿路障害」が 1 例（NAG 増加）、「血球減少」が 2 例（いずれも貧血）、319 試験の DBA 期（高用量群）では「過敏症状」が 4 例（腹痛が 2 例、発熱、上腹部痛および下腹部痛が各 1 例［腹痛および発熱の 1 例は同一被験者］）、「肝胆道系障害」が 1 例（ALT 増加）、「血球減少」が 1 例（貧血）に認められた。

注目すべき副作用は、P21 試験の投与期では「過敏症状」が 2 例（いずれも薬物不耐性）、「腎および尿路障害」が 1 例（NAG 増加）に認められ、319 試験の DBA 期（高用量群）では認められなかった。このうち P21 試験の投与期における薬物不耐性の 1 例は、前述の重篤な副作用であった。

以上、有害事象の発現率は P21 試験の投与期と 319 試験の DBA 期（高用量群）で同程度であったが、副作用は P21 試験でのみ認められた。重篤な副作用、治験薬の投与中止に至った副作用または重度の副作用に該当する事象として、P21 試験の投与期において薬剤不耐性の副作用が 2 例（1 例は重度・重篤、1 例は中等度・非重篤、いずれも治験薬の投与中止に至った）に認められた。また、注目すべき副作用として、薬剤不耐性の副作用（「過敏症状」に該当）の他、NAG 増加の副作用（「腎および尿路障害」に該当）も 1 例に認められ、両試験における副作用の発現状況に違いが認められた。しかしながら、P21 試験で認められた薬物不耐性および NAG 増加の副作用については、2.5.5.2.3.8 項で成人を対象とした臨床試験成績と比較、考察し、小児 UC 患者において、成人 UC 患者に比し、特別な注意喚起の必要はないと考えた。

2.5.5.2.3.7.2 寛解期

有害事象の発現率は、P22 試験の投与期では 87.0%（20/23 例）、319 試験の DBM 期（低用量群）では 64.3%（27/42 例）であった。副作用の発現率は、P22 試験の投与期では 13.0%（3/23 例）、DBM 期（低用量群）では 16.7%（7/42 例）であった。

P22 試験の投与期に 2 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎（39.1%［9/23 例］）、インフルエンザ、上気道の炎症、潰瘍性大腸炎および嘔吐（各 21.7%［5/23 例］）、頭痛および下痢（各 13.0%［3/23 例］）、水痘、腹痛、齲歯および靭帯捻挫（各 8.7%［2/23 例］）であり、このうち頭痛および下痢の各 3 例中 1 例ならびに腹痛の 2 例中 1 例は副作用と判断された。319 試験の DBM 期（低用量群）で 2 例以上に認められた有害事象は、潰瘍性大腸炎（14.3%［6/42 例］）、上咽頭炎、腹痛および上腹部痛（各 7.1%［3/42 例］）、頭痛、月経困難症、ウイルス感染および悪心（各 4.8%［2/42 例］）であり、このうち潰瘍性大腸炎の 6 例中 4 例は副作用と判断された。

重篤な有害事象は、P22 試験の投与期では 2 例（脳出血および脳ヘルニアが 1 例［同一被験者］、潰瘍性大腸炎が 1 例）、319 試験の DBM 期（低用量群）では 3 例（角膜損傷および網膜損傷が 1 例［同一被験者］、交通事故および脊椎圧迫骨折が 1 例［同一被験者］、潰瘍性大腸炎が 1 例）に認められた。これらはいずれも治験薬との因果関係は否定された。

治験薬の投与中止に至った有害事象は、P22 試験の投与期では 6 例（潰瘍性大腸炎が 5 例、脳出血および脳ヘルニアが 1 例［同一被験者］）、319 試験の DBM 期（低用量群）では 8 例（潰瘍性大腸炎が 6 例、血便排泄および上腹部痛が各 1 例）に認められた。

治験薬の投与中止に至った副作用は、319 試験の DBM 期（低用量群）における潰瘍性大腸炎の 4 例、血便排泄および上腹部痛の各 1 例であり、P22 試験の投与期では認められなかった。

重度の有害事象は、P22 試験の投与期では 1 例（脳出血および脳ヘルニアが 1 例［同一被験者］）、319 試験の DBM 期（低用量群）では 1 例（交通事故および脊椎圧迫骨折が 1 例［同一被験者］）に認められた。これらはいずれも治験薬との因果関係は否定された。

注目すべき有害事象は、P22 試験の投与期では「過敏症状」が 5 例（下痢が 3 例、腹痛が 2 例、肛門湿疹が 1 例［下痢および腹痛の 1 例は同一被験者］）、319 試験の DBM 期（低用量群）では「過敏症状」が 7 例（腹痛および上腹部痛が各 3 例、下痢が 1 例）、「腎および尿路障害」が 1 例（尿路感染）、「血球減少」が 3 例（白血球減少症および好中球減少症が 1 例［同一被験者］、貧血およびヘモグロビン減少が各 1 例）に認められた。

注目すべき副作用は、P22 試験の投与期では「過敏症状」が 1 例（下痢および腹痛）、319 試験の DBM 期（低用量）では「過敏症状」が 2 例（上腹部痛および下痢が各 1 例）に認められた。

以上、有害事象および副作用の発現率は、P22 試験の投与期と 319 試験の DBM 期（低用量群）で明らかな違いはなかった。重篤な副作用および重度の副作用は両試験ともに認められず、治験薬の投与中止に至った副作用は 319 試験の DBM 期（低用量群）でのみ認められた（潰瘍性大腸炎が 4 例、血便排泄および上腹部痛が各 1 例）。しかしながら、これらはいずれも非重篤で、重度ではなく、潰瘍性大腸炎については P22 試験でも治験薬の投与中止に至った有害事象として認められており、上腹部痛については P22 試験でも類似事象として腹痛の副作用が認められている。血便排泄については P22 試験では有害事象としては報告されなかったものの、血便は有効性の評価において認められている（2.5.4.3.2.2.1.1 項参照）。注目すべき副作用は、両試験とも「過敏症状」に該当する事象のみであった。これらを踏まえ、両試験における副作用の発現状況に、明らかな違いはないと考えた。

2.5.5.2.3.8 成人を対象とした臨床試験成績との比較

本 2.5.5.2.3.8 項では、P21 試験および P22 試験における比較的よく見られた有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象および注目すべき有害事象を、成人 U33 試験（MD-0901 4.8 g/日群）および成人 U32 試験（MD-0901 2.4 g/日群）の成績とそれぞれ比較し、考察した。なお、P21 試験および P22 試験における重度の有害事象は、いずれも重篤な有害事象であったため、2.5.5.2.3.8.2 項に包含される。

2.5.5.2.3.8.1 比較的よく見られる有害事象

2.5.5.2.3.8.1.1 活動期

P21 試験および成人 U33 試験の各試験の投与期に 2 例以上に認められた有害事象を表 2.5.5-44、2 例以上に認められた副作用を表 2.5.5-45 に示した。なお、P21 試験において投与期に認められたすべての有害事象は表 2.5.5-3、副作用は表 2.5.5-4、成人 U33 試験において投与期に認められたすべての有害事象は 2.7.4.8 項の付表 2.7.4-6、副作用は付表 2.7.4-7 に示した。

P21 試験の投与期において最も多く認められた有害事象は、上咽頭炎、潰瘍性大腸炎および便秘（各 11.1%［3/27 例］）であり、このうち上咽頭炎および潰瘍性大腸炎は、成人 U33 試験の投与期においても比較的よく認められ、発現率が上位であった（上咽頭炎：7.9%［11/140 例］、潰瘍性大腸炎：5.0%［7/140 例］）。

P21 試験の投与期において 2 例以上に認められた有害事象のうち成人 U33 試験で 1 例も認められなかった有害事象は、便秘（11.1%［3/27 例］）、上気道の炎症、湿疹および薬物不耐性（各 7.4%［2/27 例］）であった。このうち副作用は薬物不耐性の 2 例および便秘の 1 例であった。これらの副作用について、便秘の 1 例は軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、グリセリン（外用剤）および酸化マグネシウム（経口剤）の投与により、転帰は回復であった。薬物不耐性の 2 例中 1 例は重度、重篤、他の 1 例は中等度、非重篤で、いずれも治験薬の投与中止に至った。重度かつ重篤の 1 例は絶食補液管理および経腸栄養療法による処置がされ、中等度かつ非重篤の 1 例は治験薬の投与中止以外に特段の処置はなく、いずれも転帰は回復であった。

P21 試験の投与期において 2 例以上に認められた副作用は、薬物不耐性および残留製品存在（各 7.4%［2/27 例］）であり、このうち残留製品存在は、成人 U33 試験の投与期でも認められたが、薬物不耐性は、前述のとおり、成人 U33 試験では認められなかった。

薬物不耐性を含むメサラジンに対する過敏症状については、2.5.5.2.3.8.4 項で考察した。

表 2.5.5-44 P21 試験および成人 U33 試験において 2 例以上に認められた有害事象
（投与期：8 週間）

P21試験			成人U33試験 MD-0901 4 8 g/日群		
PT(基本語)	有害事象 (27例)		PT(基本語)	有害事象 (140例)	
	発現例数	発現率 (%)		発現例数	発現率 (%)
上咽頭炎	3	(11 1)	上咽頭炎	11	(7 9)
潰瘍性大腸炎	3	(11 1)	β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	9	(6 4)
便秘	3	(11 1)	潰瘍性大腸炎	7	(5 0)
貧血	2	(7 4)	血中ビリルビン増加	7	(5 0)
上気道の炎症	2	(7 4)	アミラーゼ増加	4	(2 9)
湿疹	2	(7 4)	頭痛	3	(2 1)
薬物不耐性	2	(7 4)	口腔咽頭痛	3	(2 1)
残留製品存在	2	(7 4)	麦粒腫	2	(1 4)
			高尿酸血症	2	(1 4)
			頚部痛	2	(1 4)
			Ｃ－反応性蛋白増加	2	(1 4)
			残留製品存在	2	(1 4)
			γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(1 4)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.2.1 14.3.1.4.1(1)および初回申請時の資料番号 5.3.5.1.3 14.3.1.3.1(1)より作成

