

審議結果報告書

平成 28 年 9 月 14 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] リアルダ錠1200 mg
[一 般 名] メサラジン
[申 請 者 名] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 10 月 29 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 9 月 7 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 4 年、製剤は毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないとされた。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 28 年 8 月 17 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

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

記

[販 売 名] リアルダ錠 1200 mg
[一 般 名] メサラジン
[申 請 者] 持田製薬株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 10 月 29 日
[剤形・含量] 1 錠中にメサラジン 1,200 mg を含有する錠剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (5) 新剤形医薬品
[特 記 事 項] 医薬品事前評価相談実施品目
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

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

[効能又は効果]

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

[用法及び用量]

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

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

平成 28 年 7 月 1 日

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

申請品目

- [販売名] リアルダ錠 1200 mg
 [一般名] メサラジン
 [申請者] 持田製薬株式会社
 [申請年月日] 平成 27 年 10 月 29 日
 [剤形・含量] 1 錠中にメサラジン 1,200 mg を含有する錠剤
 [申請時の効能又は効果] 潰瘍性大腸炎（重症を除く）
 [申請時の用法及び用量] 通常、成人にはメサラジンとして 1 日 1 回 2,400 mg を食後経口投与するが、活動期には、1 日 1 回 4,800 mg を食後経口投与する。なお、患者の状態により適宜減量する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 5
7. 臨床の有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 18
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価 18

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
Ac-5-ASA	N-Acetyl-5-aminosalicylic acid	N-アセチル-5-アミノサリチル酸
AUC	Area under the curve	濃度-時間曲線下面積
C _{max}	Maximum concentration	最高濃度
EP	European Pharmacopoeia	欧州薬局方
FAS	Full analysis set	—
GC	Gas chromatography	ガスクロマトグラフィー
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー

ICH	International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ICH Q1E ガイドライン	—	「安定性データの評価に関するガイドライン」 (平成 15 年 6 月 3 日付 医薬審発第 0603004 号)
IR	Infrared absorption spectrum	赤外吸収スペクトル
LC-MS/MS	—	高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析
LOCF	Last observation carried forward	—
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
MF	Master file	原薬等登録原簿
NAG	N-Acetyl- β -D-glucosaminidase	β -N-アセチル D グルコサミニダーゼ
NMR	Nuclear magnetic resonance spectrum	核磁気共鳴スペクトル
OC	Observed cases	—
PPS	Per protocol set	—
PTP	Press through packaging	—
RH	Relative humidity	相対湿度
t _{1/2}	Elimination half-life	消失半減期
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
TNF	Tumor Necrosis Factor	腫瘍壊死因子
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
活動期 31 試験	—	CTD 5.3.5.1.1 : 試験番号 MD090111U31
活動期 33 試験	—	CTD 5.3.5.1.3 : 試験番号 MD090111U33
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
副作用	—	治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤	—	リアルダ錠 1200 mg

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

潰瘍性大腸炎（以下、「UC」：ulcerative colitis）は下痢、粘血便、腹痛及び発熱等を伴い、再燃と寛解を繰り返す炎症性腸疾患である。活動期には、軽症から中等症にはメサラジン製剤が広く用いられ、重症にはステロイド剤等が、ステロイド抵抗例ではタクロリムスや抗 TNF 製剤等が使用されている。また、寛解期には、主にメサラジン製剤が用いられているが、ステロイド依存例ではアザチオプリン等の免疫抑制剤が、抗 TNF 製剤で活動性が改善した場合には引き続き抗 TNF 製剤が用いられる（潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 平成 27 年度 改訂版（平成 28 年 1 月 31 日）、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」（鈴木班）平成 27 年度分担研究報告書）。このように、メサラジン製剤は軽症から中等症の UC の第一選択薬とされている。

メサラジンは病変局所で抗炎症作用を発現するが、小腸で多くが吸収され、UC の病変部位である大腸への到達量が少ないため、製剤学的な工夫が施された製剤が開発されてきた。本邦では、経口メサラジン製剤として、時間依存型放出調節製剤であるペンタサ錠、pH 依存型放出調節製剤であるアサコール錠が承認されている。

リアルダ錠 1200 mg（以下、「本剤」）は、徐放化された素錠を腸溶性フィルムコーティングした錠剤であり、メサラジンを大腸に送達するとともに、持続的なメサラジンの放出が可能となることを目的として設計された製剤である。申請者は、1 日あたりの服薬回数が減るため、服薬アドヒアランスの改善が期待できるとして、本剤の開発を開始した。

今般、申請者は、国内臨床試験を実施し、本剤の有効性及び安全性が確認できたとして、医薬品製造販売承認申請を行った。

なお、本剤は、2006 年 12 月にオランダで承認され、2016 年 2 月現在、米国及び欧州を含む 37 カ国において、重症を除く潰瘍性大腸炎を適応として承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

2.1.1 特性

原薬は、白色、淡灰色若しくはうすいピンクの粉末又は結晶であり、性状、溶解性、解離定数、pH、吸湿性及び融点について検討されている。

原薬の化学構造は、IR 及び NMR ($^1\text{H-NMR}$ 及び $^{13}\text{C-NMR}$) により確認されている。

2.1.2 製造方法

原薬の製造方法は、XXXXXXXXXX により MF (MF 登録番号 XXXXXXXXXX) 及び XXXXXXXXXX により MF (MF 登録番号 XXXXXXXXXX) に登録されており、別添のとおりである。

2.1.3 原薬の管理

原薬の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR)、純度試験 (XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、XXXXXXXXXX、重金属、類縁物質 (HPLC))、乾燥減量、強熱残分、XXXXXXXXXX、定量法 (電位差滴定法) が設定されている。

2.1.4 原薬の安定性

原薬の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、原薬は光に安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 5ロット	25℃	60 %RH	ポリエチレン袋 (二重) + [REDACTED]	24 カ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75 %RH		6 カ月

以上より、原薬のリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、二重のポリエチレン袋に入れ、[REDACTED] で室温保存するとき、[REDACTED] カ月と設定された。なお、長期保存試験は [REDACTED] カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1錠中に原薬 1,200 mg を含有する徐放化された素錠を腸溶性フィルムコーティングした錠剤である。素錠部は、[REDACTED] である [REDACTED] と、[REDACTED] である [REDACTED] 及び [REDACTED] により、錠剤の崩壊及びメサラジンの放出が制御されている。また、小腸下部付近の pH で溶解する [REDACTED] 及び [REDACTED] をコーティング剤 (pH 応答性被膜) としてフィルムコーティングを施すことにより、メサラジンの胃内での放出を抑制し、大腸の炎症部位に送達することを可能としている。製剤には、カルメロースナトリウム [REDACTED] [REDACTED]、カルナウバロウ、ステアリン酸、含水二酸化ケイ素、デンプングリコール酸ナトリウム、タルク、ステアリン酸マグネシウム、メタクリル酸コポリマーL 及び S、クエン酸トリエチル、酸化チタン、三二酸化鉄並びにマクロゴール 6000 [REDACTED] が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は造粒、乾燥、混合、打錠、フィルムコーティング及び包装・表示・保管・試験からなる工程により製造される。重要工程として、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量、性状、確認試験 (IR、HPLC)、純度試験 (類縁物質 (HPLC)、[REDACTED])、製剤均一性 ([REDACTED])、溶出性及び定量法 (HPLC) が設定されている。溶出性は、本剤の特性を考慮し、pH [REDACTED]、pH [REDACTED] 及び pH [REDACTED] の試験液に対する溶出率が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の主要な安定性試験は、表2のとおりである。加速試験において、2ロットで溶出試験 (pH [REDACTED]、[REDACTED] 時間) の溶出率が [REDACTED] カ月時点で不適合となったが、中間的試験で安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表2 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 6ロット	15℃±2℃	—	PTP 包装+ アルミピロー包装	18 カ月
加速試験	実生産 6ロット	30℃±2℃	65 %RH±5 %RH		6 カ月
中間的試験	実生産 2ロット	20℃±2℃	65 %RH±5 %RH		12 カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、PTP（無延伸ポリプロピレン及び環状オレフィンコポリマー/アルミ箔）に包装し、アルミピロー包装で冷所保存するとき 24 カ月と設定された。なお、長期保存試験は、36 カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。なお、本品目においては、MF に係る資料が MF 登録者から別途提出されており、機構において MF に関する資料に関する審査を行った結果は、別添のとおりである。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の有効成分であるメサラジンの非臨床薬理については、既承認のメサラジン製剤の承認審査時に評価されていることから、評価資料は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の有効成分であるメサラジンの非臨床薬物動態については、既承認のメサラジン製剤の承認審査時に評価されていることから、評価資料は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の有効成分であるメサラジンの毒性については、既承認のメサラジン製剤の承認審査時に評価されていることから、評価資料は提出されていない。

