

再審査報告書

令和6年7月4日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

| | |
|--------------------|---|
| 販 売 名 | リアルダ錠 1200 mg |
| 有 効 成 分 名 | メサラジン |
| 申 請 者 名 | 持田製薬株式会社 |
| 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 年 月 日 | 平成 28 年 9 月 28 日 |
| 再 審 査 期 間 | 6 年（平成 28 年 9 月 28 日～令和 4 年 9 月 27 日） |
| 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。 |
| 備 考 | |

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（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（別紙参照）。

また、承認条件の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

リアルダ錠 1200 mg (以下、「本剤」) の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動等が実施されている。

表 1 再審査申請時の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 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

| 追加の医薬品安全性監視活動 | 有効性に関する調査・試験 | 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"> ・特定使用成績調査 | <ul style="list-style-type: none"> ・該当なし |

2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す特定使用成績調査が実施された。

表 3 特定使用成績調査の概要

| 特定使用成績調査 | |
|-------------|---|
| 目的 | 使用実態下におけるリアルダ錠 1,200 mg (以下、本剤) の長期使用時の安全性および有効性を把握する。 |
| 安全性検討事項 | 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、メサラジンによる過敏症状（発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等） |
| 有効性に関する検討事項 | 使用実態下における長期使用時の有効性 |
| 調査方法 | 中央登録方式 |
| 対象患者 | 本剤の効能・効果である「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」の患者のうち、本剤の投与が新たに開始された患者 |
| 実施期間 | 平成 29 年 1 月～令和 2 年 4 月 |
| 目標症例数 | 300 例 |
| 観察期間 | 本剤の投与開始日から 52 週時までの投与期間を観察期間とする。 |
| 実施施設数 | 250 施設 |
| 収集症例数 | 1,705 例 |
| 安全性解析対象症例数 | 1,682 例 |
| 有効性解析対象症例数 | 1,667 例 |
| 備考 | |

3. 追加のリスク最小化活動の概要

該当なし

4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

4.1 安全性検討事項

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスク及び重要な潜在的リスクに関連する副作用等について、特定使用成績調査における発現状況は、表 4 のとおりであった。特定使用成績調査の副作用発現割合 6.6% (111/1,682 例) は、承認時までの国内第Ⅲ相臨床試験 (U31 試験、U32 試験及び U33 試験) を統合した副作用発現割合 23.9% (97/406 例) を上回らず、発現した副作用の種類は同様であり、発現頻度及び重篤性について臨床上的懸念となる事項はなかった。また、投与期間が長くなることに伴い、初発の副作用発現割合が高くなる副作用はなかった。

表 4 特定使用成績調査における副作用・感染症発現状況

| | | |
|---|------------------|------------------|
| 安全性解析対象症例数 | 1,682 | |
| 副作用発現症例数 | 111 | |
| 副作用発現割合 | 6.6% | |
| 安全性検討事項 | 重篤 | 非重篤 |
| | 発現症例数 (発現割合%) | 発現症例数 (発現割合%) |
| 重要な特定されたリスク | | |
| 間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全 ^{※1} | 0 | 1 (0.1) |
| 肝機能障害、肝炎、黄疸 ^{※2} | 1 (0.1) | 12 (0.7) |
| 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 ^{※3} | 1 (0.1) | 3 (0.2) |
| 心膜炎、心筋炎、胸膜炎 ^{※4} | 0 | 0 |
| 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) ^{※5} | 2 (0.1) | 0 |
| 膵炎 ^{※6} | 0 | 0 |
| 重要な潜在的リスク | | |
| メサラジンによる過敏症状 (発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等) ^{※7} | 3 (0.2) | 29 (1.7) |

MedDRA/J version 25.1

各リスクの MedDRA 用語の定義において、基本語を PT、標準検索式を SMQ と略す。

※1 急性腎不全 (SMQ) の狭域に該当する事象および PT: 尿細管間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎障害、腎炎

※2 肝臓に起因する胆汁うっ滞および黄疸 (SMQ) の狭域、非感染性肝炎 (SMQ) の狭域、肝臓関連臨床検査、徴候および症状 (SMQ) の狭域に該当する事象および PT: 薬物性肝障害、肝障害、血中アルカリホスファターゼ増加

※3 無顆粒球症 (SMQ) の狭域、造血障害による白血球減少症 (SMQ) の狭域、造血障害による血小板減少症 (SMQ) の狭域に該当する事象および PT: 貧血