表 2.5.5-45 P21 試験および成人 U33 試験において 2 例以上に認められた副作用
（投与期：8 週間）

P21試験			成人U33試験 MD-0901 4 8 g/日群		
PT(基本語)	副作用 (27例)		PT(基本語)	副作用 (140例)	
	発現例数	発現率 (%)		発現例数	発現率 (%)
薬物不耐性	2	(7 4)	β－ＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	7	(5 0)
残留製品存在	2	(7 4)	血中ビリルビン増加	7	(5 0)
			アミラーゼ増加	3	(2 1)
			高尿酸血症	2	(1 4)
			潰瘍性大腸炎	2	(1 4)
			残留製品存在	2	(1 4)
			γ－グルタミルトランスフェラーゼ増加	2	(1 4)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.2.1 14.3.1.4.1(2)および初回申請時の資料番号 5.3.5.1.3 14.3.1.3.1(2)より作成

2.5.5.2.3.8.1.2 寛解期

P22 試験および U32 試験おいてそれぞれ投与期に 2 例以上に認められた有害事象を表 2.5.5-46、副作用を表 2.5.5-47 に示した。なお、P22 試験において投与期に認められたすべての有害事象は表 2.5.5-5、副作用は表 2.5.5-6、成人 U32 試験において投与期に認められたすべての有害事象は 2.7.4.8 項の付表 2.7.4-8、副作用は 2.7.4.8 項の付表 2.7.4-9 に示した。

P22 試験の投与期において最も多く認められた有害事象は、上咽頭炎（39.1%［9/23 例］）であり、上咽頭炎は、成人 U32 試験の投与期においても最も多く認められた（41.0%［41/100 例］）。

P22 試験の投与期において 2 例以上に認められた有害事象の多くは成人 U32 試験の投与期でも認められ、成人 U32 試験で 1 例も認められなかった有害事象は、上気道の炎症（21.7%［5/23 例］）、水痘および靭帯捻挫（各 8.7%［2/23 例］）であった。これらの有害事象は、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

P22 試験の投与期において 2 例以上に認められた副作用はなかった。

表 2.5.5-46 P22 試験および成人 U32 試験において 2 例以上に認められた有害事象（投与期：48 週間）

P22試験			成人U32試験 MD-0901 2.4 g/日群		
PT(基本語)	有害事象 (23例)		PT(基本語)	有害事象 (100例)	
	発現例数	発現率 (%)		発現例数	発現率 (%)
上咽頭炎	9	(39.1)	上咽頭炎	41	(41.0)
インフルエンザ	5	(21.7)	潰瘍性大腸炎	10	(10.0)
上気道の炎症	5	(21.7)	下痢	5	(5.0)
潰瘍性大腸炎	5	(21.7)	気管支炎	4	(4.0)
嘔吐	5	(21.7)	頭痛	4	(4.0)
頭痛	3	(13.0)	そう痒症	4	(4.0)
下痢	3	(13.0)	アレルギー性鼻炎	4	(4.0)
水痘	2	(8.7)	腹部不快感	3	(3.0)
腹痛	2	(8.7)	腹痛	3	(3.0)
齲歯	2	(8.7)	βーNアセチルDグルコサミニダーゼ増加	3	(3.0)
靱帯捻挫	2	(8.7)	胃腸炎	3	(3.0)
			季節性アレルギー	3	(3.0)
			腹部膨満	2	(2.0)
			アミラーゼ増加	2	(2.0)
			節足動物刺傷	2	(2.0)
			喘息	2	(2.0)
			背部痛	2	(2.0)
			齲歯	2	(2.0)
			浮動性めまい	2	(2.0)
			湿疹	2	(2.0)
			胃炎	2	(2.0)
			胃食道逆流性疾患	2	(2.0)
			尿中ブドウ糖陽性	2	(2.0)
			血便排泄	2	(2.0)
			手足口病	2	(2.0)
			高血圧	2	(2.0)
			インフルエンザ	2	(2.0)
			歯周炎	2	(2.0)
			咽頭炎	2	(2.0)
			腱鞘炎	2	(2.0)
			感染性腸炎	2	(2.0)
			口腔咽頭痛	2	(2.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.4.1(1)および初回申請時の資料番号 5.3.5.1.2 14.3.1.3.1 より作成

表 2.5.5-47 P22 試験および成人 U32 試験において 2 例以上に認められた副作用（投与期：48 週間）

P22試験			成人U32試験 MD-0901 2.4 g/日群		
PT(基本語)	副作用 (23例)		PT(基本語)	副作用 (100例)	
	発現例数	発現率 (%)		発現例数	発現率 (%)
該当なし			潰瘍性大腸炎	4	(4.0)
			腹部膨満	2	(2.0)
			βーNアセチルDグルコサミニダーゼ増加	2	(2.0)
			そう痒症	2	(2.0)

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1
Source：資料番号 5.3.5.2.2 14.3.1.4.1(2)および初回申請時の資料番号 5.3.5.1.2 14.3.1.3.1 より作成

2.5.5.2.3.8.2 重篤な有害事象

2.5.5.2.3.8.2.1 活動期

P21 試験の重篤な有害事象の一覧は表 2.5.5-11 に示した。また、成人 U33 試験の重篤な有害事象の一覧は 2.7.4.8 項の付表 2.7.4-10 に示した。

P21 試験の投与期における重篤な有害事象の発現率は 11.1%（3/27 例）であり、ヘルパンギーナおよび貧血が 1 例（同一被験者）、潰瘍性大腸炎および薬物不耐性が各 1 例に認められた。また、後観察期において、心膜炎および心室血栓症が 1 例（投与期におけるヘルパンギーナおよび貧血と同一被験者）、低カリウム血症が 1 例に認められた。このうち副作用と判断された事象は、薬物不耐性のみであった（2.5.5.2.3.4.1 項参照）。

成人 U33 試験の投与期における重篤な有害事象の発現率は 2.1%（3/140 例）であり、間質性肺疾患、潰瘍性大腸炎および器質化肺炎が各 1 例に認められた。また、後観察期において、うつ病が 1 例に認められた。このうち副作用と判断された事象は、間質性肺疾患および器質化肺炎であった。

重篤な有害事象について、P21 試験および成人 U33 試験ともに潰瘍性大腸炎が認められた（各 1 例）。また、両試験ともに 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

重篤な副作用について、P21 試験で認められた薬物不耐性は、成人 U33 試験では認められなかった。薬物不耐性を含むメサラジンに対する過敏症状については、2.5.5.2.3.8.4 項で考察した。なお、成人 U33 試験で認められた間質性肺疾患および器質化肺炎は、P21 試験では認められなかった。

2.5.5.2.3.8.2.2 寛解期

P22 試験の重篤な有害事象の一覧は表 2.5.5-12 に示した。また、成人 U32 試験の重篤な有害事象の一覧は 2.7.4.8 項の付表 2.7.4-11 に示した。

P22 試験の投与期における重篤な有害事象の発現率は 8.7%（2/23 例）であり、脳出血および脳ヘルニアが 1 例（同一被験者）、潰瘍性大腸炎が 1 例に認められた。このうち副作用と判断された事象はなかった（2.5.5.2.3.4.2 項参照）。

成人 U32 試験の投与期における重篤な有害事象の発現率は 2.0%（2/100 例）であり、潰瘍性大腸炎および子宮頚部癌が各 1 例に認められた。このうち副作用と判断された事象はなかった。

重篤な有害事象について、P22 試験および成人 U32 試験ともに潰瘍性大腸炎が認められた（各 1 例）。また、両試験ともに 2 例以上に認められた重篤な有害事象はなかった。

重篤な副作用は、両試験ともに認められなかった。

2.5.5.2.3.8.3 治験薬の投与中止に至った有害事象

2.5.5.2.3.8.3.1 活動期

P21 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧は表 2.5.5-16 に示した。また、成人 U33 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧は 2.7.4.8 項の付表 2.7.4-12 に示した。

P21 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 18.5%（5/27 例）であり、薬物不耐性および潰瘍性大腸炎が各 2 例、ヘルパンギーナが 1 例に認められた。このうち副作用と判断された事象は、薬物不耐性の 2 例であった（2.5.5.2.3.5.1.1 項参照）。

成人 U33 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 5.7%（8/140 例）であり、潰瘍性大腸炎が 5 例、間質性肺疾患、肝機能異常および器質化肺炎が各 1 例に認められた。このうち副作用と判断された事象は、潰瘍性大腸炎の 2 例、間質性肺疾患、肝機能異常および器質化肺炎の各 1 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象について、P21 試験および成人 U33 試験ともに潰瘍性大腸炎が 2 例以上に認められた（P21 試験：2 例、成人 U33 試験：5 例）。

治験薬の投与中止に至った副作用について、P21 試験で 2 例に認められた薬物不耐性は、成人 U33 試験では認められなかった。薬物不耐性を含むメサラジンに対する過敏症状については、2.5.5.2.3.8.4 項で考察した。

2.5.5.2.3.8.3.2 寛解期

P22 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧は表 2.5.5-17 に示した。また、成人 U32 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の一覧は 2.7.4.8 項の付表 2.7.4-13 に示した。

P22 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 26.1%（6/23 例）であり、潰瘍性大腸炎が 5 例、脳出血および脳ヘルニアが 1 例（同一被験者）に認められた。このうち副作用と判断された事象はなかった（2.5.5.2.3.5.1.2 項参照）。

