

医薬品 再審査 確認等 結果 通知書

名称	一般的名称	メサラジン
	販売名	ペンタサ注腸 1g
申請者名	杏林製薬株式会社	
再審査申請年月日	平成 20 年 12 月 25 日	
確認等結果	カテゴリー1（薬事法第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）	
備考		

上記により、医薬品の再審査に係る確認等の結果を通知します。

平成 21 年 10 月 13 日

独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
理事長 近藤 達也

厚生労働大臣 長妻 昭 殿

再審査報告書

平成 21 年 10 月 13 日
医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ペンタサ注腸 1g
有 効 成 分 名	メサラジン
申 請 者 名	杏林製薬株式会社
承認の効能・効果	潰瘍性大腸炎（重症を除く）
承認の用法・用量	通常、成人には 1 日 1 個（メサラジンとして 1g）を、直腸内注入する。 なお、年齢、症状により適宜減量する。
承 認 年 月 日	平成 14 年 10 月 8 日
再 審 査 期 間	6 年

1. 製造販売後調査全般

申請者は1件の特定使用成績調査を実施した。本調査は、長期及び短期の使用実態下での副作用の発現状況と有効性の把握、5-アミノサリチル酸（以下、「5-ASA」という。）系製剤との併用時の安全性、及び緩解維持療法における本剤の適切な用法・用量の検討を目的とし、目標症例数を600例として、2004年9月から2007年12月まで中央登録方式にて実施した。観察期間は6ヵ月～1年とした。全国190施設から安全性評価対象として704例、有効性評価対象として640例を収集した。

なお、申請者は使用成績調査及び製造販売後臨床試験は実施していない。

2. 特定使用成績調査の概要

2-1. 安全性

申請者は、調査票を収集した712例から、契約・登録違反4例、初診以降来院せず3例、未使用1例、計8例を除外した704例を安全性評価対象とした。

本調査における副作用発現症例率は4.1%（29/704例）であった。

本剤は1999年2月1日研第4号、医薬審第104号、健康政策局研究開発振興課長、医薬安全局審査管理課長通知、「適応外使用に係る医療用医薬品の取扱いについて」に基づいて承認されているため、国内において承認前の臨床試験を実施しておらず、承認時までの試験との比較はできなかったが、有効成分が同一であるペンタサ錠250・同500の用法・用量追加承認申請までの副作用発現症例率12.4%（277/2,230例）と比べて、本調査における副作用発現症例率は低かった。

本調査において発現した主な副作用は、腹痛0.6%（4/704例）、発熱、発疹0.4%（3/704例）、頭痛、蕁麻疹0.3%（2/704例）であり、ペンタサ錠250・同500の用法・用量追加承認申請時までの副作用と比べて、種類や傾向に大きな違いは認められなかった。

なお、安全性評価対象除外症例8例において副作用の発現は認められなかった。

安全性に影響を及ぼす背景別要因として、性別、年齢、小児・高齢者、病歴、重症度、病変の範囲、臨床経過、病期分類、合併症の有無、合併症の種類、肝障害の有無、腎障害の有無、副作用歴又はアレルギー歴の有無、前治療薬の有無、1日投与本数（最長期間）、投与間隔（重複あり）、総投与量（逆累積）、実投与期間（逆累積）、総投与期間（逆累積）、併用薬剤の有無、併用薬剤の種類、併用療法（血球成分除去療法）の有無について検討した。その結果、「副作用歴又はアレルギー歴の有無」に有意差が認められた。

「副作用歴又はアレルギー歴」が「有」群は、「無」群に比して副作用発現症例率が高かった。「有」群56例中で副作用が発現した11例のうち、6例はサラゾスルファピリジンに対する過敏症が認められており5-ASA系製剤に対する過敏症の症例が多かったことが有意差を認めた一因であったと申請者は考察した。本剤の使用上の注意（慎重投与）の項には「サラゾスルファピリジンに対する過敏症のある患者」と記載し、過敏症のある患者には注意喚起を行っている。