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

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

評価資料として提出された臨床試験では、申請予定製剤が用いられた。

血漿中、尿中及び大腸粘膜中のメサラジンの未変化体及び主代謝物である N-アセチル-5-アミノサリチル酸（以下、「Ac-5-ASA」）は高速液体クロマトグラフィー・タンデム質量分析（LC-MS/MS）法により測定された。未変化体及び Ac-5-ASA の定量下限値は、血漿試料は 5 ng/mL、尿試料は 5 µg/mL 及び大腸粘膜試料は 0.1 ng/mg であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 国内健康成人対象臨床薬理試験（CTD 5.3.3.1.1：試験番号 MD090111N11<20■年■月～20■年■月>）

20～40 歳の日本人健康成人男女（目標症例数 30 例：1 群 10 例〈男女各 5 例〉）を対象に、本剤を単回及び反復経口投与したときの薬物動態及び安全性を検討する目的で、プラセボ対照無作為化二重盲検並行群間比較試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、プラセボ、本剤 2.4 g 又は 4.8 g を、第 I 期では空腹時に単回経口投与、第 II 期では 1 日 1 回朝食後に 7 日間反復経口投与することとされた。第 I 期と第 II 期の間には 10 日間以上の休薬期間が設定された。

総投与症例 30 例（各群 10 例）全例が安全性解析対象集団（第 I 期及び第 II 期）及び薬物動態解析対象集団（第 I 期）とされ、第 II 期に治験薬が一度も投与されなかった 2 例（本剤 2.4 g/日群 1 例及び本剤

4.8 g/日群 1 例) を除く 28 例が薬物動態解析対象集団 (第 II 期) とされた。

薬物動態について、本剤の未変化体及び本剤の代謝物である Ac-5-ASA の血漿中濃度及び尿中排泄率が検討された。

薬物動態について、表 3 に単回投与時、表 4 に反復投与 1 日目及び 7 日目の血漿中未変化体及び Ac-5-ASA 濃度の薬物動態パラメータを示した。

表 3 単回投与時の血漿中未変化体及び Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ

投与群		C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-∞} (µg·h/mL)	t _{max} ^{a)} (h)	t _{1/2} (h)
本剤 2.4 g/日群	未変化体	0.90±0.92	25.15±19.45 ^{b)}	25.0 [6.0, 34.0]	10.5±7.0 ^{b)}
	Ac-5-ASA	1.40±0.77	36.67±28.27 ^{c)}	25.0 [6.0, 36.0]	7.6±3.9 ^{c)}
本剤 4.8 g/日群	未変化体	1.59±0.93	49.80±28.79 ^{d)}	26.0 [6.0, 34.0]	6.6±1.8 ^{d)}
	Ac-5-ASA	2.55±1.19	60.78±54.51 ^{c)}	26.0 [6.0, 34.0]	5.7±4.1 ^{c)}

平均値±標準偏差、n=10

a) 中央値 [最小値, 最大値]

b) n=4、c) n=6、d) n=3

表 4 反復投与時の血漿中未変化体及び Ac-5-ASA の薬物動態パラメータ

投与群			C _{max} (µg/mL)	AUC _{0-24h} (µg·h/mL)
本剤 2.4 g/日群	1 日目	未変化体	1.95±2.24	6.76±5.31
		Ac-5-ASA	2.24±1.80	13.01±10.19
	7 日目	未変化体	3.28±2.43	24.18±17.63
		Ac-5-ASA	3.63±2.63	36.70±19.33
本剤 4.8 g/日群	1 日目	未変化体	1.54±1.03	13.06±7.89
		Ac-5-ASA	2.10±1.13	23.27±11.24
	7 日目	未変化体	4.04±2.84	33.57±18.54
		Ac-5-ASA	4.25±2.27	48.45±18.17

平均値±標準偏差、n=9

食事の影響について、第 I 期と第 II 期の投与 1 日目の血漿中未変化体及び Ac-5-ASA の AUC_{0-24h} は空腹時投与と食後投与で特に差異は認められなかった。

単回投与後 72 時間までの投与量に対する累積尿中排泄率 (平均値±標準偏差) は、本剤未変化体及び Ac-5-ASA について、それぞれ本剤 2.4 g/日群で 0.75±1.55 % 及び 22.0±15.2 %、本剤 4.8 g/日群で 1.14±1.58 % 及び 15.9±10.3 % であった。

安全性について、有害事象はプラセボ群 80.0 % (8/10 例)、本剤 2.4 g/日群 40.0 % (4/10 例) 及び本剤 4.8 g/日群 50.0 % (5/10 例) に認められ、副作用はプラセボ群 50.0 % (5/10 例)、本剤 2.4 g/日群 20.0 % (2/10 例) 及び本剤 4.8 g/日群 50.0 % (5/10 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象は、下痢 (プラセボ群 30.0 % (3/10 例)、本剤 2.4 g/日群 10.0 % (1/10 例) 及び本剤 4.8 g/日群 30.0 % (3/10 例)) であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

申請者は、本剤の特徴について、以下のように説明している。

本剤の有効成分であるメサラジン 2.4 g¹⁾ を外国人健康成人に空腹時単回経口投与したときの未変化体の t_{max} は約 2 時間であり、経口投与後は速やかに消化管上部からそのほとんどが吸収されることが報告

¹⁾ ゼラチンカプセルに充填したもの

されている (Gut. 28: 196-200, 1987)。一方、本剤については、日本人健康成人を対象に空腹時単回経口投与した時、未変化体の t_{max} の中央値は、本剤 2.4 g/日群 25.0 時間、本剤 4.8 g/日群 26.0 時間であった (表 3)。

また、各 pH 条件 (試験時間) における本剤の平均溶出率は、pH 1 (1 時間) 及び pH 2 (1 時間) では 100%、pH 3 (1 時間) 約 90%、pH 4 (1 時間) では約 80% であった。なお、pH 1 (1 時間) でのメサラジンの溶出は 100% であった。また、外国人健康成人に対して放射性酸化サマリウムを混合した本剤 ($^{153}\text{Sm-MD-0901}$) 1.2 g を単回経口投与し、ガンマシンチグラフィにより本剤の挙動を確認した結果、本剤は投与約 5 時間後に小腸以降の部位で崩壊が開始し、75% (6/8 例) の被験者では投与後 24 時間以降も大腸全域で放射能が検出されメサラジンが放出されていると考えられた (5.3.3.1.4 : SPD476-101 試験 (参考資料))。

以上より、本剤は大腸にメサラジンを送達させ、持続的にメサラジンを放出するものとする。

機構は、申請者の説明を了承した。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

評価資料として、国内臨床試験 3 試験 (MD090111U31、MD090111U32、MD090111U33) が提出された。提出された臨床試験の有効性評価指標である UC の疾患活動指数 (Ulcerative Colitis Disease Activity Index : 以下、「UC-DAI」) スコア及び効果判定基準は表 5 のとおりとされた。