成人 U32 試験の治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 12.0%（12/100 例）であり、潰瘍性大腸炎が 7 例、そう痒症が 2 例、頭痛および腹部膨満が 1 例（同一被験者）、四肢痛および子宮頚部癌が各 1 例に認められた。このうち副作用と判断された事象は、潰瘍性大腸炎の 4 例、そう痒症の 2 例、頭痛および腹部膨満の 1 例（同一被験者）、四肢痛の 1 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象について、P22 試験および成人 U32 試験ともに潰瘍性大腸炎が 2 例以上に認められた（P22 試験：5 例、U32 試験：7 例）。

治験薬の投与中止に至った副作用は、P22 試験では認められなかった。

2.5.5.2.3.8.4 注目すべき有害事象

注目すべき有害事象のカテゴリー（2.7.4.2.1.7 項の表 2.7.4-55 参照）のうち「間質性肺疾患」「膵炎」「中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群」「薬剤性過敏症症候群」の有害事象

は、P21 試験および P22 試験ともに認められなかった。また、「心膜炎、心筋炎、胸膜炎」の有害事象は、P21 試験および P22 試験ともに投与期には認められず、P21 試験の後観察期に 1 例認められたものの、治験薬との因果関係は否定された（2.5.5.2.3.6.5.1 項参照）。

P21 試験または P22 試験の各投与期に発現が認められた「過敏症状」、「腎および尿路障害」および「血球減少」の有害事象について、P21 試験および成人 U33 試験、P22 試験および成人 U32 試験の発現状況をそれぞれ比較し、表 2.5.5-48 に示した。

表 2.5.5-48　注目すべき有害事象の発現状況（P21 試験、成人 U33 試験：投与期［8 週間］）（P22 試験、成人 U32 試験：投与期［48 週間］）

注目すべき有害事象のカテゴリー	投与期															
基本語（PT）	活動期試験								寛解期試験							
	有害事象				副作用				有害事象				副作用			
	P21試験		成人U33試験 MD-0901 4.8g/日群		P21試験		成人U33試験 MD-0901 4.8g/日群		P22試験		成人U32試験 MD-0901 2.4g/日群		P22試験		成人U32試験 MD-0901 2.4g/日群	
	(27例)		(140例)		(27例)		(140例)		(23例)		(100例)		(23例)		(100例)	
	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)	発現例数	発現率(%)
過敏症状	4	(14.8)	5	(3.6)	2	(7.4)	3	(2.1)	5	(21.7)	14	(14.0)	1	(4.3)	1	(1.0)
薬物不耐性	2	(7.4)	0	-	2	(7.4)	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
過敏症	0	-	1	(0.7)	0	-	1	(0.7)	0	-	0	-	0	-	0	-
発熱	0	-	1	(0.7)	0	-	1	(0.7)	0	-	1	(1.0)	0	-	0	-
腹痛	0	-	0	-	0	-	0	-	2	(8.7)	3	(3.0)	1	(4.3)	1	(1.0)
上腹部痛	1	(3.7)	1	(0.7)	0	-	0	-	0	-	1	(1.0)	0	-	0	-
下腹部痛	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1	(1.0)	0	-	0	-
下痢	0	-	1	(0.7)	0	-	0	-	3	(13.0)	5	(5.0)	1	(4.3)	0	-
発疹	0	-	1	(0.7)	0	-	1	(0.7)	0	-	1	(1.0)	0	-	0	-
湿疹	2	(7.4)	0	-	0	-	0	-	0	-	2	(2.0)	0	-	0	-
蕁麻疹	1	(3.7)	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
肛門湿疹	0	-	0	-	0	-	0	-	1	(4.3)	0	-	0	-	0	-
腎および尿路障害	1	(3.7)	14	(10.0)	1	(3.7)	11	(7.9)	0	-	6	(6.0)	0	-	3	(3.0)
βーＮアセチルＤグルコサミニダーゼ増加	1	(3.7)	9	(6.4)	1	(3.7)	7	(5.0)	0	-	3	(3.0)	0	-	2	(2.0)
高尿酸血症	0	-	2	(1.4)	0	-	2	(1.4)	0	-	0	-	0	-	0	-
尿中ブドウ糖陽性	0	-	1	(0.7)	0	-	0	-	0	-	2	(2.0)	0	-	0	-
尿潜血陽性	0	-	1	(0.7)	0	-	1	(0.7)	0	-	1	(1.0)	0	-	0	-
尿中蛋白陽性	0	-	1	(0.7)	0	-	1	(0.7)	0	-	0	-	0	-	0	-
膿尿	0	-	1	(0.7)	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-
腎嚢胞	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1	(1.0)	0	-	0	-
頻尿	0	-	0	-	0	-	0	-	0	-	1	(1.0)	0	-	1	(1.0)
血球減少	2	(7.4)	1	(0.7)	0	-	1	(0.7)	0	-	1	(1.0)	0	-	0	-
貧血	2	(7.4)	1	(0.7)	0	-	1	(0.7)	0	-	1	(1.0)	0	-	0	-

用語辞書：MedDRA/J Ver.26.1

Source：表 2.5.5-27、表 2.5.5-28、表 2.5.5-32、表 2.5.5-39、資料番号 5.3.5.3.2 TAE001(1)および TAE001(2)、初回申請時の資料番号 5.3.7.1.3 16.2.7.2(1)および 5.3.7.1.2 16.2.7.2.(1)より作成

表 2.5.5-48 に示した「過敏症状」、「腎および尿路障害」および「血球減少」の有害事象のうち「腎および尿路障害」および「血球減少」の有害事象は、小児 UC 患者を対象とした試験では、P21 試験のみに認められた。P21 試験で認められた事象は、「腎および尿路障害」については NAG 増加が 1 例、「血球減少」については貧血が 2 例であった。このうち副作用と判断された事象は、NAG 増加の 1 例のみであり、NAG 増加の副作用は、成人 U33 試験および成人 U32 試験においても複数例認められた（表 2.5.5-48 参照）。また、P21 試験における NAG 増加の副作用は、軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった（2.5.5.2.3.6.2.1 項参照）。

「過敏症状」の有害事象は、小児 UC 患者を対象とした試験では、P21 試験および P22 試験ともに認められた。P21 試験で認められた事象は、薬物不耐性および湿疹が各 2 例、上腹部痛および蕁麻疹が各 1 例（湿疹および上腹部痛の 1 例、湿疹および蕁麻疹の 1 例は、それぞれ同一被験者）であり、P22 試験で認められた事象は、下痢が 3 例、腹痛が 2 例および肛門湿疹が 1 例（下痢および腹痛の 1 例は同一被験者）であった。このうち副作用と判断された事象は、P21 試験における薬物不耐性の 2 例、P22 試験における下痢および腹痛の 1 例（同一被験者）であった。これらの副作用のうち腹痛の副作用は、成人 U32 試験においても認められた（表 2.5.5-48 参照）。また、P22 試験における下痢および腹痛の副作用については、いずれも軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らず、転帰は回復であった（2.5.5.2.3.6.1.2 項参照）。一方、P21 試験における薬物不耐性の副作用については、2 例中 1 例が重度、重篤、他の 1 例が中等度、非重篤で、いずれも治験薬の投与中止に至った（2.5.5.2.3.6.1.1 項参照）。

P21 試験における薬物不耐性 2 例の医師記載名は、それぞれ「5-ASA 不耐性」および「リアルダ錠不耐症」であった。これらはメサラジンに対する過敏症状（5-ASA 不耐）として、文献や潰瘍性大腸炎・クローン病治療指針総論 [2)]（2024 年 3 月作成、以下、UC・CD 治療指針総論）等で報告されており、リアルダ錠 1200mg に係る RMP[1)] においても「重要な潜在的リスク」に定められている。そこで、5-ASA 不耐のリスクについて、P21 試験のデータおよび文献等の公開情報より、小児 UC 患者に対するリスクが成人 UC 患者に対するリスクを超えるものであるかどうか、以下に考察した（詳細は 2.7.4.2.1.9.4 項参照）。

（1） 5-ASA 不耐の一般的な発現時期および症状と、P21 試験における薬物不耐性の発現時期および症状

UC・CD 治療指針総論 [2)] では、「薬剤使用における注意点」において、以下のとおり注意喚起されている。「5-アミノサリチル酸製剤（5-Aminosalicylic acid:5-ASA）を開始後早期に（多くは 2 週間以内）、急な発熱、腹痛や下痢など腹部症状の悪化、関節痛、頭痛などが認められたら、5-ASA 製剤による症状の悪化（5-ASA 不耐）を考慮し薬剤の中止を検討する。」

また、リアルダ錠 1200mg の添付文書 [3)] では、「重要な基本的注意」において、以下のとおり注意喚起されている。「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。」

P21 試験における薬物不耐性の 2 例の発現時期は、それぞれ治験薬投与開始 1 日目および 6 日目と投与開始後早期（2 週間以内）であり、UC・CD 治療指針総論[2)]で注意喚起されている 5-ASA 不耐の発現時期と一致していた。

P21 試験における薬物不耐性の 2 例のうち重篤かつ重度と判断された 1 例（被験者番号 [redacted]）は重篤な有害事象に関する報告書にて詳細を入手しており、当該被験者に認められた症状は、治験薬投与 1 日目に頭痛、浮動感および発熱、3 日目に頸部および肩の痛み、7 日目に頭痛、嘔気および排便回数の増加（血便を含む）であった（2.7.4.2.1.7.1.1 項参照）。これらの症状は、UC・CD 治療指針総論[2)]およびリアルダ錠 1200mg の添付文書[3)]で注意喚起されている 5-ASA 不耐の症状とおおむね一致していた。

P21 試験における薬物不耐性の 2 例はいずれも治験薬の投与中止に至り、転帰は回復であった。5-ASA 不耐が認められた際の 5-ASA 製剤の投与中止は、UC・CD 治療指針総論[2)]およびリアルダ錠 1200mg の添付文書[3)]のいずれにおいても推奨されている処置であった。