2-2. 有効性

申請者は、安全性評価対象症例704例から、効能・効果疾患外4例*と全般改善度が判定不能60例の計64例を除いた640例を有効性評価対象とした（*使用理由：クローン病3例、アムعاء性大腸炎1例）。

有効性の評価は、臨床症状などを総合した4段階5区分（緩解維持、改善、不変、悪化、判定不能）の全般改善度を用い、主治医が評価した。評価基準は「緩解維持、改善」を「有効例」とし、「不変、悪化」を「無効例」として、投与開始時の病期を分けて評価を行った。

その結果、無効率は、投与開始時が活動期で17.4%（106/611例）、緩解期で6.9%（2/29例）であり、全体で16.9%（108/640例）であった。

有効性に影響を及ぼす背景別要因については、安全性に影響を及ぼす背景別要因と同一項目について検討し、「臨床経過」、「総投与量」、「総投与期間」、「併用療法の有無」の4項目で有意差が認められた。

「臨床経過」では、初回発作型や再燃緩解型より慢性持続型の無効率が高かった（表 1）。薬物治療が奏効しない難治例が慢性持続型の症例に多かったことが無効率の高くなった一因と申請者は推察した。「総投与期間」については、「28 日未満」の無効率が 45.2% (28/62) と「28 日以上」の区分に比して高かった。「28 日未満」の無効例 28 例の中止理由別では、無効以外の理由による中止が 14 例（患者の希望 9 例、有害事象発現 5 例〔副作用 4 例〕）あり、十分な評価ができる前に投与を中断せざるを得なかった症例が多かったため、無効率が高くなったと申請者は推察した。また、「総投与量」においては、「28 g 未満」の無効率が「28 g 以上」の区分に比して高かったが、「総投与期間」が短い症例では「総投与量」も少なくなるため、「総投与量」の少ない区分でも無効率が高くなったと申請者は推察した。「併用療法の有無」においては、「有」群が「無」群に比較して無効率が高かった。血球成分除去療法は、一般に中等症から重症の活動期の症状の重い潰瘍性大腸炎の患者に対して使用される。「併用療法の有無」別の症状の重症度の比率を比較したところ、重症度が「中等症+重症」の比率は「有」群が「無」群より高く、症状が重い患者に対して血球成分除去療法実施されているため、「無」群と比較して「有」群の無効率が高くなったと申請者は推察した。

表 1 患者背景別無効率

項目		有効性評価対象症例数	無効症例数	無効率 (%)
臨床経過	再燃緩解型	446	71	15.9
	慢性持続型	75	21	28.0
	初回発作型	116	15	12.9
	その他	3	1	—

—：評価対象症例数が 10 例に満たないため算出せず

2-3. 特別な背景を有する患者

特別な背景を有する患者（小児、高齢者、妊産婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者、長期使用者）については、特定使用成績調査として収集した症例より抽出し、各々安全性及び有効性について検討を行った。