表 5 有効性評価指標

UC-DAI スコア (4つの評価項目 の合計 : 0~12)	排便回数 ^{a)}	0 : 正常 (被験者の健康な状態又は寛解維持の状態)、1 : 正常より 1~2 回多い、 2 : 正常より 3~4 回多い、3 : 正常より 5 回以上多い
	血便 ^{a)}	0 : なし、1 : わずかな血液、2 : 明らかな血液、3 : ほとんどが血液
	S 状結腸内視鏡による 粘膜所見 ^{b)}	0 : 正常、1 : 軽度 (発赤、血管透見像減少、軽度の易出血性)、2 : 中等度 (強発赤、血管透見像消失、易出血性、びらん)、3 : 重度 (自然出血、潰瘍化)
	医師による全般的評価 ^{c)}	0 : 正常、1 : 軽症、2 : 中等症、3 : 重症
寛解	UC-DAI スコアが 2 以下、かつ血便スコアが 0	
臨床的寛解	血便スコアが 0、かつ排便回数スコアが 0	
内視鏡的寛解	S 状結腸内視鏡スコアが 0	
改善	UC-DAI スコアが開始時から 2 以上改善	
再燃	UC-DAI スコアが 3 以上、かつ血便スコアが 1 以上	

a) 治験責任 (分担) 医師が、評価日の前 3 日間の状態を、患者日記を基に 1 日ごとにスコア化した 3 日間の平均値 (小数第一位を四捨五入)

b) 症状の悪化が著しく大腸内視鏡検査が実施できなかった場合には S 状結腸内視鏡スコアを 3 とする

c) 治験責任 (分担) 医師が被験者の臨床症状及び内視鏡所見により評価

7.1 第 III 相試験

7.1.1 活動期試験 (CTD 5.3.5.1.1 : 試験番号 MD090111U31 <20 年 月~20 年 月>、以下「活動期 31 試験」)

軽症から中等症の日本人活動期 UC 患者 (表 6) (目標症例数 228 例 : 1 群 76 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化実薬対照二重盲検並行群間比較試験が国内 56 施設で実施された。

表 6 主な選択・除外基準

<主な選択基準> ・16歳以上 ・UC-DAIスコアが4以上10以下、S状結腸内視鏡スコアが1以上、 血便スコアが1以上、医師による全般的評価が2以下のいずれも満たす外来患者 <主な除外基準> ・潰瘍性大腸炎の重症度分類で重症と判断された患者 ・病型が慢性持続型又は急性劇症型の患者

用法・用量は、本剤 2.4 g 又は 4.8 g を 1 日 1 回朝食後、若しくはペンタサ錠 2.25 g を 1 日 3 回に分けて (1 回 0.75 g を 1 日 3 回) 毎食後に、8 週間経口投与することとされた。

本試験に一次登録された 279 例のうち、選択基準から逸脱または除外基準に抵触等の 28 例を除いた 251 例が二次登録された。二次登録された全例 (本剤 2.4 g 群 85 例、本剤 4.8 g 群 81 例及びペンタサ 2.25 g 群 85 例) に治験薬が投与され、安全性解析対象集団及び Full Analysis Set (以下、「FAS」) とされた。FAS から 8 例 (「選択基準を満たさない、又は除外基準に抵触」5 例: 本剤 2.4 g 群 2 例及びペンタサ 2.25 g 群 3 例、「前観察期及び投与期に、併用禁止薬および併用禁止療法を受けた」2 例: 本剤 2.4 g 群及び本剤 4.8 g 群各 1 例及び「投与期開始時から投与期終了時までの各錠剤の服薬率のいずれかが 75 % 未満」2 例: 本剤 4.8 g 群 2 例、重複あり) を除外した 243 例 (本剤 2.4 g 群 82 例、本剤 4.8 g 群 79 例及びペンタサ 2.25 g 群 82 例) が Per Protocol Set (以下、「PPS」) とされた。中止例は 26 例²⁾ (本剤 2.4 g 群 11 例、本剤 4.8 g 群 8 例及びペンタサ 2.25 g 群 7 例) であった。

有効性について、本剤 2.4 g 群のペンタサ 2.25 g 群に対する非劣性が検証された場合に限り、本剤 4.8 g のペンタサ 2.25 g 群に対する優越性を検証するとされた。また、有効性の解析対象集団は非劣性については PPS、優越性については FAS とされた。主要評価項目である、PPS における UC-DAI スコアの変化量 (投与期終了時³⁾ の UC-DAI スコア - 投与期開始時の UC-DAI スコア) は表 7 のとおりであった。本剤 2.4 g 群とペンタサ 2.25 g 群の群間差の 95% 信頼区間の上限値が、事前に設定された非劣性限界値 (1.0) を下回らなかったことから、本剤 2.4 g 群のペンタサ群に対する非劣性は検証されなかった。

表 7 UC-DAI スコアの変化量 (PPS、OC)

投与群	例数 ^{a)}	投与期開始時	投与期終了時	UC-DAI スコア 変化量	ペンタサ 2.25 g 群との差 ^{b, c)} [95% 信頼区間]
本剤 2.4 g 群	79	6.4 ± 1.9	4.5 ± 2.8	-1.9 ± 2.5	0.3 [-0.5, 1.1]
ペンタサ 2.25 g 群	80	6.7 ± 1.6	4.4 ± 2.7	-2.4 ± 2.8	

平均値 ± 標準偏差

a) 最終判定時の UC-DAI のいずれかの項目に欠測がある場合、UC-DAI スコアは欠測とされ、補完しないとされたため、UC-DAI スコアが算出されなかった症例は除外された

b) 調整済み平均値

c) 投与群を主効果、投与期開始時の UC-DAI スコアを共変量とした共分散分析

安全性について、有害事象は本剤 2.4 g 群 50.6 % (43/85 例)、本剤 4.8 g 群 50.6 % (41/81 例) 及びペンタサ 2.25 g 群 50.6 % (43/85 例) に、副作用は本剤 2.4 g 群 24.7 % (21/85 例)、本剤 4.8 g 群 27.2 % (22/81 例) 及びペンタサ 2.25 g 群 18.8 % (16/85 例) に認められた。いずれかの群で 3.0 % 以上に認められた有害事象及び副作用を表 8 及び表 9 に示した。

²⁾ 「有害事象の発現」22 例 (本剤 2.4 g 群 9 例、本剤 4.8 g 群 7 例及びペンタサ 2.25 g 群 6 例)、「被験者の都合」6 例 (本剤 2.4 g 群 3 例、本剤 4.8 g 群 1 例及びペンタサ 2.25 g 群 2 例)、「併用禁止薬及び併用禁止療法の使用」2 例 (本剤 2.4 g 群 1 例及び本剤 4.8 g 群 1 例)、「治験責任 (分担) 医師の判断」1 例 (本剤 2.4 g 群)、「選択基準から逸脱又は除外基準に抵触」1 例 (ペンタサ 2.25 g 群) (重複あり)

³⁾ 8 週時又は中止時

表 8 いずれかの群で 3.0 %以上に認められた有害事象

	本剤 2.4 g 群 (85 例)	本剤 4.8 g 群 (81 例)	ペンタサ 2.25 g 群 (85 例)
	発現割合 (%)	発現割合 (%)	発現割合 (%)
全体	50.6 (43)	50.6 (41)	50.6 (43)
鼻咽頭炎	9.4 (8)	11.1 (9)	23.5 (20)
NAG ^{a)} 増加	7.1 (6)	7.4 (6)	7.1 (6)
潰瘍性大腸炎	7.1 (6)	3.7 (3)	4.7 (4)
頭痛	3.5 (3)	4.9 (4)	1.2 (1)
血中ビリルビン増加	2.4 (2)	4.9 (4)	1.2 (1)
尿中血陽性	1.2 (1)	3.7 (3)	1.2 (1)
白血球数増加	1.2 (1)	3.7 (3)	1.2 (1)