以上、小児 P21 試験で認められた薬物不耐性の発現時期および症状は、UC・CD 治療指針総論[2)]またはリアルダ錠 1200mg の添付文書[3)]で注意喚起されている 5-ASA 不耐の一般的な発現時期および症状であり、いずれも治験薬の投与中止を経て回復した。

（2） 5-ASA 製剤の臨床試験および市販後における薬物不耐性の発現状況

MD-0901 の成人 UC 患者を対象とした国内外の臨床試験では、PT「薬物不耐性」の有害事象は認められなかった。また、他の経口 5-ASA 製剤の成人 UC 患者を対象とした国内臨床試験においても、PT「薬物不耐性」の有害事象または副作用は、公開情報の範囲内では認められなかった[4)-17)]。一方、市販後の副作用としては、リアルダ錠の特定使用成績調査[18),19)]および PMDA 医薬品副作用データベース[20)]より、MD-0901 においても他の経口 5-ASA 製剤においても、成人 UC 患者で PT「薬物不耐性」の副作用は一定数報告されていた。

5-ASA 不耐は、5-ASA 製剤を使用する際の注意すべき事象として現在は広く知られているが、PMDA 医薬品副作用データベース[20)]において、5-ASA 製剤の市販後の副作用として PT「薬物不耐性」が確認できたのは 2017 年度以降であった。また、5-ASA 不耐が潰瘍性大腸炎治療指針で注意喚起されるようになったのは 2021 年以降[21)]である。本邦における経口 5-ASA 製剤の承認時期は、ペンタサ錠が 1996 年、アサコール錠が 2009 年、リアルダ錠が 2016 年であった。これらを踏まえると、経口 5-ASA 製剤における成人 UC 患者を対象とした臨床試験の実施当時は、5-ASA 不耐の概念の認知度は現在と比べ高くなかったと考えられ、前述の調査結果は、このような時代背景も影響した可能性が考えられた。

（3） 5-ASA 不耐に関する臨床研究の結果

PubMed およびメディカルオンラインにて 5-ASA 不耐に関連する用語を検索し、国内の医療機関で実施され、5-ASA 不耐の発現率が示されている文献を調査した。その結果、18 報

[22)–39)] が該当し、これらの臨床研究における 5-ASA 不耐の発現率は、成人 UC 患者を対象とした臨床研究（11 報 [22)–32)]）では 3.6～23.1%、小児 UC 患者を対象とした臨床研究（7 報 [33)–39)]）では 4.5～30.4%であった。このように、成人 UC 患者または小児 UC 患者を対象としたいずれの研究においても、5-ASA 不耐は一定の割合で認められていた。また、P21 試験で認められた薬物不耐性の発現率 7.4%は、これらの研究で報告された 5-ASA 不耐の発現率に比し、高いものではなかった。

以上の（1）～（3）より、5-ASA 不耐のリスクについて、小児 UC 患者に対するリスクは成人 UC 患者に対するリスクを超えるものではないと考えた。したがって、小児 UC 患者において、成人 UC 患者に比し、特別な注意喚起の必要はないと考え、小児 UC 患者に対する用法・用量追加後の添付文書においても、現行の添付文書と同様の注意喚起を行うこととする。

2.5.5.2.4 臨床検査値の評価

P21 試験の投与期、P22 試験の投与期ならびに 319 試験の DBA 期、DBM 期および OLA 期それぞれにおける臨床検査値の要約統計量（血液学的検査、血液生化学的検査および尿検査）および臨床検査値に関連する有害事象について検討した。その結果、いずれの試験においても、特段の懸念は認められなかった（2.7.4.3 項参照）。

2.5.5.2.5 バイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目

P21 試験の投与期、P22 試験の投与期ならびに 319 試験の DBA 期、DBM 期および OLA 期それぞれにおけるバイタルサインの要約統計量およびバイタルサインに関連する有害事象について検討した。その結果、いずれの試験においても、特段の懸念は認められなかった（2.7.4.4.1 項参照）。また、身長および体重についても同様に検討し、いずれの試験においても、特段の懸念は認められなかった（2.7.4.4.2 項参照）。

2.5.5.2.6 特別な患者集団および状況下における安全性

2.5.5.2.6.1 内因性要因

P21 試験および P22 試験の各試験の投与期における有害事象および副作用について、性別、年齢、体重、病型、病変範囲による分類*、現在の寛解維持期間**およびベースラインの UC-DAI スコアにおける部分集団別に発現率を全体集団と比較した。その結果、少数例の検討ではあるものの、P21 試験および P22 試験の部分集団分析の結果からは、明らかに安全性上懸念のある集団は認められなかった（詳細は 2.7.4.5.1.1 項および 2.7.4.5.1.2 項参照）。

*：P22 試験は直近の活動期における病変範囲による分類
**：P22 試験のみ検討

2.5.5.2.6.2 外因性要因

P21 試験および P22 試験の各試験の投与期における有害事象および副作用について、600 mg 錠投与例および 1200 mg 錠投与例における発現率を比較した。その結果、少数例の検討ではあるものの、P21 試験および P22 試験の部分集団分析の結果からは、600 mg 錠および 1200 mg 錠の安全性に大きな違いは認められなかった（詳細は 2.7.4.5.2.1 項および 2.7.4.5.2.2 項参照）。

2.5.5.2.6.3 薬物相互作用

本申請において新たな検討はしていない。

なお、MD-0901 では、本申請時点までに、本項目について、添付文書で注意喚起を要すような新たな情報は得られていない。

2.5.5.2.6.4 妊娠および授乳時の使用

P21 試験、P22 試験および 319 試験では、妊婦、授乳婦または妊娠している可能性のある患者は除外した。P21 試験および P22 試験では妊娠は認められなかったが、319 試験では DBM 期の低用量群で 1 例に妊娠が認められた。当該被験者における妊娠の有害事象の発現日は治験薬投与開始 58 日目であり、妊娠の有害事象の発現日以降に認められた有害事象はなかった（詳細は 2.7.4.5.4 項参照）。

なお、MD-0901 では、本申請時点までに、本項目について、添付文書で注意喚起を要すような新たな情報は得られていない。

2.5.5.2.6.5 過量投与

P21 試験、P22 試験および 319 試験において、治験実施計画書で規定した用量を超えて MD-0901 を服用した被験者は、P21 試験では認められず、P22 試験で 3 例、319 試験で 3 例認められた。これらの被験者において過量投与後（319 試験については過量投与が認められた評価期以降）に発現した有害事象を確認したところ、特筆すべき有害事象は認められなかった（詳細は 2.7.4.5.5 項参照）。

なお、MD-0901 では、本申請時点までに、本項目について、添付文書で注意喚起を要すような新たな情報は得られていない。

2.5.5.2.6.6 薬物乱用

本申請において新たな検討はしていない。

なお、MD-0901 では、本申請時点までに、本項目について、添付文書で注意喚起を要すような新たな情報は得られていない。

2.5.5.2.6.7 離脱症状および反跳現象

本申請において新たな検討はしていない。

なお、MD-0901 では、本申請時点までに、本項目について、添付文書で注意喚起を要すような新たな情報は得られていない。

2.5.5.2.6.8 自動車運転および機械操作に対する影響または精神機能の障害

本申請において新たな検討はしていない。

なお、MD-0901 では、本申請時点までに、本項目について、添付文書で注意喚起を要するような新たな情報は得られていない。

2.5.5.2.7 市販後データ

本 2.5.5.2.8 項では、MD-0901 の国内外における既承認製剤である 1200 mg 錠（以下、MD-0901 1200 mg 錠）について、市販後使用経験に基づく安全性情報を示した。

2.5.5.2.7.1 国内における市販後データ

MD-0901 1200 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・効果で製造販売承認を取得した（販売名：リアルダ錠 1200mg）。MD-0901 1200 mg 錠の国内における市販後の推定累積曝露*は、発売開始（2016 年 11 月 28 日）から本申請時における最新の PBRER のデータロック時点（2024 年 2 月 19 日）までの期間で [redacted] 患者年であった。

*：[redacted]および[redacted]から算出

2.5.5.2.7.1.1 特定使用成績調査

使用実態下における長期使用時の安全性および有効性を把握することを目的として、MD-0901 1200 mg 錠の投与を新たに開始された UC 患者（重症を除く）を対象に、2017 年 1 月から 2020 年 4 月まで特定使用成績調査[18),19)]を実施した。

本調査における安全性解析対象症例は 1682 例、このうち小児患者（15 歳未満）は 6 例（0.36%）であった。

本調査において、111 例（6.60%）に 135 件の副作用が認められた。主な副作用（発現割合 0.5%以上）は、潰瘍性大腸炎（の悪化）13 例（0.77%）、発熱 12 例（0.71%）および下痢 10 例（0.59%）であった。重篤な副作用は 13 例（0.77%）に 16 件認められ、内訳は、間質性肺疾患 2 例（0.12%）、結核性腹膜炎、乳癌、大腸腺腫、無顆粒球症、急性心不全、心嚢液貯留、潰瘍性大腸炎（の悪化）、大腸ポリープ、腹部症状、薬剤性肝障害、流産、発熱、薬物不耐性、クロストリジウム検査陽性各 1 例（0.06%）であった。

小児患者（15 歳未満）では、6 例のうち 2 例に 3 件の副作用が認められた。内訳は、悪心および嘔吐が 1 例（同一被験者）、発熱が 1 例であった。これらの副作用の詳細は 2.7.4.6.1.1 項に示した。小児で認められたこれらの副作用は、15 歳以上の症例においても認められた。