- ・ **小児（15 歳未満）**：安全性評価対象症例及び有効性評価対象症例として 11 歳及び 14 歳の 2 例を収集した。2 例とも副作用は認められず、無効症例はなかった。
- ・ **高齢者（65 歳以上）**：安全性評価対象症例として 71 例を収集した。高齢者の副作用発現症例率は 5.6% (4/71 例) であり、非高齢者の副作用発現症例率 3.9% (25/633 例) と比較し、有意差は認められなかった。高齢者に発現した副作用の内訳は、下痢、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アミラーゼ増加、うつ病、脱毛症が各 1 件であり、高齢者に特有の副作用は認められなかった。いずれの副作用の程度も非重篤であり、転帰は回復又は軽快であった。また、有効性については、63 例を評価対象症例とした。高齢者の無効率は 11.1% (7/63 例) であり、非高齢者の 17.5% (101/577 例) と比較し、有意差は認められなかった。
- ・ **妊産婦**：安全性評価対象症例として 5 例を収集し、2 例に副作用が認められた。副作用の内訳は、「上腹部痛」と「流産」であり、「上腹部痛」は非重篤で転帰は回復であった。「流産」の症例は、31 歳の女性患者で本剤投与開始 7 ヶ月後に妊娠したため本剤を中止したが、中止の約 2 ヶ月後に妊娠 10 週で流産した。処方医は、「潰瘍性大腸炎に関連して発生した可能性はあるが、本剤と関係があるとは断定できない。流産の主因として抗リン脂質抗体症候群が関与していると考えられるとのことで、副作用とは考えにくい。」とコメントした。出産までの追跡調査が可能であった 1 例（副作用無し）は妊娠前から出産後も本剤を投与している症例で、早産（36 週）であったが、母子共に異常は認められなかった。なお、本剤と早産の関連性はないと処方医は判断した。副作用無しの他の 2 例（1 例目は妊娠のため本剤の投与中止、2 例目は妊娠週不詳）、及び「上腹部痛」を発現した症例（妊娠 8 ヶ月の時点で本剤の挿入が苦痛となり本剤の投与中止）は出産に関する追跡調査の協力が得られなかった。また、有効性については 5 例を評価対象としたが、無効症例はなかった。
- ・ **腎機能障害を有する患者**：安全性評価対象症例として 5 例を収集したが、副作用の発現はなかった。また、有効性評価対象症例 4 例中 1 例が無効症例であった。

- ・ 肝機能障害を有する患者：安全性評価対象症例として11例を収集した。副作用発現症例率は18.2% (2/11例)であり、「無」群の副作用発現症例率3.9% (27/692例)と比較し、有意差は認められなかった。「有」群副作用の内訳は、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、痔核が各1件であった。いずれも非重篤であり、転帰は軽快又は不明であった。また、有効性評価対象症例9例中2例が無効症例であった。
- ・ 長期使用（総投与期間168日以上）患者：安全性評価対象症例として332例を収集した。副作用発現症例率は168日未満が7.0% (26/371例)で、168日以上が0.9% (3/332例)であった。副作用が発現した29例41件のうち、総投与期間168日以上で副作用が発現した症例は3例6件あった。内訳は、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、血中アミラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、高コレステロール血症、高トリグリセリド血症、流産が各1件であり、流産以外は非重篤であった。3例とも本剤の投与を継続しており、臨床検査値異常の3件は既知の副作用であることから、いずれの副作用も長期投与に特有なものではないと申請者は考察した。また、有効性については326例を評価対象症例とした。無効率は10.4% (34/326例)であり、総投与期間168日未満の症例の23.6% (74/313例)と比較し低かった。

2-4. 重点調査項目

本剤の承認審査時の指示¹に基づき、申請者は、緩解維持、併用療法時の安全性及び使用実態に関する情報を重点調査項目とした。

2-4-1. 緩解維持療法

安全性評価対象症例704例から計402例（効能・効果疾患外4例、緩解導入日の非特定242例、緩解期間が14日未満156例）を除外した302例を「緩解維持期症例」とした。緩解維持症例のうち、本剤投与開始時が緩解期であった症例33例を「緩解期投与開始」症例、本剤投与開始時が活動期であり、その後緩解導入した症例269例を「緩解維持活動期投与開始」症例とした。