% (例数)

MedDRA/J ver.15.0

a) β-N-アセチル D グルコサミニダーゼ (N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase)

表 9 いずれかの群で 3.0 %以上に認められた副作用

	本剤 2.4 g 群 (85 例)	本剤 4.8 g 群 (81 例)	ペンタサ 2.25 g 群 (85 例)
	発現割合 (%)	発現割合 (%)	発現割合 (%)
全体	24.7 (21)	27.2 (22)	18.8 (16)
NAG 増加	7.1 (6)	7.4 (6)	7.1 (6)
潰瘍性大腸炎	4.7 (4)	2.5 (2)	2.4 (2)
血中ビリルビン増加	2.4 (2)	4.9 (4)	1.2 (1)
頭痛	0.0 (0)	3.7 (3)	1.2 (1)

% (例数)

MedDRA/J ver.15.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤 2.4 g 群で 1.2 % (1/85 例：「潰瘍性大腸炎」) 及び本剤 4.8 g 群で 2.5 % (2/81 例：「潰瘍性大腸炎」及び「頭痛」各 1 例) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰は回復であった。

7.1.2 活動期試験 (CTD 5.3.5.1.3 : 試験番号 MD090111U33 <20 年 月 ~ 20 年 月>、以下「活動期 33 試験」)

軽症から中等症の日本人活動期 UC 患者 (表 10) (目標症例数 250 例 : 1 群 125 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化実薬対照二重盲検並行群間比較試験が国内 77 施設で実施された。

表 10 主な選択・除外基準

<p><主な選択基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 16 歳以上 ・ UC-DAI スコアが 3 以上 8 以下、S 状結腸内視鏡スコアが 1 以上、血便スコアが 1 以上、医師による全般的評価が 2 以下のいずれも満たす外来患者 <p><主な除外基準></p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 潰瘍性大腸炎の重症度分類で重症と判断された患者 ・ 病型が慢性持続型又は急性劇症型の患者
--

用法・用量は、本剤 4.8 g を 1 日 1 回朝食後又はアサコール錠 3.6 g を 1 日 3 回に分けて (1 回 1.2 g を 1 日 3 回) 毎食後に、8 週間経口投与することとされた。

本試験に一次登録された 322 例のうち、選択基準から逸脱または除外基準に抵触等の 42 例を除いた 280 例が二次登録された。二次登録された全例 (本剤 4.8 g 群 140 例及びアサコール 3.6 g 群 140 例) に治験薬が投与され、安全性解析対象集団とされた。治験薬投与後に一度も有効性に関する評価がなされなかった 2 例 (本剤 4.8 g 群 1 例及びアサコール 3.6 g 群 1 例) を除いた 278 例 (本剤 4.8 g 群 139 例及びアサコール 3.6 g 群 139 例) が FAS とされ、FAS から 11 例 (「治験薬投与日数が 18 日未満」9 例 : 本剤 4.8 g 群 3 例及びアサコール 3.6 g 群 6 例、 「投与期開始時から投与期終了時までの各錠剤の服薬率

のいずれかが75%未満」2例：本剤4.8g群1例及びアサコール3.6g群1例、「前観察期及び投与期に、併用禁止薬および併用禁止療法を受けた」1例：アサコール3.6g群、重複あり）を除外した267例（本剤4.8g群136例及びアサコール3.6g群131例）がPPSとされ、PPSが主たる有効性の解析対象集団とされた。なお、中止例は32例⁴⁾（本剤4.8g群13例及びアサコール3.6g群19例）であった。

有効性について、主要評価項目である、PPSにおけるUC-DAIスコアの変化量（投与期終了時⁵⁾のUC-DAIスコア－投与期開始時のUC-DAIスコア）は表11のとおりであった。本剤4.8g群とアサコール3.6g群の群間差の95%信頼区間の上限値が、事前に設定された非劣性限界値（1.1）を下回ったことから、本剤4.8g群のアサコール3.6g群に対する非劣性が検証された。

表11 UC-DAIスコアの変化量（PPS、OC）

投与群	例数 ^{a)}	投与期開始時	投与期終了時	UC-DAIスコア 変化量	アサコール3.6g群との差 ^{b),c)} [95%信頼区間]
本剤4.8g群	134	5.9±1.6	3.3±2.4	-2.6±2.5	-0.7 [-1.3, -0.1]
アサコール3.6g群	129	5.8±1.5	4.0±2.7	-1.8±2.6	

平均値±標準偏差

- a) 最終判定時のUC-DAIのいずれかの項目に欠測がある場合、UC-DAIスコアは欠測とされ、補完しないとされたため、UC-DAIスコアが算出されなかった症例は除外された
b) 調整済み平均値
c) 投与群を主効果、投与期開始時のUC-DAIスコアを共変量とした共分散分析

安全性について、有害事象は本剤4.8g群50.0%（70/140例）及びアサコール3.6g群55.7%（78/140例）に、副作用は本剤4.8g群26.4%（37/140例）及びアサコール3.6g群22.9%（32/140例）に認められた。いずれかの群で2.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表12及び表13に示した。

表12 いずれかの群で2.0%以上に認められた有害事象

	本剤4.8g群 (140例)	アサコール3.6g群 (140例)
	発現割合 (%)	発現割合 (%)
全体	50.0 (70)	55.7 (78)
鼻咽頭炎	7.9 (11)	10.7 (15)
NAG増加	6.4 (9)	7.1 (10)
潰瘍性大腸炎	5.0 (7)	12.1 (17)
血中ビリルビン増加	5.0 (7)	1.4 (2)
アミラーゼ増加	2.9 (4)	0.7 (1)
頭痛	2.1 (3)	5.7 (8)
口腔咽頭痛	2.1 (3)	0.7 (1)
貧血	0.7 (1)	2.1 (3)
咽頭炎	0.7 (1)	2.1 (3)
発疹	0.7 (1)	2.1 (3)
排便回数増加	0 (0)	2.9 (4)
悪心	0 (0)	2.1 (3)

% (例数)

MedDRA/J ver.18.0

⁴⁾ 「有害事象の発現」25例（本剤4.8g群8例、アサコール3.6g群17例）、「被験者の都合」7例（本剤4.8g群4例、アサコール3.6g群3例）、「併用禁止薬及び併用禁止療法の使用」1例（本剤4.8g群）（重複あり）

⁵⁾ 8週時又は中止時

表 13 いずれかの群で 2.0 %以上に認められた副作用

	本剤 4.8 g 群 (140 例)	アサコール 3.6 g 群 (140 例)
	発現割合 (%)	発現割合 (%)
全体	26.4 (37)	22.9 (32)
NAG 増加	5.0 (7)	4.3 (6)
血中ビリルビン増加	5.0 (7)	1.4 (2)
アミラーゼ増加	2.1 (3)	0.7 (1)
潰瘍性大腸炎	1.4 (2)	5.7 (8)

% (例数)

MedDRA/J ver.18.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は本剤 4.8 g 群で 2.1 % (3/140 例：「間質性肺疾患」、
「器質化肺炎」及び「潰瘍性大腸炎」各 1 例) 及びアサコール 3.6 g 群で 2.9 % (4/140 例：「潰瘍性大腸
炎」2 例、「膀胱癌」及び「心筋炎」各 1 例) に認められ、本剤 4.8 g 群の「潰瘍性大腸炎」とアサコー
ル 3.6 g 群の「膀胱癌」以外は治験薬との因果関係は否定されなかったが、転帰はいずれも回復であっ
た。

7.1.3 寛解期試験 (CTD 5.3.5.1.2 : 試験番号 MD090111U32 <20 年 月 ~ 20 年 月 >)