2.5.5.2.7.1.2 副作用の発現状況

MD-0901 1200 mg 錠の発売開始（2016 年 11 月 28 日）から本申請時における最新の PBRER のデータロック時点（2024 年 2 月 19 日）までに国内で収集した市販後の重篤な副作用を 2.7.4.8 項の付表 2.7.4-22、そのうち小児患者（15 歳未満）における市販後の重篤な副作用を 2.7.4.8 項の付表 2.7.4-23 に示した。

国内の市販後において、重篤な副作用は 864 件報告されており、10 件以上の報告があった事象は、間質性肺疾患が 91 件、薬物不耐性が 73 件、潰瘍性大腸炎が 64 件、発熱が 49 件、過敏症が 31 件、心筋炎が 29 件、急性膵炎が 28 件、好酸球性肺炎が 27 件、尿細管間質性腎炎が 22 件、膵炎および心膜炎が各 21 件、下痢が 18 件、胸膜炎、血便排泄、腹痛およびＣ－反応性蛋白増加が 11 件および関節痛が 10 件であった。

小児患者（15 歳未満）では、重篤な副作用は 18 件報告されており、報告があった事象は、薬物不耐性が 3 件、食欲減退、急性膵炎および尿細管間質性腎炎が各 2 件、汎血球減少症、過敏症、クローン病、悪心、血便排泄、潰瘍性大腸炎、嘔吐、発熱および体重減少が各 1 件であった。これらの重篤な副作用は、体重減少の 1 件を除き、15 歳以上においても重篤な副作用として報告された事象であった。

2.5.5.2.7.2 海外における市販後データ

MD-0901 1200 mg 錠は、海外では 2006 年 12 月にオランダで初めて承認され、2025 年 3 月時点で、米国、カナダおよび欧州を含む 35 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効能・効果にて承認を取得している。また、小児 UC 患者の使用に関しては、2020 年 6 月に米国および欧州でそれぞれ承認され、2025 年 3 月時点で、世界 15 ヵ国で承認を取得している。

MD-0901 1200 mg 錠の国際誕生日（2006 年 12 月 13 日）から本申請時における最新の PBRER のデータロック時点（2024 年 2 月 19 日）までに Shire 社（現 Takeda 社）が全世界で収集し、MD-0901（メサラジンの Multi-Matrix System Tablets、後発品を除く）を被疑薬として報告された市販後の重篤な副作用および小児患者（15 歳未満）における市販後の重篤な副作用のうち、100 件以上または小児患者（15 歳未満）において 3 件以上報告された事象は

2.7.4.8 項の付表 2.7.4-24 に示した。

MD-0901 を被疑薬として報告された市販後の重篤な副作用は、11,024 件であった。これらの重篤な副作用について、100 件以上の報告があった事象は、潰瘍性大腸炎が 959 件、血便排泄が 423 件、膵炎が 282 件、薬効欠如が 232 件、状態悪化が 204 件、発熱が 178 件、出血が 172 件、直腸出血が 163 件、下痢が 139 件、尿細管間質性腎炎が 124 件、クローン病が 121 件、排便回数増加および間質性肺疾患が各 119 件、死亡が 118 件、急性膵炎が 115 件、体重減少が 113 件、薬物不耐性が 109 件および腹痛が 107 件であった。

MD-0901 を被疑薬として報告された市販後の重篤な副作用のうち、小児患者（15 歳未満）における重篤な副作用は、236 件であった。これらの小児患者（15 歳未満）における重篤な副作用について、3 件以上の報告があった事象は、潰瘍性大腸炎が 24 件、妊娠時の胎児の曝露および早産児が各 10 件、尿細管間質性腎炎が 9 件、血便排泄が 7 件、膵炎が 6 件、妊娠週に比して小さい児が 5 件、薬効欠如、直腸出血、クローン病、腹痛、心膜炎および低出生体重児が各 4 件、状態悪化および薬物不耐性が各 3 件であった。小児で報告されたこれらの重篤な副作用は、新生児特有の重篤な副作用（早産児、妊娠週に比して小さい児および低出生体重児）を除き、成人においても重篤な副作用として報告された事象であった。

2.5.5.3 1200 mg 錠から 600 mg 錠への切替えにおける安全性

本 2.5.5.3 項では、成人切替試験の結果に基づき、1200 mg 錠から 600 mg 錠への切り替えにおける安全性について示した。成人切替試験のデザインは 2.5.5.1.1.4 項、安全性評価方法や結果の詳細は 2.7.6.6 項参照とした。

安全性の解析対象集団は 23 例であり、治験薬投与例の全例であった。

有害事象の発現率は、評価期 1 および評価期 2 で、それぞれ 30.4%（7/23 例）および 43.5%（10/23 例）であり、両評価期で大きく異ならなかった。副作用の発現率は、それぞれ 0%（0/23 例）および 4.3%（1/23 例）であり、評価期 2 で 1 例（血尿）のみに認められた。

死亡に至った有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象および重度の有害事象は認められなかった。

臨床検査値、バイタルサインおよび体重について、評価期 1 および評価期 2 のいずれにおいても、特筆すべき変動は認められなかった。

以上より、寛解期の 16 歳以上の UC 患者を対象に、リアルダ錠 1200mg の通常用量（1 日 1 回 2400 mg）として、評価期 1 では 1200 mg 錠を 1 日 1 回 2 錠、評価期 2 では 600 mg 錠を 1 日 1 回 4 錠投与した結果、1200 mg 錠投与時と 600 mg 錠投与時の安全性に特筆すべき違いは認められなかった。

2.5.5.4 安全性の結論

小児 UC 患者における MD-0901 の安全性について、国内の軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者を対象とした第 II/III 相試験（P21 試験）および国内の寛解期の小児 UC 患者を対象とした第 II/III 相試験（P22 試験）の成績に基づき評価した。また、海外の軽症から中等症の

活動期および寛解期の小児 UC 患者を対象とした第 III 相試験（319 試験）を参考資料とした。

P21 試験の投与期において、有害事象の発現率は 66.7%（18/27 例）、副作用の発現率は 18.5%（5/27 例）であった。

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、便秘（各 11.1%［3/27 例］）、貧血、上気道の炎症、湿疹、薬物不耐性および残留製品存在（各 7.4%［2/27 例］）であった。2 例以上に認められた副作用は、薬物不耐性および残留製品存在（各 7.4%［2/27 例］）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率は 11.1%（3/27 例）であった。このうち副作用と判断された事象は、薬物不耐性の 1 例であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 18.5%（5/27 例）であった。このうち副作用と判断された事象は、薬物不耐性の 2 例であった（1 例は前述の重篤な副作用）。

重度の有害事象の発現率は 7.4%（2/27 例）であった。このうち副作用と判断された事象は、薬物不耐性の 1 例であった（前述の重篤な副作用）。

注目すべき有害事象の発現率は、「過敏症状」が 14.8%（4/27 例）、「血球減少」が 7.4%（2/27 例）、「腎および尿路障害」が 3.7%（1/27 例）であった。このうち副作用と判断された事象は、「過敏症状」の薬物不耐性の 2 例および「腎および尿路障害」の NAG 増加の 1 例であった。

臨床検査値ならびにバイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目について、特筆すべき問題は認められなかった。

P22 試験の投与期において、有害事象の発現率は 87.0%（20/23 例）、副作用の発現率は 13.0%（3/23 例）であった。

2 例以上に認められた有害事象は、上咽頭炎（39.1%［9/23 例］）、インフルエンザ、上気道の炎症、潰瘍性大腸炎、嘔吐（各 21.7%［5/23 例］）、頭痛および下痢（各 13.0%［3/23 例］）、水痘、腹痛、齲歯および靱帯捻挫（各 8.7%［2/23 例］）であった。2 例以上に認められた副作用はなかった。

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象の発現率は 8.7%（2/23 例）であった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は 26.1%（6/23 例）であった。重度の有害事象の発現率は 4.3%（1/23 例）であった。

重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、重度の有害事象について、副作用と判断された事象はなかった。

注目すべき有害事象の発現率は、「過敏症状」が 21.7%（5/23 例）であった。このうち副作用と判断された事象は、「過敏症状」の下痢および腹痛の 1 例（同一被験者）であった。

臨床検査値ならびにバイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目について、特筆すべき問題は認められなかった。

P21 試験および P22 試験における有害事象の発現状況を成人 U33 試験（MD-0901 4.8 g/日群）および成人 U32 試験（MD-0901 2.4 g/日群）における有害事象の発現状況とそれぞれ比較した。

P21 試験または P22 試験において認められた比較的よく見られた副作用、重篤な副作用、治験薬の投与中止に至った副作用または注目すべき副作用は、P21 試験では薬物不耐性の 2 例、残留製品存在の 2 例および NAG 増加の 1 例、P22 試験では下痢および腹痛の 1 例（同一被験者）であった。このうち成人 U33 試験または成人 U32 試験では認められなかった副作用は、下痢および薬物不耐性のみであった。下痢は、軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らなかったが、薬物不耐性は、2 例中 1 例が重度、重篤、他の 1 例が中等度、非重篤で、いずれも治験薬の投与中止に至った。薬物不耐性（5-ASA 不耐）は、UC・CD 治療指針総論[2)] で注意喚起され、リアルダ錠 1200mg に係る RMP[1)] においても、メサラジンに対する過敏症状として「重要な潜在的リスク」に定められている事象である。5-ASA 不耐のリスクについて、P21 試験のデータおよび文献等の公開情報に基づき考察し、小児 UC 患者に対するリスクは成人 UC 患者に対するリスクを超えるものではないと考えた。

なお、319 試験のデザインは、P21 試験または P22 試験のデザインと大きく異なるため、小児 UC 患者を対象とした臨床試験における国内外の安全性の成績の詳細な比較は困難であった。参考までに、P21 試験および P22 試験における比較的よく見られた有害事象、重篤な有害事象、治験薬の投与中止に至った有害事象、重度の有害事象および注目すべき有害事象について発現状況を確認したところ、活動期では、これらに該当する副作用の発現状況に、P21 試験と 319 試験の DBA 期（高用量群）で違いが認められた。しかしながら、薬物不耐性および NAG 増加の副作用については、前述のとおり成人を対象とした臨床試験成績との比較および考察を踏まえ、小児 UC 患者に対するリスクは成人 UC 患者に対するリスクを超えるものではないと考えた。寛解期では、これらに該当する副作用の発現状況に、P22 試験と 319 試験の DBM 期（低用量群）で明らかな違いはないと考えた。

以上より、MD-0901 を小児 UC 患者に投与したときの安全性プロファイルは、成人 UC 患者に投与したときと大きく異ならないと考えた。

1200 mg 錠と 600 mg 錠の互換使用については、国内の寛解期の UC 患者を対象として 1200 mg 錠から 600 mg 錠への切替えにおける有効性および安全性を検討した第 III 相試験（成人切替試験）の成績に基づき、安全性上の特段の問題はないと考えた。

2.5.5.5 参考文献

1）持田製薬株式会社. リアルダ錠 1200mg に係る医薬品リスク管理計画書. 令和 6 年 1 月 19 日.