※4 非感染性心筋炎/心膜炎 (SMQ) の狭域に該当する事象および PT: 胸膜炎

※5 間質性肺疾患 (SMQ) の狭域および好酸球性肺炎 (SMQ) の狭域に該当する事象および PT: 器質化肺炎

※6 急性膵炎 (SMQ) の狭域に該当する事象および PT: 高アマラーゼ血症、アマラーゼ増加

※7 PT: 過敏症、薬物過敏症、薬物不耐性、発熱、高体温症、下痢、腹痛、上腹部痛、下腹部痛、腹部症状、好酸球数増加、好酸球百分率増加、発疹、薬疹、蕁麻疹、湿疹、痒疹、丘疹、そう痒性皮炎

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した副作用は、未知¹⁾・重篤 107 例 148 件、既知²⁾・重篤 374 例 447 件、未知・非重篤 491 例 596 件であった。感染症報告はなかつ

¹⁾ 添付文書の記載から予測できない副作用

²⁾ 添付文書の記載から予測できる副作用

た。未知・重篤の副作用のうち、スティーヴンス・ジョンソン症候群は1例報告されており、本剤との関連が疑われる症例であった。また、本剤以外のメサラジン製剤において、スティーヴンス・ジョンソン症候群を含む重症薬疹や薬剤性過敏症症候群が海外症例で認められており、米国等の添付文書に注意喚起されたこと等を考慮し、中毒性表皮壊死融解症、皮膚粘膜眼症候群及び薬剤性過敏症症候群については、再審査申請後、添付文書に追記済みである（令和5年5月）。

再審査期間中に収集した副作用症例報告のうち、再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は581例744件であり、そのうち主な副作用³⁾は表5のとおりであった。いずれの副作用症例報告に関しても、原疾患や合併症などの患者要因の影響が考えられる症例の報告、情報不足により評価が困難な症例の報告等であり、本剤との関連性が明確な症例の報告が蓄積している副作用は認められていないことから、更なる注意喚起は不要と判断し、「使用上の注意」への追記等を行わず、今後も情報収集に努めることとした。

表5 「使用上の注意」から予測できない主な副作用

| 副作用等の種類 | 総数 | | 重篤 | | 非重篤 | |
|-------------------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|
| | 症例数 | 件数 | 症例数 | 件数 | 症例数 | 件数 |
| 合計 | 581 | 744 | 107 | 148 | 491 | 596 |
| 血液およびリンパ系障害 | 7 | 7 | 6 | 6 | 1 | 1 |
| 播種性血管内凝固 | 3 | 3 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| 代謝および栄養障害 | 23 | 23 | 7 | 7 | 16 | 16 |
| 食欲減退 | 15 | 15 | 5 | 5 | 10 | 10 |
| 血管障害 | 25 | 25 | 11 | 11 | 14 | 14 |
| ショック | 3 | 3 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 53 | 63 | 12 | 14 | 41 | 49 |
| 咳嗽 | 19 | 19 | 4 | 4 | 15 | 15 |
| 胃腸障害 | 136 | 145 | 17 | 20 | 119 | 125 |
| 腹部不快感 | 11 | 11 | 0 | 0 | 11 | 11 |
| 便秘 | 14 | 14 | 0 | 0 | 14 | 14 |
| 変色便 | 24 | 24 | 0 | 0 | 24 | 24 |
| 白色便 | 11 | 11 | 0 | 0 | 11 | 11 |
| 血便排泄 | 6 | 6 | 6 | 6 | 0 | 0 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 45 | 48 | 11 | 12 | 35 | 36 |
| 関節痛 | 7 | 7 | 6 | 6 | 1 | 1 |
| 頸部痛 | 10 | 10 | 1 | 1 | 9 | 9 |
| 腎および尿路障害 | 84 | 88 | 2 | 3 | 83 | 85 |
| 着色尿 | 68 | 68 | 0 | 0 | 68 | 68 |
| 妊娠、産褥および周産期の状態 | 4 | 4 | 4 | 4 | 0 | 0 |
| 流産 | 3 | 3 | 3 | 3 | 0 | 0 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 101 | 105 | 7 | 7 | 94 | 98 |
| 胸痛 | 17 | 17 | 3 | 3 | 14 | 14 |
| 状態悪化 | 10 | 10 | 0 | 0 | 10 | 10 |
| 倦怠感 | 39 | 39 | 1 | 1 | 38 | 38 |
| 臨床検査 | 55 | 60 | 14 | 15 | 41 | 45 |
| C-反応性蛋白増加 | 8 | 8 | 8 | 8 | 0 | 0 |

MedDRA/J version 25.1

5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

³⁾ 総計で10件以上の発現、あるいは重篤で3件以上の発現があった副作用をまとめた。

5.1 特定使用成績調査

本調査では、本剤の有効性について、潰瘍性大腸炎の状態を担当医師による全般的な有効性の評価（有効・無効・判定不能）と、病期分類（活動期または寛解期）毎の Ulcerative Colitis Disease Activity Index⁴⁾（以下、「UC-DAI」）のスコアから評価することで検討した。