- ・ 緩解期の安全性：緩解期に副作用が発現した症例は4例4件であった。内訳は、血中アルカリホスファターゼ増加、異常感、発疹、上腹部痛が各1件であり、いずれも非重篤で転帰は回復であった。
- ・ メサラジン経口剤との併用状況：「緩解期投与開始」症例33例中、本剤の投与開始14日未満にメサラジン経口剤を中止した症例は1例であった。また、「活動期投与開始」症例269例中、緩解導入日から14日未満にメサラジン経口剤の併用を中止した症例は2例であった。
- ・ 投与量・投与間隔：「緩解期投与開始」症例33例ではすべて本剤1日1本を投与し、投与間隔は連日から最大7～14日おきであった。「活動期投与開始」症例では269例中、1例を除き、すべて本剤1日1本を投与し、投与間隔は頓用を除き、連日から最大14日おきであった。活動期、緩解期ともに連日投与が多かったが、緩解期では処方医が患者の病態より判断し本剤の投与間隔を広げている使用実態が認められた。
- ・ 緩解維持率：投与開始時が活動期で緩解導入した425例から、計195例（緩解導入後14日未満で本剤投与中止又は観察終了した症例98例、緩解導入日が本剤投与期間中ではなかった症例57例、緩解導入後に本剤の休薬期間があった症例39例、再燃の有無が不明な症例1例）を除外した230例を緩解維持期間検討対象症例とした。緩解維持期間検討対象症例230例について、再燃、投与中止又は観察終了を基に1ヵ月毎の緩解維持率をKaplan-Meier法により算出した。緩解維持率は、投与6ヵ月後で81.6%、投与12ヵ月後で68.5%であった。

2-4-2. 5-ASA系経口剤との併用療法

- ・ メサラジン経口剤との併用時の安全性と有効性：安全性評価対象症例704例のうち、5-ASA系経口剤との併用例は638例であった。副作用発現症例率は、メサラジン経口剤の併用「無」群において6.4% (11/171例)、併用「有」群においては3.4% (18/533例)であった。メサラジン経口剤の1日投与量別では1,500mg以下で3.9% (6/154例)、1,500

¹ 緩解維持療法及び経口剤との併用時の用法・用量並びに投与期間は確立していないため、市販後に緩解維持療法及び経口剤との併用時における本剤の適切な用法・用量及び投与期間に関する情報を収集並びに検討すること。

mg 超 2,250 mg 以下で 2.9% (10/350 例)、2,250 mg 超で 6.9% (2/29 例) であった。用量相関性はなく、有意差も認められなかった。また、無効率は、本剤とメサラジン経口剤の併用「無」群において 21.4% (34/159 例)、併用「有」群において 15.4% (74/481 例) であり、有意差は認められなかった。

- ・5-ASA 系経口剤との併用時の安全性と有効性：副作用発現症例率は、5-ASA 系経口剤であるメサラジン経口剤又はサラゾスルファピリジン経口剤と本剤との併用「無」群において 6.1% (4/66 例)、併用「有」群において 3.9% (25/638 例) であり、有意差は認められなかった。また、無効率は、5-ASA 系経口剤との併用「無」群において 17.5% (11/63 例)、併用「有」群において 16.8% (97/577 例) であり、有意差は認められなかった。

2-4-3. ステロイド製剤との併用状況

調査期間中に 14 日以上の上の緩解維持期間のあった 302 例において、本剤とステロイドを併用していた症例は 77 例であった。ステロイド併用症例の 72.7% (56/77 例) が調査終了時にステロイドを「離脱できた」又は「減量できた」と評価した。

医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」という。）は、①本調査結果から考える 5-ASA 系の注腸剤と経口剤の併用の意義、②本剤と 5-ASA 系経口剤との併用時の本剤の適切な用法・用量及び投与期間について申請者に説明を求めた。

申請者は以下のように回答した。

① 本調査結果から考える5-ASA系の注腸剤と経口剤の併用の意義

特定使用成績調査においては、「活動期」と「緩解期」を区別した評価は行っていないため、全観察期間を通じた評価結果を用いて検討を行った。

特定使用成績調査における本剤と経口剤との併用の有無別の層別解析では、非併用群と併用群の無効率はそれぞれ 21.4%と 15.4%であり、統計的には有意差は認められなかったものの、併用群の無効率が低かった。

両群の患者背景を比較したところ、直腸炎型の患者の割合は非併用群と比較して併用群で有意に少なかった（表 2）。病変の範囲別の無効率を比較すると、非併用群の直腸炎型の無効率は 3 つの病型の中で最も低かった（表 3）。また併用群においても同様の傾向であった（表 3）。以上のことから、併用群では注腸剤の効果を発揮しやすい直腸炎型の患者の割合が少なかったため、無効率に有意差が認められなかったと考えられた。