＜添付せず＞

2）潰瘍性大腸炎・クローン病治療指針総論（2024 年 3 月作成）. 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. 厚生労働省; 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. 2024. p. 1-3.

＜資料番号 5.4.2.5.1＞

3）持田製薬株式会社. リアルダ®錠 1200mg　添付文書. 2023 年 5 月改訂（第 3 版）.

＜添付せず＞

4）杏林製薬株式会社. ペンタサ®錠 250mg、同錠 500mg　添付文書. 2024 年 5 月改訂（第 4 版）.

＜添付せず＞

5）独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ペンタサ®錠 250mg、同錠 500mg　審査報告書. 平成 20 年 11 月 13 日.

＜添付せず＞

6）独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ペンタサ®錠 250mg、同錠 500mg　審査報告書. 平成 24 年 7 月 10 日.

＜添付せず＞

7）棟方昭博, 樋渡信夫, 武藤徹一郎, 土屋周二, 福島恒男, 小林絢三, 他. メサラジン経口放出調節製剤 N-5ASA の潰瘍性大腸炎に対する有用性の検討 -サラゾスルファピリジンを対照とする二重盲検群間比較試験-. 薬理と治療. 1994;22(suppl-10):2555-83.

＜資料番号 5.4.2.5.2＞

8）棟方昭博, 樋渡信夫, 武藤徹一郎, 土屋周二, 福島恒男, 小林絢三, 他. メサラジン経口放出調節製剤 N-5ASA の軽・中等症潰瘍性大腸炎に対する臨床効果 -多施設による至適用量設定試験-. 薬理と治療. 1994;22(suppl-10):2509-30.

＜資料番号 5.4.2.5.3＞

9）Hiwatashi N, Suzuki Y, Mitsuyama K, Munakata A, Hibi T. Clinical trial: Effects of an oral preparation of mesalazine at 4 g/day on moderately active ulcerative colitis. A phase III parallel-dosing study. J Gastroenterol. 2011 Jan;46(1):46-56.

＜資料番号 5.4.2.5.4＞

10）Watanabe M, Hanai H, Nishino H, Yokoyama T, Terada T, Suzuki Y. Comparison of QD and TID oral mesalazine for maintenance of remission in quiescent ulcerative colitis: a double-blind, double-dummy, randomized multicenter study. Inflamm Bowel Dis. 2013 Jul;19(8):1681-90.

＜資料番号 5.4.2.5.5＞

11）棟方昭博, 樋渡信夫, 武藤徹一郎, 土屋周二, 福島恒男, 小林絢三, 他. メサラジン経口放出調節製剤 N-5ASA の緩解期潰瘍性大腸炎に対する長期投与試験 -緩解維持効果と安全性の検討-. 薬理と治療. 1994;22(suppl-10):2607-24.

＜資料番号 5.4.2.5.6＞

12）ゼリア新薬工業株式会社. アサコール®錠 400mg　添付文書. 2024 年 1 月改訂（第 3 版）

＜添付せず＞

13）独立行政法人医薬品医療機器総合機構. アサコール®錠 400mg　審査報告書. 平成 21 年 8 月 20 日.

＜添付せず＞

14）独立行政法人医薬品医療機器総合機構. アサコール®錠 400mg　審査報告書. 平成 29 年 3 月 31 日.

＜添付せず＞

15）Ito H, Iida M, Matsumoto T, Suzuki Y, Sasaki H, Yoshida T, et al. Direct comparison of two different mesalamine formulations for the induction of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. Inflamm Bowel Dis. 2010 Sep;16(9):1567-74.
＜資料番号 5.4.2.5.7＞

16）Ito H, Iida M, Matsumoto T, Suzuki Y, Aida Y, Yoshida T, et al. Direct comparison of two different mesalamine formulations for the maintenance of remission in patients with ulcerative colitis: a double-blind, randomized study. Inflamm Bowel Dis. 2010 Sep;16(9):1575-82.
＜資料番号 5.4.2.5.8＞

17）Suzuki Y, Iida M, Ito H, Nishino H, Ohmori T, Arai T, et al. 2.4 g Mesalamine (Asacol 400 mg tablet) Once Daily is as Effective as Three Times Daily in Maintenance of Remission in Ulcerative Colitis: A Randomized, Noninferiority, Multi-center Trial. Inflamm Bowel Dis. 2017 May;23(5):822-32.
＜資料番号 5.4.2.5.9＞

18）河田裕治，杉浦仁美，櫛谷千奈津，浅川佳代子．潰瘍性大腸炎の患者（重症を除く）を対象としたマルチマトリックス型メサラジンの特定使用成績調査．診療と新薬. 2023;60(8): 481-503.
＜資料番号 5.4.2.5.10＞

19）持田製薬株式会社 信頼性保証本部 安全管理室 調査企画・申請グループ．リアルダ錠 1200mg 特定使用成績調査 総括報告書. 2021 年 4 月 30 日．社内資料
＜資料番号 5.4.2.5.11＞

20）独立行政法人医薬品医療機器総合機構 [Internet]．東京: 副作用が疑われる症例報告に関する情報. [2024 年 5 月 8 日]; [about 2 screens]. Available from: https://www.info.pmda.go.jp/fsearchnew/jsp/menu_fukusayou_base.jsp.
＜添付せず＞

21）長沼誠，中村志郎．治療指針・ガイドラインの改訂プロジェクト 治療の標準化を目指した潰瘍性大腸炎治療指針の改訂．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．総括/分担研究報告書（令和 2 年度）. 2021. p. 58-63.
＜資料番号 5.4.2.5.12＞

22）奥山祐右，中津川善和，吉田憲正．潰瘍性大腸炎治療におけるメサラジン不耐症とその克服への試み．日本消化器病学会雑誌. 2016;113(suppl-1):36.
＜資料番号 5.4.2.5.13＞

23）Saito D, Hayashida M, Sato T, Minowa S, Ikezaki O, Mitsui T, et al. Evaluation of the drug-induced lymphocyte stimulation test for diagnosing mesalazine allergy. Intest Res. 2018 Apr;16(2):273-81.
＜資料番号 5.4.2.5.14＞

24）Hiraoka S, Fujiwara A, Toyokawa T, Higashi R, Moritou Y, Takagi S, et al. Multicenter survey on mesalamine intolerance in patients with ulcerative colitis. J Gastroenterol Hepatol. 2021 Jan;36(1):137-43.
＜資料番号 5.4.2.5.15＞

25）Hibiya S, Matsuyama Y, Fujii T, Maeyashiki C, Saito E, Ito K, et al. 5-aminosalicylate-intolerant patients are at increased risk of colectomy for ulcerative colitis. Aliment Pharmacol Ther. 2021 Jan;53(1):103-13.
＜資料番号 5.4.2.5.16＞

26）Mizuno S, Ono K, Mikami Y, Naganuma M, Fukuda T, Minami K, et al. 5-Aminosalicylic acid intolerance is associated with a risk of adverse clinical outcomes and dysbiosis in patients with ulcerative colitis. Intest Res. 2020 Jan;18(1):69-78.
＜資料番号 5.4.2.5.17＞

27）眞喜志知子，小林幹生，柳田佳史，大中祐太郎，與儀竜治，大城拓巳，他．当院における 5-ASA 不耐症の現状．日本消化器病学会九州支部例会プログラム・抄録集. 2020;(115):76.
＜資料番号 5.4.2.5.18＞