寛解期の日本人 UC 患者 (表 14) (目標症例数 190 例 : 1 群 95 例) を対象に、本剤の有効性及び安全
性を検討する目的で、多施設共同無作為化実薬対照二重盲検並行群間比較試験が国内 46 施設で実施さ
れた。

表 14 主な選択基準

<主な選択基準> ・ 16 歳以上 ・ UC-DAI スコアが 2 以下、かつ血便スコアが 0 の患者

用法・用量は、本剤 2.4 g を 1 日 1 回朝食後又はペンタサ錠 2.25 g を 1 日 3 回に分けて (1 回 0.75 g を
1 日 3 回) 毎食後に、48 週間経口投与することとされた。

本試験に一次登録された 218 例のうち、選択基準から逸脱または除外基準に抵触等の 15 例を除いた
203 例が二次登録された。二次登録された全例 (本剤 2.4 g 群 100 例及びペンタサ 2.25 g 群 103 例) に治
験薬が投与され、安全性解析対象集団及び FAS とされた。FAS から 4 例 (「併用禁止薬及び併用禁止療
法の使用」3 例 : 本剤 2.4 g 群 1 例及びペンタサ 2.25 g 群 2 例、「投与期開始時から投与期終了時までの
各錠剤の服薬率のいずれかが 75 %未滿」1 例 : ペンタサ 2.25 g 群、「選択基準から逸脱又は除外基準に
抵触」1 例 : ペンタサ 2.25 g 群、重複あり) を除外した 199 例 (本剤 2.4 g 群 99 例及びペンタサ 2.25 g
群 100 例) が PPS とされ、主たる有効性解析対象集団とされた。中止例は 38 例⁶⁾ (本剤 2.4 g 群 17 例
及びペンタサ 2.25 g 群 21 例) であった。

有効性について、主要評価項目である投与期終了時までの血便の非発現 (投与期のいずれの来院時
にも血便スコアが 0 であった場合) 率は表 15 のとおりであり、本剤 2.4 g 群とペンタサ 2.25 g 群の差の
95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性限界値 (-10.0%) を上回ったため、本剤 2.4 g 群のペ
ンタサ 2.25 g 群に対する非劣性が検証された。

⁶⁾ 「有害事象の発現」23 例 (本剤 2.4 g 群 12 例及びペンタサ 2.25 g 群 11 例)、「治験責任 (分担) 医師の判断」7 例 (本剤 2.4 g
群 1 例及びペンタサ 2.25 g 群 6 例)、「被験者の都合」6 例 (本剤 2.4 g 群 3 例及びペンタサ 2.25 g 群 3 例)、「併用禁止薬及び
併用禁止療法の使用」3 例 (本剤 2.4 g 群 1 例及びペンタサ 2.25 g 群 2 例)、「選択基準から逸脱又は除外基準に抵触」1 例 (ペ
ンタサ 2.25 g 群) (重複あり)

表 15 投与期終了時までの血便の非発現率 (PPS)

	例数	血便		非発現率 [95%信頼区間]	ペンタサ 2.25 g 群との差 [95%信頼区間]
		非発現例	発現例		
本剤 2.4 g 群	99	84	15	84.8 % [76.2 %, 91.3 %]	6.8 % [-3.9 %, 17.6 %]
ペンタサ 2.25 g 群	100	78	22	78.0 % [68.6 %, 85.7 %]	

安全性について、有害事象は本剤 2.4 g 群 82.0 % (82/100 例) 及びペンタサ 2.25 g 群 85.4 % (88/103 例) に、副作用は本剤 2.4 g 群 17.0 % (17/100 例) 及びペンタサ 2.25 g 群 25.2 % (26/103 例) に認められた。いずれかの群で 3.0 % 以上に認められた有害事象及び副作用を表 16 及び表 17 に示した。

表 16 いずれかの群で 3.0 % 以上に認められた有害事象

	本剤 2.4 g 群 (100 例)	ペンタサ 2.25 g 群 (103 例)		本剤 2.4 g 群 (100 例)	ペンタサ 2.25 g 群 (103 例)
	発現割合 (%)	発現割合 (%)		発現割合 (%)	発現割合 (%)
全体	82.0 (82)	85.4 (88)	季節性アレルギー	3.0 (3)	0 (0)
鼻咽頭炎	41.0 (41)	46.6 (48)	胃炎	2.0 (2)	6.8 (7)
潰瘍性大腸炎	10.0 (10)	11.7 (12)	背部痛	2.0 (2)	5.8 (6)
下痢	5.0 (5)	4.9 (5)	アミラーゼ増加	2.0 (2)	4.9 (5)
頭痛	4.0 (4)	9.7 (10)	咽頭炎	2.0 (2)	4.9 (5)
気管支炎	4.0 (4)	1.0 (1)	歯周炎	2.0 (2)	3.9 (4)
アレルギー性鼻炎	4.0 (4)	0 (0)	貧血	1.0 (1)	4.9 (5)
NAG 増加	3.0 (3)	8.7 (9)	口内炎	1.0 (1)	3.9 (4)
胃腸炎	3.0 (3)	5.8 (6)	尿中血陽性	1.0 (1)	3.9 (4)
腹痛	3.0 (3)	2.9 (3)	肝機能異常	1.0 (1)	3.9 (4)
そう痒症	3.0 (3)	1.0 (1)	痔核	0 (0)	3.9 (4)
腹部不快感	3.0 (3)	0 (0)			

% (例数)

MedDRA/J ver.15.0

表 17 いずれかの群で 3.0 % 以上に認められた副作用

	本剤 2.4 g 群 (100 例)	ペンタサ 2.25 g 群 (103 例)
	発現割合 (%)	発現割合 (%)
全体	17.0 (17)	25.2 (26)
潰瘍性大腸炎	4.0 (4)	5.8 (6)
NAG 増加	2.0 (2)	5.8 (6)

% (例数)

MedDRA/J ver.15.0

死亡例は認められなかった。重篤な有害事象は、本剤 2.4 g 群で 2.0 % (2/100 例: 「潰瘍性大腸炎」及び「子宮頸部癌」各 1 例) 及びペンタサ 2.25 g 群で 1.0 % (1/103 例: 「卵巣嚢胞」) に認められ、いずれも治験薬との因果関係は否定され、転帰は回復であった。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の検討を行った結果、軽症から中等症の活動期 UC 患者及び寛解期 UC 患者に対する本剤の有効性は示されたと考える。

本剤の有効性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.1 活動期試験について

7.R.1.1.1 試験デザインについて

申請者は、軽症から中等症の活動期 UC 患者を対象とした活動期 31 試験及び活動期 33 試験のデザインについて、以下のように説明した。

軽症から中等症の活動期 UC 患者を対象とした活動期 31 試験の対照群、対象患者、主要評価項目、評価時期の設定根拠は、次のとおりである。対照群は、軽症から中等症の活動期 UC に対する治療では、経口 5-アミノサリチル酸（メサラジン）製剤が広く用いられていることから、代表的なメサラジン製剤であるペンタサ錠を対照薬とし、用量は通常用量の上限である 2.25 g/日とした。対象患者は、本剤の海外臨床試験（SPD476-301 及び SPD476-302）及び軽症から中等症の UC 患者を対象とした類薬の国内外の臨床試験（「平成 20 年 11 月 13 日 ペンタサ錠 250mg、同錠 500mg 審査報告書」、Inflamm Bowel Dis. 7: 237-242, 2001）を参考に、UC-DAI スコア 4 以上 10 以下とした。また、国内の診断基準⁷⁾において、「活動期は血便を訴え、内視鏡的に血管透見像の消失、易出血性、びらん、または潰瘍などを認める状態」とされていることを参考に、UC-DAI の血便スコア 1 以上と S 状結腸内視鏡スコア 1 以上のいずれも満たすこととした。さらに重症の患者を除外するため、医師による全般的評価スコア 2 以下を満たし、国内の診断基準の重症度分類における重症に該当しないこととした。主要評価項目は、対照薬であるペンタサ錠をはじめとする、経口メサラジン製剤の国内外の臨床試験において用いられている UC-DAI スコアの変化量とし、投与期間は、軽症から中等症の UC 患者を対象とした本剤の海外臨床試験及び経口メサラジン製剤の国内外の臨床試験を参考に、8 週間とした。