一方、病変が脾湾曲部を超えて口側に広がっている全大腸炎型の患者の割合は、有意差は認められなかったものの、併用群で高かった（表 2）。全大腸炎型での無効率は、非併用群と比較して併用群で有意に低かった（表 3）。

以上の結果を総合すると、注腸剤と経口剤を併用することによって、注腸剤単独の場合よりも高い治療効果を得ることができると考えられた。併用時の副作用発現症例率にも差はなかった（併用群 3.4% [18/533 例]、非併用群 6.4% [11/171 例]）ことから、注腸剤と経口剤の併用の意義はあると考える。

表2 ペンタサ錠併用群と非併用群の患者背景

	全大腸炎型	左側大腸炎型	直腸炎型
非併用群	21.8% (34/156 例)	42.3% (66/156 例)	35.9% (56/156 例)
併用群	29.0% (137/473 例)	48.0% (227/473 例)	23.0% (109/473 例)
検定結果	P=0.097 DF=1	P=0.230 DF=1	P=0.002 DF=1

FISHER 直接確率法 有意水準 両側 5%

表3 ペンタサ錠併用群と非併用群における病変の範囲別の無効率

	全大腸炎型	左側大腸炎型	直腸炎型
非併用群	38.2% (13/34 例)	19.7% (13/66 例)	12.5% (7/56 例)
併用群	18.2% (25/137 例)	14.1% (32/227 例)	14.7% (16/109 例)
検定結果	P=0.020 DF=1	P=0.331 DF=1	P=0.815 DF=1

FISHER 直接確率法 有意水準 両側 5%

② 本剤と5-ASA系経口剤との併用時の本剤の適切な用法・用量及び投与期間

特定使用成績調査における安全性評価対象症例 704 例中 534 例 (75.9%) がペンタサ錠を、104 例 (14.8%) がワザルピジン錠を使用していた。収集症例の 9 割が 5-ASA 系経口剤との併用例であったため、以下には収集症例全体での用法・用量、投与期間について述べる。

本剤の投与量については、安全性評価対象症例 704 例中、99.7% (702/704 例) が 1 日 1 本であり、病期による違いはないと考えられた。

投与間隔について安全性評価対象症例 704 例の 1,118 処方を見ると、調査期間全体では連日投与の頻度が 68.1% (761/1,118) と最も多く、次いで 1 日おきの 17.8% (199/1,118) であり、両方合わせて全体の 85.9% を占めていた。

病期別では、緩解導入日が明らかな症例 425 例の 741 処方について見たところ、「活動期」では連日の割合が 79.1% (454/574) と最も多く、次いで 1 日おきの 11.3% (65/574) であった。また「緩解期」では連日投与が 56.2% (239/425) と最も多かったものの、1 日おきも 23.3% (99/425) あり、その他に「活動期」ではほとんどなかった 2 日おき 4.2% (18/425)、3 日おき 4.5% (19/425) など、投与間隔をあけたケースが増加した。すなわち、「活動期」では緩解導入のため連日投与を行い、緩解導入後は、患者の症状やコンプライアンスに応じて投与間隔を変更している実態が伺われた。

投与期間について安全性評価対象症例 704 例の調査終了時の使用状況をみると、継続が 31.0% (218/704)、終了 (改善) が 33.7% (237/704 例)、中止 35.2% (248/704 例) であり、全体の約 1/3 の症例で投与が継続されている一方、症状の改善により 1/3 の症例が投与を終了した。また緩解導入した症例 425 例では、継続が 31.8% (135/425 例)、終了 (改善) 46.6% (198/425 例)、中止 21.6% (92/425 例) であり、緩解導入後に投与を終了した症例が多かったものの、約 1/3 の症例では継続投与されていた。

また、重点調査項目の「2-4-2. 5-ASA 系経口剤との併用療法」の項にて述べたように、経口剤との併用の有無別での安全性及び有効性に統計学的な有意差は認められておらず、注腸剤の単独使用時と同様の用法・用量、投与期間で良いものとする。