28）Matsumoto S, Mashima H. Mesalazine allergy and an attempt at desensitization therapy in patients with inflammatory bowel disease. Sci Rep. 2020 Dec;10(1):22176.
＜資料番号 5.4.2.5.19＞
29）岡本典大, 宮崎はる香, 徳永英里, 松本慶, 具潤亜, 竹中春香, 他. 当院における潰瘍性大腸炎での 5-ASA 不耐症の現状について. 日本消化器病学会雑誌. 2021;118(suppl-1):5350.
＜資料番号 5.4.2.5.20＞
30）Suzuki K, Kakuta Y, Naito T, Takagawa T, Hanai H, Araki H, et al. Genetic Background of Mesalamine-induced Fever and Diarrhea in Japanese Patients with Inflammatory Bowel Disease. Inflamm Bowel Dis. 2022 Jan;28(1):21-31.
＜資料番号 5.4.2.5.21＞
31）綿引優, 亀岡英介, 竹田悠太郎, 間浩正, 橋本健明, 今村秀道, 他. 潰瘍性大腸炎患者における 5-ASA 不耐症の現状と、5-ASA ローテーションの有用性. 日本消化器病学会東北支部例会プログラム・抄録集. 2022;(212):144.
＜資料番号 5.4.2.5.22＞
32）Minagawa Y, Uchiyama K, Takagi T, Mizushima K, Asaeda K, Kajiwara-Kubota M, et al. Retrospective investigation of mesalamine intolerance in patients with ulcerative colitis. J Clin Biochem Nutr. 2022 Nov;71(3):249-54.
＜資料番号 5.4.2.5.23＞
33）Shimizu H, Arai K, Tang J, Hosoi K, Funayama R. 5-Aminosalicylate intolerance causing exacerbation in pediatric ulcerative colitis. Pediatr Int. 2017 May;59(5):583-7.
＜資料番号 5.4.2.5.24＞
34）安岡竜平, 阿部直紀, 古波蔵都秋, 中瀬古春奈, 河邉慎司, 岩田直美. 小児期発症の潰瘍性大腸炎における経口 5-ASA 製剤不耐症のリスク因子の検討. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌. 2018;32(1):49.
＜資料番号 5.4.2.5.25＞
35）細井賢二, 伊藤夏希, 時田万英, 新井喜康, 京戸玲子, 佐藤真教, 他. 当科の小児炎症性腸疾患患者におけるメサラジン不耐症の検討. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌. 2020;34(suppl):57.
＜資料番号 5.4.2.5.26＞
36）坂口廣高, 石原潤, 小西健一郎, 江田慶輔, 髙木祐吾, 水落建輝. 当院の小児炎症性腸疾患におけるメサラジン不耐症の現状. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌. 2020;34(1):50.
＜資料番号 5.4.2.5.27＞
37）横山孝二. 小児 IBD 患者における 5-ASA 不耐症の実態：単施設における検討. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌. 2022;36(1):33-4.
＜資料番号 5.4.2.5.28＞
38）Abe N, Iwata N, Yasuoka R, Nishida D, Oohara A, Nakaseko H, et al. Risk factors for intolerance of oral 5-aminosalicylic acid preparations in pediatric ulcerative colitis. Pediatr Int. 2023 Jan-Dec;65(1):e15553.
＜資料番号 5.4.2.5.29＞
39）加藤健, 津村直弥, 安田亮輔, 水落建輝. 小児炎症性腸疾患におけるメサラジン不耐症とチオプリン不耐症の関連性. 日本小児栄養消化器肝臓学会雑誌. 2023;37(suppl):70.
＜資料番号 5.4.2.5.30＞

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

2.5.6.1 治療の背景

2.5.6.1.1 疾患又は症状

UC は、「主として粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する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[1)]で、クローン病と共に厚生労働省の指定難病とされている[2)]。UC の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[3)]。これら症状の重症度、病変の拡がり（直腸、左側大腸もしくは大腸全体）および病期（活動期もしくは寛解期）によって病態が分類される[4)]。また、腸管部位のみならず、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[5)]。

UC は 30 歳以下の成人に好発するが小児や 50 歳以上の成人にも発症するとされ、小児での臨床症状（主に下血、下痢、腹痛、発熱など[6)]）は成人と同様であり、病態の分類についても、成人と同様である。一方、小児では進行が早く、直腸炎型が全大腸炎型に進展しやすいなど、成人に比し病変範囲の拡大、重症化が見られやすいとされている[7)]。

国内における UC 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」に従って行われる。持続性または反復性の粘血便・血性下痢などがあり UC が疑われる場合には、理学的検査、血液検査ならびに病歴（放射線照射歴、抗菌薬服用歴、海外渡航歴など）聴取を行い、細菌学的・寄生虫学的検査、上部消化管検査および小腸検査などにて感染性腸炎や他の炎症性腸疾患などを除外し、大腸内視鏡検査（または注腸 X 線検査）および生検によって診断される[4)]。「潰瘍性大腸炎診断基準」には小児 UC に特有の診断方法は記載されていないが、成人と同じ診断基準を用いても不都合はなく、成人と小児で同じ基準に沿って診断が行われる[8)]。

国内における UC の推計患者数は、株式会社 JMDC の P-Market の 2022 年 4 月から 2023 年 3 月のデータによると 416,619 名であり、そのうち 0 歳以上 14 歳以下の区分の推計患者数は 2,360 名であった。内訳としては、0 歳以上 6 歳以下は 400 名、7 歳以上 14 歳以下は 1,960 名であった。また、国内における 2022 年度の UC の特定医療費（指定難病）受給者証所持者数は 141,387 名であり、そのうち小児を含む 0 歳以上 19 歳以下の所持者数は 1,154 名であった[9)]。内訳としては、0 歳以上 9 歳以下は 4 名、10 歳以上 19 歳以下は 1,150 名であった。なお、特定医療費（指定難病）受給者証所持者数には、医療費助成対象の基準を満たさない軽症患者は含まれていない[10)]。

2.5.6.1.2 現行の治療および MD-0901 の小児開発の意義

UC の治療については、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である。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。国内における UC の治療は、難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班が作成

した「潰瘍性大腸炎治療指針[11]」および「小児潰瘍性大腸炎治療指針[7]」（以下、小児 UC 治療指針）に従って行われる。

成人、小児ともに、臨床的評価（病型・病期・重症度など）や活動性指標に基づいて治療方針が決定される[7),12)]。小児では、小児用の活動性指標（PUCAI）に基づいて、フローチャート（2.5.1.2.2 項の図 2.5.1-1 参照）を参考に治療方針が決定される[7)]。

小児では成人に比べて病変範囲の拡大および重症化が見られやすいため成人よりも積極的な治療が望ましいことや、薬用量は原則として体重もしくは体表面積を基に換算する必要があることなどの違いはあるものの、直腸炎型および軽症から中等症の全大腸炎型・左側大腸炎型における寛解導入療法および寛解維持療法において 5-ASA 製剤が第一選択薬として位置づけられている点は、成人と小児で同様である[13),14)]。小児 UC における寛解導入療法においては、成人 UC と同様に、低用量に比し高用量の経口 5-ASA 製剤の効果が高いことから最大量での投与が望ましいとされており、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[7),11)]。小児 UC 治療指針では、経口 5-ASA 製剤の用量について、寛解導入療法では 50～100 mg/kg/日、寛解維持療法では 30～60 mg/kg/日とされている[7)]。十分量の 5-ASA 製剤で効果が得られない場合には、ステロイドの局所投与や全身投与、免疫調節薬あるいは生物学的製剤による治療が行われるが、感染症をはじめとした様々な副作用のリスクがある。特に小児におけるステロイドの使用は、成人に認められる副作用に加え、成長障害、思春期遅発の副作用[15)]や、成人に比しステロイド依存になりやすい[16)]ことが知られており、小児 UC 治療指針には、成長障害の原因となるステロイドの使用は極力短期間とする、と記載されている[7)]。

第一選択薬である 5-ASA 製剤について、国内で承認されている経口 5-ASA 製剤（先発医薬品）には、ペンタサ錠/顆粒、アサコール錠、リアルダ錠 1200mg があり、そのうち小児 UC に対する用法・用量が承認されている経口 5-ASA 製剤はペンタサ錠/顆粒のみで[17)-19)]、小児 UC における経口 5-ASA 製剤の治療選択肢は少ない。MD-0901 を小児 UC 患者へ提供可能とすることで、経口 5-ASA 製剤の新たな選択肢を供与することができる。また、小児 UC 治療指針では寛解導入時に高用量（最大量）を使用することが推奨されているが、ペンタサ錠/顆粒は小児において 2250 mg/日を超える用量は承認されておらず、小児 UC 治療指針の推奨（最大量 4.0 g/日）と乖離がある。これに対し MD-0901 は、小児においても高用量（80 mg/kg/日［体重区分に応じ 2400～4800 mg/日］）での治療を可能とする。また、小児 UC 患者の大半は 7 歳以上の就学中の児童や学生であることが想定されるが、ペンタサ錠/顆粒は 1 日 3 回の投与を要する。これに対し、MD-0901 は 1 日 1 回投与であるため朝食後の服薬で済み、学校への持参忘れなどによる未服薬を防止することで服薬アドヒアランスの向上が期待できる。5-ASA 製剤の服薬アドヒアランスの向上による再燃リスクの軽減が報告されており[20)]、1 日 1 回投与である MD-0901 は、服薬アドヒアランスの向上により、再燃リスクの軽減が期待できる。さらに、長期間にわたり学校内で服薬を続けなければならない思春期患者特有の心理的なストレスを解消することにもつながると考える。

2.5.6.2 ベネフィット

P21 試験において、国内の軽症から中等症の活動期の小児 UC 患者を対象に、MD-0901 を 1 日 1 回朝食後に 80 mg/kg（リアルダ錠 1200mg の活動期用量［1 日 1 回 4800 mg］に基づき成人の体重を 60 kg と仮定して体重換算）、8 週間経口投与した結果、主要エンドポイントである投与期終了時の UC-DAI スコアに基づく臨床的寛解率［両側 95%信頼区間］は 25.9%［11.1%, 46.3%］であった。本臨床的寛解率の両側 95%信頼区間の下限値は、成人 UC 患者対象試験におけるプラセボの臨床的寛解率に基づき治験実施計画書で規定した閾値（10%）を上回った。また、小児で標準的に用いられている評価指標である PUCAI スコアに基づく寛解率（40.7%）は、他の 5-ASA 製剤の臨床試験における報告値（30～46.3%）と同程度であった。薬効評価に重要な所見である粘膜所見に基づく内視鏡的寛解率（25.9%）についても、主要エンドポイントを支持する結果であった（2.5.4.3.3.1.2 項参照）。