活動期 31 試験の結果、主要評価項目である UC-DAI スコアの変化量（PPS）は、本剤 2.4 g 群とペンタサ 2.25 g 群の群間差の 95%信頼区間上限値が事前に設定された非劣性限界値（1.0）を下回らず、本剤 2.4 g 群のペンタサ 2.25 g 群に対する非劣性は検証されなかった（表 7）。なお、活動期 31 試験の当該結果について、次のように考える。活動期 31 試験の症例数設計の際は、本剤の海外臨床試験等を参考に、本剤 2.4 g 群の UC-DAI スコアはペンタサ 2.25 g 群よりも 0.5 上回って改善すると想定していたが、活動期 31 試験における本剤 2.4 g 群とペンタサ 2.25 g 群の UC-DAI スコアの変化量の群間差の調整済み平均値 [95%信頼区間] は 0.3 [-0.5, 1.1] と想定より小さかった。

活動期 31 試験の結果を踏まえ、追加試験として活動期 33 試験を実施することとし、本剤の用量、対照群及び対象患者を、次のように設定した。

活動期 31 試験では、本剤 4.8 g 群の UC-DAI スコアの変化量（平均値±標準偏差）は -3.3 ± 2.5 であり、ペンタサ 2.25 g 群の -2.4 ± 2.8 に比べ UC-DAI スコアの変化量が大きい傾向が認められた。また、安全性については、本剤 4.8 g 群と本剤 2.4 g 群に問題となるような違いはなかった。以上より、活動期 33 試験の用量は 2.4 g/日と比べより効果が期待でき、安全性に問題はなかった 4.8 g/日とした。なお、「潰瘍性大腸炎治療指針（2016 年 1 月改訂）」⁸⁾では経口メサラジン製剤による寛解導入療法は高用量の方が治療効果が高いため望ましい旨が言及されており、臨床現場において、活動期の潰瘍性大腸炎に対する経口メサラジン製剤の治療は高用量が主体となってきた。

対照薬については、活動期 31 試験の対照薬としたペンタサは 2.25 g/日よりも高用量である 4.0 g/日も用法・用量として承認されているが、ペンタサの添付文書の「用法・用量に関連する使用上の注意」では、実施された臨床試験の対象患者に基づき、4.0 g/日の投与は活動期 UC の中でも再燃寛解型の中等症の患者に対して行うよう考慮する旨が記載されている。活動期 33 試験では、再燃寛解型の中等症 UC に限定せず、軽症から中等症の活動期 UC 患者を対象とすることから、国内の経口メサラジン製剤で軽症から中等症の UC に対して、ペンタサ 2.25 g/日より高用量で使用されているアサコール 3.6 g を対照群とした。また、対象患者の選択基準は、対照薬であるアサコール錠の臨床試験（平成 21 年 8 月 20 日 アサコール錠 400 mg 審査報告書）に合わせて、UC-DAI スコアは 3 以上 8 以下とし、その他は活動期 31

⁷⁾ 潰瘍性大腸炎・クローン病診断基準・治療指針 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班（鈴木班）平成 27 年度分担研究報告書（診断基準や重症度分類は試験計画時の 2010 年 2 月と同じ）

試験と同様とした。

7.R.1.1.2 活動期 33 試験の主な結果について

申請者は以下のように説明した。

活動期 33 試験において、主要評価項目である投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量 (PPS) について、本剤 4.8 g 群とアサコール 3.6 g 群の群間差の 95%信頼区間上限値が事前に設定された非劣性限界値 (1.1) を下回ったことから、本剤 4.8 g 群のアサコール 3.6 g 群に対する非劣性が検証された (表 11)。なお、感度分析として実施された FAS を対象とした解析における投与期終了時の UC-DAI スコアの変化量は、PPS を対象とした主解析と同様の結果であった。

その他の主な結果は表 18 のとおりであり、本剤 4.8 g 群はアサコール 3.6 g 群に比べ劣る傾向はなかった。

表 18 活動期 33 試験の主な結果 (補完^{a)}あり)

	投与群	例数	達成例数	変化量又は達成率 [95%信頼区間]	アサコール 3.6 g 群との差 [95%信頼区間]
UC-DAI スコア 変化量 (FAS)	本剤 4.8 g 群	137 ^{b)}	/	-2.5±2.5 (平均値±標準偏差)	-0.8 [-1.4, -0.2]
	アサコール 3.6 g 群	135 ^{b)}	/	-1.7±2.7 (平均値±標準偏差)	
寛解率 (PPS)	本剤 4.8 g 群	136	59	43.4 % [34.9 %, 52.1 %]	12.8 % [1.4 %, 24.3 %]
	アサコール 3.6 g 群	131	40	30.5 % [22.8 %, 39.2 %]	
臨床的寛解率 (PPS)	本剤 4.8 g 群	136	56	41.2 % [32.8 %, 49.9 %]	10.6 % [-0.8 %, 22.1 %]
	アサコール 3.6 g 群	131	40	30.5 % [22.8 %, 39.2 %]	
内視鏡的寛解率 (PPS)	本剤 4.8 g 群	136	26	19.1 % [12.9 %, 26.7 %]	5.4 % [-3.5 %, 14.2 %]
	アサコール 3.6 g 群	131	18	13.7 % [8.4 %, 20.8 %]	
改善率 (PPS)	本剤 4.8 g 群	136	86	63.2 % [54.5 %, 71.3 %]	9.0 % [-2.7 %, 20.8 %]
	アサコール 3.6 g 群	131	71	54.2 % [45.3 %, 62.9 %]	

a) 寛解、内視鏡的寛解、改善については、欠測は非寛解、非内視鏡的寛解、非改善として補完された。臨床的寛解については、欠測は LOCF により補完され、それでも欠測の場合は非臨床的寛解として補完された。

b) 最終判定時の UC-DAI のいずれかの項目に欠測がある場合、UC-DAI スコアは欠測とされ、補完しないとされたため、UC-DAI スコアが算出されなかった症例は除外された

7.R.1.1.3 活動期 33 試験の UC-DAI スコアの各項目について

申請者は以下のように説明した。

活動期 33 試験における UC-DAI スコアを構成している各項目 (排便回数、血便、S 状結腸内視鏡及び医師による全般的評価) のスコアの変化量は表 19 のとおりであり、本剤 4.8 g 群はアサコール 3.6 g 群に比べ劣る傾向はなかった。

表 19 活動期 33 試験における投与期終了時の各スコアの変化量 (PPS, OC)

	投与群	例数	スコアの変化量 ^{a)} (平均値±標準偏差)	アサコール 3.6 g 群との差 ^{b), c)} [95%信頼区間]
UC-DAI (合計) スコア	本剤 4.8 g 群	134	-2.6±2.5	-0.7 [-1.3, -0.1]
	アサコール 3.6 g 群	129	-1.8±2.6	
排便回数	本剤 4.8 g 群	136	-0.5±0.9	-0.2 [-0.4, 0.0]
	アサコール 3.6 g 群	131	-0.3±1.0	
血便	本剤 4.8 g 群	136	-1.0±0.9	-0.3 [-0.5, -0.2]
	アサコール 3.6 g 群	131	-0.6±0.8	
S 状結腸内視鏡	本剤 4.8 g 群	134	-0.5±0.7	-0.1 [-0.3, 0.1]
	アサコール 3.6 g 群	129	-0.4±0.8	
医師による 全般的評価	本剤 4.8 g 群	134	-0.6±0.7	-0.1 [-0.3, 0.0]
	アサコール 3.6 g 群	129	-0.5±0.7	

a) (投与期終了時 (8 週時又は中止時) の各スコア) - (投与期開始時の各スコア)

b) 調整済み平均値

c) 投与群を主効果、投与期開始時の UC-DAI スコア及び各スコアを共変量とした共分散分析

機構は、以下のように考える。

活動期 31 試験において本剤 2.4 g 群のペンタサ 2.25 g 群に対する非劣性は検証されなかったものの、その結果を踏まえて実施された活動期 33 試験では本剤 4.8 g 群のアサコール 3.6 g 群に対する非劣性が検証され、7.R.1.1.2 及び 7.R.1.1.3 で申請者が説明しているように、その他の評価項目の結果も主要評価項目と矛盾する傾向はないことから、軽症から中等症の活動期 UC 患者に対する本剤 4.8 g 群の有効性は示された。