担当医師による全般的な有効性の評価結果は表 6 のとおりであり、いずれの評価時期においても有効症例割合は 80%以上であった。また、UC-DAI スコアと変化量は表 7 のとおりであった。本調査での UC-DAI スコアの変化量は、承認時の国内第Ⅲ相臨床試験の UC-DAI スコアの変化量（平均値±標準偏差）と比較して大きな違いはなかった〔U33 試験（活動期）投与 8 週時（127 例）：-2.7±2.37、U32 試験（寛解期）投与 48 週時（83 例）：0.1±1.02〕。これらの結果から本剤の有効性には問題ないと判断した。

表 6 担当医師による全般的な有効性の評価結果^{*1}

| 評価時期 | 評価可能症例数 ^{*2} | 有効症例割合 (%) | 無効症例割合 (%) | 判定不能症例割合 (%) |
|----------|-----------------------|----------------------|--------------------|-------------------|
| 投与 8 週時 | 1,452 例 | 88.8 (1,290/1,452 例) | 7.2 (104/1,452 例) | 4.0 (58/1,452 例) |
| 投与 52 週時 | 1,159 例 | 91.3 (1,058/1,159 例) | 5.3 (61/1,159 例) | 3.5 (40/1,159 例) |
| 最終評価時 | 1,667 例 | 80.4 (1,340/1,667 例) | 13.0 (216/1,667 例) | 6.7 (111/1,667 例) |

^{*1} 各症例割合の分母は、各評価時期の評価可能症例数を用いている。

^{*2} 各評価時期の評価可能症例数は、以下のとおり。

投与 8 週時：8 週以上投与された 1,452 例を対象として集計した。

投与 52 週時：52 週以上投与された 1,159 例を対象として集計した。

最終評価時：8 週調査票で終了している場合は 8 週調査票の全般的有効性を集計、52 週調査票を回収している場合は 52 週調査票の全般的有効性を集計、途中で中止している場合は中止した時点での全般的有効性を集計した。

表 7 UC-DAI スコアと変化量

| 病期分類 | 活動期 ⁵⁾ | | | 寛解期 ⁶⁾ | | |
|----------|-----------------------|-------------------|-------------------|-----------------------|-------------------|-------------------|
| | 評価可能症例数 ^{*1} | スコア ^{*2} | 変化量 ^{*2} | 評価可能症例数 ^{*1} | スコア ^{*2} | 変化量 ^{*2} |
| 投与開始時 | 343 | 6.2±1.52 | — | 46 | 1.3±0.82 | — |
| 投与 8 週時 | 22 | 2.6±2.59 | -3.5±2.99 | — | — | — |
| 投与 52 週時 | 55 | 2.3±2.62 | -3.4±2.83 | 15 | 1.0±0.93 | -0.3±0.72 |

^{*1} 有効性解析対象症例 1,667 例のうち、投与開始時と投与開始後での UC-DAI スコアを構成する全 4 項目の判定スコアがある症例を対象に、U33 試験（活動期）及び U32 試験（寛解期）の選択基準に合致する症例のうち、各評価時期にスコアがある症例を評価可能症例数として集計した。

^{*2} 平均値±標準偏差

6. 措置報告及び研究報告

本剤の措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報等の配布、回収及び出荷停止等の措置を必要とする事案はなかった。

再審査期間中において、表 8 に示す外国の措置報告 6 件及び研究報告 2 件があり、情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の要否等に係る検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

⁴⁾ UC-DAI スコアは、「排便回数」、「血便」、「粘膜所見（内視鏡）」、「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、各評価項目を 0～3 でスコア化し合計した評価指標であり、スコアの数字が大きいくほど、状態が悪いことを示している。

⁵⁾ 投与開始時の UC-DAI スコアが 3 以上 8 以下で、かつ内視鏡スコアが 1 以上、血便スコアが 1 以上、医師による全般的評価（PGA）スコアが 2 以下をいずれも満たす症例

⁶⁾ 投与開始時の UC-DAI スコアが 2 以下で、かつ血便スコアが 0 の症例

表8 措置報告及び研究報告の概要

| | |
|------|--|
| 措置報告 | ①企業中核データシートの改訂に関する措置報告（5件） ②米国においてリアルダの添付文書改訂に関する措置報告（令和2年7月） |
| 研究報告 | ①潰瘍性大腸炎を合併した患者における腫瘍発生リスク因子と腫瘍発生率を検討した研究報告（平成29年7月） ②スティーヴンス・ジョンソン症候群/中毒性表皮壊死融解症と本剤使用との関連性について検討した研究報告（令和2年12月） |
| 備考 | |

7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、本剤の承認条件の医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上