P22 試験において、国内の寛解期の小児 UC 患者を対象に、MD-0901 を 1 日 1 回朝食後に 40 mg/kg（リアルダ錠 1200mg の通常用量［1 日 1 回 2400 mg］に基づき成人の体重を 60 kg と仮定して体重換算）、48 週間経口投与した結果、主要エンドポイントである UC-DAI スコアに基づく血便の非発現率［両側 95%信頼区間］は 73.9%［51.6%, 89.8%］であった。本血便の非発現率の両側 95%信頼区間の下限値は、成人 UC 患者対象試験におけるプラセボの血便の非発現率に基づき治験実施計画書で規定した閾値（50%）を上回った。また、小児で標準的に用いられている評価指標である PUCAI スコアに基づく寛解率（78.3%）は、5-ASA 製剤の非介入観察研究における治療 1 年時点での報告値（45%）より高値であった（2.5.4.3.3.2.2 項参照）。

以上より、小児 UC 患者に対し、活動期は 1 日 1 回 80 mg/kg の食後経口投与、および寛解期は 1 日 1 回 40 mg/kg の食後経口投与において、MD-0901 の臨床的に意義のある有効性が確認された。

2.5.6.3 リスク

P21 試験または P22 試験において認められた比較的よく見られた副作用、重篤な副作用、治験薬の投与中止に至った副作用または注目すべき副作用は、P21 試験では薬物不耐性の 2 例、残留製品存在の 2 例および NAG 増加の 1 例、P22 試験では下痢および腹痛の 1 例（同一被験者）であった。このうち成人 U33 試験（国内の軽症から中等症の活動期の UC 患者を対象とした第 III 相試験）または成人 U32 試験（国内の寛解期の UC 患者を対象とした第 III 相試験）では認められなかった副作用は、下痢および薬物不耐性のみであった。下痢は、軽度、非重篤で、治験薬の投与中止には至らなかったが、薬物不耐性は、2 例中 1 例が重度、重篤、他の 1 例が中等度、非重篤で、いずれも治験薬の投与中止に至った。薬物不耐性（5-ASA 不耐）は、潰瘍性大腸炎・クローン病治療指針総論 [21] で注意喚起され、リアルダ錠 1200mg に係る医薬品リスク管理計画書 [22] においても、メサラジンに対する過敏症状として「重要な潜在的リスク」に定められている事象である。5-ASA 不耐のリスクについて、P21

試験のデータおよび文献等の公開情報に基づき考察し、小児 UC 患者に対するリスクは成人 UC 患者に対するリスクを超えるものではないと考えた（2.5.5.2.3.8 項参照）。

P21 試験および P22 試験ともに、臨床検査値ならびにバイタルサイン、身体的所見および安全性に関連する他の観察項目について、特筆すべき問題は認められなかった（2.5.5.2.4 項および 2.5.5.2.5 項参照）。

以上より、MD-0901 を小児 UC 患者に投与したときの安全性プロファイルは、成人 UC 患者に投与したときと大きく異ならないと考えた。したがって、小児 UC 患者に対する用法・用量追加後の添付文書においても、現行の添付文書と同様の注意喚起を行うこととする。

2.5.6.4 ベネフィット・リスク評価

国内の小児 UC 患者を対象とした臨床試験成績より、国内の活動期および寛解期の小児 UC 患者に対する MD-0901 の臨床的に意義のある有効性が確認された。また、国内の小児 UC 患者を対象とした臨床試験成績と成人 UC 患者を対象とした臨床試験成績の比較より、小児 UC 患者に対する MD-0901 のリスクは成人 UC 患者に対するリスクを超えるものではないと考えたことから、小児 UC 患者に対しても、リアルダ錠 1200mg の現行の添付文書と同様の注意喚起を行うことで、リスクの管理が可能と考えた。

MD-0901 は成人と同様に、小児においても寛解導入時に高用量での治療が可能であり、かつ活動期から寛解期を通じて 1 日 1 回投与が可能であることから、服薬アドヒアランスの向上により再燃リスクの軽減が期待できる。さらに、治療に伴う長期間の服薬の負担を軽減し小児 UC 患者の QOL 向上に貢献するとともに、思春期患者特有の心理的なストレスの解消が期待できる。

以上より、MD-0901 は小児 UC 患者における経口 5-ASA 製剤の新たな治療の選択肢になると考えられる。

2.5.6.5 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 5.4.2.6.1＞

2）厚生労働省 健康・医療 [Internet]. 東京: 厚生労働省. 平成 27 年 1 月 1 日施行の指定難病（告示番号 1～110） [2024 年 5 月 21 日]. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/seisakunitsuite/bunya/0000062437.html.
＜添付せず＞

3）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 5.4.2.6.2＞

4）潰瘍性大腸炎診断基準（2024 年 3 月改訂）. 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. 厚生労働省; 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. 2024. p. 4-8.
＜資料番号 5.4.2.6.3＞

5）石黒陽, 櫻庭裕丈, 福田眞作. 6 炎症性腸疾患に伴う合併症 腸管外合併症. 渡辺守編. IBD（炎症性腸疾患）を究める. 東京: メジカルビュー社; 2011. p. 246-253.
＜資料番号 5.4.2.6.4＞

6）清水俊明, 神保圭佑. III 小児炎症性腸疾患の診療のポイント. 1 小児の特徴. 牛島高介, 大塚宜一, 内田恵一編. 友政剛監修. 小児・思春期の IBD 診療マニュアル. 東京: 診断と治療社; 2013. p. 13-17.
＜資料番号 5.4.2.6.5＞

7）小児潰瘍性大腸炎治療指針（2024 年 3 月改訂）. 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. 厚生労働省; 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. 2024. p. 25-31.
＜資料番号 5.4.2.6.6＞

8）牛島高介, 関祥孝. IV 小児炎症性腸疾患の診断. 1 潰瘍性大腸炎. 牛島高介, 大塚宜一, 内田恵一編. 友政剛監修. 小児・思春期の IBD 診療マニュアル. 東京: 診断と治療社; 2013. p. 39-43.
＜資料番号 5.4.2.6.7＞

9）政府統計の総合窓口 [Internet]. 東京: 総務省統計局; 衛生行政報告例 令和 4 年度衛生行政報告例 統計表 年度報 第 10 章 難病・小児慢性特定疾病 特定医療費（指定難病）受給者証所持者数, 年齢階級・対象疾患別; 2023 年 10 月 31 日 [2024 年 4 月 23 日]. Available from: https://www.e-stat.go.jp/stat-search/file-download?statInfId=000040112009&fileKind=1.
＜資料番号 5.4.2.6.8＞

10）Believe U Can 潰瘍性大腸炎を知るための情報サイト[Internet]. 東京: 持田製薬株式会社; Live Well 編; [2024 年 6 月 7 日]. Available from: https://www.mochida.co.jp/believeucan/livewell/01.html.
＜添付せず＞

11）潰瘍性大腸炎治療指針（2024 年 3 月改訂）. 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. 厚生労働省; 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. 2024. p. 9-19.
＜資料番号 5.4.2.6.9＞

12）平井有仁. IV. 炎症性腸疾患の診断基準, 臨床経過, 分類 炎症性腸疾患の病型病期重症度分類, 活動指数 潰瘍性大腸炎. 日本臨牀. 2018;76(suppl 3):149-55.
＜資料番号 5.4.2.6.10＞
13）豊田茂. V 小児炎症性腸疾患の治療. 1 潰瘍性大腸炎. 2) 薬物治療. a. 5-ASA, SASP. 牛島高介, 大塚宜一, 内田恵一編. 友政剛監修. 小児・思春期の IBD 診療マニュアル. 東京: 診断と治療社; 2013. p. 112-114.
＜資料番号 5.4.2.6.11＞
14）余田篤. 8 小児. NPO 法人 日本炎症性腸疾患協会（CCFJ）編. 潰瘍性大腸炎の診療ガイド. 東京: 文光堂; 2021. p. 72-80.
＜資料番号 5.4.2.6.12＞
15）佐藤真教. 特集 小児の炎症性腸疾患 各論－炎症性腸疾患の治療 ステロイド薬. 東京医学社 小児内科. 2020;52(9):1241-4.
＜資料番号 5.4.2.6.13＞
16）余田篤. VIII. 小児・高齢炎症性腸疾患の特徴と対応および炎症性腸疾患患者の妊娠への指導 小児炎症性腸疾患に対する治療指針. 日本臨牀. 2018;76(suppl 3):499-506.
＜資料番号 5.4.2.6.14＞
17）杏林製薬株式会社. ペンタサ®錠 250 mg、同錠 500 mg 添付文書. 2024 年 5 月改訂（第 4 版）.
＜添付せず＞
18）杏林製薬株式会社. ペンタサ®顆粒 94% 添付文書. 2024 年 5 月改訂（第 4 版）.
＜添付せず＞
19）独立行政法人医薬品医療機器総合機構. ペンタサ錠 250 審査報告書. 平成 20 年 1 月 21 日.
＜添付せず＞
20）Tripathi K, Dong J, Mishkin BF, Feuerstein JD. Patient Preference and Adherence to Aminosalicylates for the Treatment of Ulcerative Colitis. Clin Exp Gastroenterol. 2021 Aug;14:343-51.
＜資料番号 5.4.2.6.15＞
21）潰瘍性大腸炎・クローン病治療指針総論（2024 年 3 月作成）. 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. 厚生労働省; 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. 2024. p. 1-3.
＜資料番号 5.4.2.6.16＞
22）持田製薬株式会社. リアルダ錠 1200mg に係る医薬品リスク管理計画書. 令和 6 年 1 月 19 日.
＜添付せず＞

2.5.7 参考文献

2.5.7.1 2.5.1 製品開発の根拠で引用した参考文献

2.5.1.7 項参照。

2.5.7.2 2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価で引用した参考文献

2.5.2.5 項参照。

2.5.7.3 2.5.3 臨床薬理に関する概括評価で引用した参考文献

該当資料なし。

2.5.7.4 2.5.4 有効性の概括評価で引用した参考文献

2.5.4.6 項参照。

2.5.7.5 2.5.5 安全性の概括評価で引用した参考文献

2.5.5.5 項参照。

2.5.7.6 2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論で引用した参考文献

2.5.6.5 項参照。