以上の結果から、注腸剤の使用に際して、症状の改善や患者の希望によって投与を終了するケースがある一方、緩解導入後も投与を継続するケースもあった。すなわち、臨床現場においては、治療指針*にあるように 5-ASA 系経口剤を基本に、患者の病態や症状あるいはコンプライアンスなどに応じて、本剤の投与を病状によりコントロールしている実態が示された (* 潰瘍性大腸炎治療指針改訂案 [平成 20 年度] 難治性炎症性腸管障害に関する調査研究班 平成 20 年度分担研究報告書 別冊 平成 21 年 7 月)。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

機構は、本調査結果における本剤の安全性及び有効性について現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。なお、重篤な副作用及び未知の副作用については「3. 副作用及び感染症」の項にて詳述する。

3. 副作用及び感染症

再審査期間中に、特定使用成績調査で 3 例 3 件、自発報告で 24 例 34 件の計 27 例 37 件の副作用を申請者は厚生労働省/機構に報告した。報告した副作用のうち、最も多かった器官別大分類は「胃腸障害」が 7 件 (18.9%) であった。いずれも承認時もしくは 2006 年 9 月時点の使用上の注意から予測できる副作用であった。

報告した副作用のうち、重篤な副作用は、特定使用成績調査で 3 例 3 件、自発報告で 21 例 28 件の計 24 例 31 件であった。その内訳は、「肝障害」、「肺臓炎」、「発熱」が各 3 件、「間質性肺疾患」、「急性膵炎」、「関節痛」が各 2 件であり、そのほかの副作用は各 1 件であった。転帰は、多くが軽快又は回復していた。複数件発現した重篤な副作用については、添付文書へ記載して注意喚起を行っていることから、申請者は特段の対応が必要な問題はないと考察した。なお、副作用報告症例で転帰が死亡であった症例はなかった。

未知の副作用は、26例37件を収集した。その内訳は、「浮動性めまい」が3件、「肛門周囲痛」が2件であり、この2つの副作用以外は各1件であった。「浮動性めまい」及び「肛門周囲痛」は、いずれも非重篤であり、転帰は回復又は軽快であった。未知の副作用は、累積件数も少なく本剤との因果関係が明らかでないことから、申請者は現時点では使用上の注意等の改訂は必要ないと考察した。

再審査期間中に、感染症症例の報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性に関して現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

4. 相互作用

再審査期間中に本剤と併用薬との相互作用に関する事項は認められなかった。

5. 研究報告

再審査期間中に申請者は2件の研究報告を行った。1件目は、本剤の使用により死産や早産の危険率が増加するとの学会報告であり、2件目は炎症性腸疾患患者における5-ASAとアザチオプリン併用の有無による有害事象を比較した学会報告であった。いずれの報告も詳細情報が不明であり、申請者は今後もこれら報告と同様な内容の情報収集に努め、その結果をもって再度検討することとした。

本剤承認後に本剤の有効性及び品質の評価に影響を及ぼすと考えられる学会・研究報告はなかった。

機構は、以上の申請者の説明を了承し、本剤の安全性・有効性に関して現時点で特段の対応が必要な問題点はないと判断した。

6. 重大な措置、海外からの情報

本剤は、2008年10月7日現在、デンマークをはじめ、フランス、英国、ドイツなど世界55カ国で承認されている。

再審査期間中及び再審査申請後現時点まで、申請者は2件の措置状況を報告したが、いずれの報告も海外における情報であり、本剤の安全性に関して問題はなく、申請者は使用上の注意等の改訂は必要ないと考察した。なお、企業中核安全性情報の改訂に伴い、注腸剤について副作用症例は報告されていないものの、経口剤に関して国内で副作用症例が認められたため「尿着色」を使用上の注意のその他の副作用の項に追記した（2008年12月）。

機構は、以上の申請者の説明を了承した。

総合評価

機構は、以上の安全性及び有効性の評価に基づき、カテゴリ1（薬事法第14条第2項第3号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した。