7.R.1.2 寛解期について

7.R.1.2.1 試験デザインについて

申請者は、寛解期の UC 患者を対象とした寛解期試験のデザインについて、以下のように説明した。

対照薬は、既承認の経口メサラジン製剤としてペンタサ錠を選択し、用量は維持用量の上限である 2.25 g/日とした。対象患者は、本剤の寛解維持効果を評価するために、UC-DAI スコア 2 以下かつ、国内の診断基準において「寛解期は血便が消失し、内視鏡的には活動期の所見が消失し、血管透見像が出現した状態」とされていることを参考に、血便スコア 0 を満たすこととした。主要評価項目は、血便が寛解及び再燃を判定する所見の一つで、常時観察が可能であり、寛解期 UC 患者を対象に近年実施された経口メサラジン製剤の国内臨床試験でも主要評価項目とされていることから、血便（血便スコア 1 以上）が発現しなかった被験者の割合（血便の非発現率）とした。本剤の用法・用量は、海外臨床試験（SPD476-304 試験）において本剤 2.4 g/日の寛解維持効果が検証され、欧米で寛解期の UC に対し本剤は 2.4 g/日（1 日 1 回）の用法・用量で承認されていること等から、2.4 g を 1 日 1 回投与とした。

7.R.1.2.2 寛解期試験の主な結果について

申請者は以下のように説明した。

寛解期試験において、主要評価項目である「血便の非発現率」（PPS）は、本剤 2.4 g 群 84.8 %（84/99 例）及びペンタサ 2.25 g 群 78.0 %（78/100 例）で、ペンタサ 2.25 g 群との差 [95%信頼区間] は 6.8 % [-3.9 %, 17.6 %] であり（表 15）、95%信頼区間の下限値が事前に設定された非劣性限界値（-10.0 %）を上回ったため、本剤 2.4 g 群のペンタサ 2.25 g 群に対する非劣性が検証された。なお、感度分析として実施された FAS を対象とした解析における「血便の非発現率」は、本剤 2.4 g 群 85.0 %（85/100 例）及びペンタサ 2.25 g 群が 78.6 %（81/103 例）で、ペンタサ 2.25 g 群との差 [95%信頼区間] は 6.4 % [-4.2 %, 16.9 %] であり、PPS を対象とした主解析と同様の結果であった。

また、投与期終了時の再燃率（PPS、補完あり）は本剤 2.4 g 群 13.1 %（13/99 例）及びペンタサ 2.25 g 群 18.0 %（18/100 例）で、ペンタサ 2.25 g 群との差 [95%信頼区間] は -4.9 % [-14.9 %, 5.2 %] であり、本剤 2.4 g 群とペンタサ 2.25 g 群との間に大きな差異はなかった。

機構は、以下のように考える。

7.R.1.2.1 の試験デザインに関する申請者の説明に特段の問題はない。また、7.R.1.2.2 における申請者の説明から、寛解期 UC 患者に対する本剤 2.4 g/日の有効性は示された。

7.R.2 安全性について

申請者は、本剤の安全性について、7.R.2.1～7.R.2.3 のように説明した。

7.R.2.1 対照群との有害事象発現状況の比較

申請者は以下のように説明した。

活動期 31 試験（表 8 及び 9）、活動期 33 試験（表 12 及び 13）及び寛解期試験（表 16 及び 17）の本剤各群の有害事象及び副作用の発現状況は、対照群と比べて問題となるような傾向は認められなかった。

いずれの試験においても死亡例は認められなかった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象（重篤な有害事象は除く）は、原疾患である「潰瘍性大腸炎」以外は特定の事象が多く発現することはなく、本剤 2.4 g 群と本剤 4.8 g 群、あるいは本剤群と対照群で大きく異なる傾向は認められなかった（7.1.1～7.1.3 参照）。

7.R.2.2 長期投与時の時期別の有害事象の発現状況

申請者は以下のように説明した。

寛解期試験の有害事象（いずれかの群で 5 % 以上に発現）の時期別発現割合は表 20 のとおりであった。本剤 2.4 g 群において、特定の事象の発現割合が投与期間に伴って増加する傾向は認められず、ペンタサ 2.25 g 群と比較して特段問題となる差異は認められなかった。

表 20 いずれかの群で 5 % 以上に認められた有害事象の時期別発現割合（寛解期試験）

	4 週まで		4 週以降 8 週まで		8 週以降 12 週まで	
	本剤 2.4 g 群 (100 例)	ペンタサ 2.25 g 群 (103 例)	本剤 2.4 g 群 (97 例)	ペンタサ 2.25 g 群 (102 例)	本剤 2.4 g 群 (93 例)	ペンタサ 2.25 g 群 (97 例)
全体	21.0 (21)	19.4 (20)	16.5 (16)	21.6 (22)	19.4 (18)	17.5 (17)
鼻咽頭炎	4.0 (4)	5.8 (6)	6.2 (6)	7.8 (8)	6.5 (6)	2.1 (2)
潰瘍性大腸炎	2.0 (2)	1.0 (1)	0 (0)	2.0 (2)	1.1 (1)	1.0 (1)
下痢	1.0 (1)	1.9 (2)	1.0 (1)	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)
頭痛	1.0 (1)	1.0 (1)	0 (0)	2.0 (2)	0 (0)	0 (0)
NAG 増加	1.0 (1)	0 (0)	1.0 (1)	1.0 (1)	0 (0)	2.1 (2)
胃腸炎	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)
胃炎	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	1.0 (1)
背部痛	0 (0)	1.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	12 週以降 24 週まで		24 週以降 36 週まで		36 週以降 48 週まで	
	本剤 2.4 g 群 (93 例)	ペンタサ 2.25 g 群 (94 例)	本剤 2.4 g 群 (89 例)	ペンタサ 2.25 g 群 (86 例)	本剤 2.4 g 群 (86 例)	ペンタサ 2.25 g 群 (84 例)
全体	37.6 (35)	50.0 (47)	43.8 (39)	61.6 (53)	50.0 (43)	53.6 (45)
鼻咽頭炎	14.0 (13)	12.8 (12)	19.1 (17)	26.7 (23)	19.8 (17)	17.9 (15)
潰瘍性大腸炎	2.2 (2)	5.3 (5)	2.2 (2)	0 (0)	2.3 (2)	3.6 (3)
下痢	1.1 (1)	2.1 (2)	1.1 (1)	2.3 (2)	2.3 (2)	1.2 (1)
頭痛	0 (0)	3.2 (3)	1.1 (1)	2.3 (2)	2.3 (2)	6.0 (5)
NAG 増加	0 (0)	1.1 (1)	0 (0)	0 (0)	1.2 (1)	4.8 (4)
胃腸炎	0 (0)	0 (0)	0 (0)	2.3 (2)	2.3 (2)	3.6 (3)
胃炎	0 (0)	3.2 (3)	0 (0)	3.5 (3)	1.2 (1)	0 (0)
背部痛	1.1 (1)	1.1 (1)	0 (0)	3.5 (3)	1.2 (1)	2.4 (2)

% (例数)

7.R.2.3 海外の市販後安全性情報

申請者は、以下のように説明した。

本剤は、海外では 2006 年 12 月 13 日にオランダで承認されて以降、これまでに 928,563 人・年に投与されたと推定されている。最新の定期的安全性最新報告（最新の定期的ベネフィット・リスク評価報告）

（No.010、調査単位期間 2015 年 2 月 20 日～2016 年 2 月 19 日）によると、2006 年 12 月 13 日から 2016 年 2 月 19 日までに収集された重篤な副作用（既知および未知）は累計 1,246 例であった。最も多く報告された副作用の器官別大分類は、「胃腸障害」で 338 例であった。

海外の市販後安全性情報から、本邦で既承認の経口メサラジン製剤の添付文書で注意喚起されている事象に加えて、注意喚起すべき点は現時点では特になく考える。

機構は、以下のように考える。

7.R.2.1～7.R.2.2 の活動期 31 試験、活動期 33 試験及び寛解期試験に関する申請者の説明から、本剤の安全性について、比較対照とされた既存の経ロメサラジン製剤と比べ、特に問題となる傾向がないことを確認した。

また、7.R.2.3 の申請者の説明より、海外の市販後安全性情報で報告されている副作用は多くが経ロメサラジン製剤の既知の事象であり、本剤で特有の事象が発現する傾向は認められなかった。

以上より、本剤の安全性については、既承認の経ロメサラジン製剤の添付文書に準じた注意喚起をすることで特段問題は無い。

本剤の安全性については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.3 効能又は効果について

機構は以下のように考える。

本剤の軽症から中等症の活動期 UC 患者に対する有効性が活動期 33 試験において示され、活動期 31 試験及び活動期 33 試験において、本剤の安全性に特段の問題はなかった。さらに、寛解期試験において本剤の寛解期 UC 患者に対する有効性が示され安全性に特段の問題はなかった。

以上より、本剤の効能・効果を、既承認の経ロメサラジン製剤と同様に、「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」とすることは差し支えない。

本剤の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.4 用法及び用量について

機構は以下のように考える。

活動期 UC 患者に対する本剤の通常用量は、軽症から中等症の活動期 UC 患者を対象とした活動期 33 試験で、本剤 4.8 g 群の有効性が検証され（「7.R.1.1 活動期試験について」参照）、安全性は対照群であるアサコール 3.6 g 群と比べ特段の問題はないことが確認されたことから（「7.R.2.1 対照群との有害事象発現状況の比較」参照）、4.8 g/日とすることは差し支えない。なお、欧米等では、軽症から中等症の活動期 UC 患者を対象としたプラセボ対照二重盲検比較試験（SPD476-301 試験及び SPD476-302 試験：参考資料）において、本剤 2.4 g 及び 4.8 g のいずれもプラセボに対する優越性が検証されたことから、活動期 UC 患者に対する承認用量は 2.4 g～4.8 g/日とされていること等を踏まえると、本邦においても、患者の状態に応じ、本剤 2.4 g まで適宜減量することは許容可能である。

なお、活動期 33 試験における本剤の投与期間は 8 週間とされたことから、本剤 4.8 g の投与にあたっては、投与開始 8 週間を目安に有効性を評価し、漫然と 1 日 4.8 g の投与を継続しない旨を注意喚起する必要がある。

寛解期 UC に対する本剤の用量は、寛解期の患者を対象とした寛解期試験において、本剤 2.4 g 群の有効性が示され（「7.R.1.2 寛解期について」参照）、安全性は対照群のペンタサ 2.25 g 群と比べ特段の問題はないことが確認されたことから（「7.R.2.1 臨床試験における対照群との比較」及び「7.R.2.2 長期投与時の時期別の有害事象の発現状況」参照）、2.4 g/日とすることは差し支えない。なお、欧米等においても寛解期の UC 患者に対する承認用量は 2.4 g/日である。

本剤の用法・用量については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 製造販売後の検討事項について

申請者は、表 21 に示すような製造販売後調査を計画している。

表 21 特定使用成績調査計画骨子（案）

目的	使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性の把握
調査期間	3年4カ月
観察期間	52週間
予定症例数	52週間投与の症例として300例（登録予定症例数1,500例）
調査方法	中央登録方式
対象患者	潰瘍性大腸炎（重症を除く）の患者
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none">患者背景（年齢、性別、妊娠の有無、入院・外来の別、既往歴、アレルギー歴、潰瘍性大腸炎の発症時期、病型、病変の範囲、再燃回数、病期、直近の活動期の重症度等）本剤の投与状況（1日投与量・1日投与回数、投与期間等）潰瘍性大腸炎の治療歴、併用薬剤・併用療法安全性（有害事象（臨床検査値異常を含む））有効性（UC-DAIスコア：医師による全般的評価、排便回数、血便、内視鏡所見、等）

機構は、申請者の提示した製造販売後調査計画骨子（案）に特段問題はないと考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

現在、調査実施中であり、その結果及び機構の判断は審査報告（2）で報告する。

9. 審査報告（1）作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は、潰瘍性大腸炎の治療選択肢の一つとして臨床的意義があると考えられる。また機構は、本剤の有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、さらに検討が必要と考える。

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

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 8 月 10 日

申請品目

[販 売 名]	リアルダ錠 1200 mg
[一 般 名]	メサラジン
[申 請 者]	持田製薬株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 10 月 29 日

1. 審査内容

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

1.1 有効性、安全性、効能又は効果、用法及び用量について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.3 効能又は効果について」及び「7.R.4 用法及び用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

専門協議を踏まえ、機構は、本剤の【効能又は効果】、【用法及び用量】及び＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞を以下のように設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【効能又は効果】

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

【用法及び用量】

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

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

1 日 4,800 mg を投与する場合は、投与開始 8 週間を目安に有効性を評価し、漫然と継続しないこと。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

審査報告 (1) の「7.R.5 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は支持された。

機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、表 22 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 23 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 24 に示す特定使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 22 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ 間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全 ・ 肝機能障害、肝炎、黄疸 ・ 再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症 ・ 心膜炎、心筋炎、胸膜炎 ・ 間質性肺疾患（間質性肺炎、器質化肺炎、胞隔炎、好酸球性肺炎等） ・ 膵炎 	<ul style="list-style-type: none"> ・ メサラジンによる過敏症状（発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等） 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 使用実態下における長期使用時の有効性 		

表 23 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 特定使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし

表 24 特定使用成績調査計画骨子（案）

目 的	使用実態下における本剤長期投与時の安全性及び有効性の把握
調査期間	3年4カ月
観察期間	52週間
予定症例数	52週間投与の症例として300例（登録予定症例数1,500例）
調査方法	中央登録方式
対象患者	潰瘍性大腸炎（重症を除く）の患者
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（年齢、性別、妊娠の有無、入院・外来の別、既往歴、アレルギー歴、潰瘍性大腸炎の発症時期、病型、病変の範囲、再燃回数、病期、直近の活動期の重症度等） ・ 本剤の投与状況（1日投与量・1日投与回数、投与期間等） ・ 潰瘍性大腸炎の治療歴、併用薬剤・併用療法 ・ 安全性（有害事象（臨床検査値異常を含む）） ・ 有効性（UC-DAIスコア：医師による全般的評価、排便回数、血便、内視鏡所見等）

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

2.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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

2.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.3.1.1、CTD 5.3.5.1.2、CTD 5.3.5.1.3）に対してGCP実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、承認申請された効能又は効果並びに用法及び用量を以下のように整備し、承認して差し支えないと判断する。なお、本品目は新剤形医薬品に該当することから、再審査期間は4年間、製剤は毒薬又は劇薬に該当せず、生物由来製品又は特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

[用法及び用量]

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

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上