

再審査報告書

令和7年4月9日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	レクタブル 2 mg 注腸フォーム 14 回
有 効 成 分 名	ブデソニド
申 請 者 名	EA ファーマ株式会社
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回あたり1プッシュ（ブデソニドとして2mg）、1日2回直腸内に噴射する。
承 認 年 月 日	2017 年 9 月 27 日
再 審 査 期 間	6 年
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、本品目の承認条件である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検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施され、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

レクタブル 2 mg 注腸フォーム 14 回（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
該当なし	- 糖質コルチコイド関連事象 - 重篤な感染症 - B 型肝炎ウイルスの再活性化 - 水痘ウイルス又は麻疹ウイルス感染時の重篤化	該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		

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
・特定使用成績調査（使用実態下での本剤の投与による安全性、有効性の調査）	・特定使用成績調査（使用実態下での本剤の投与による安全性、有効性の調査）	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

レクタブル 2 mg 注腸フォーム 14 回 特定使用成績調査	
目的	日常診療の使用実態下でレクタブル 2 mg 注腸フォーム 14 回を使用した活動期潰瘍性大腸炎患者に対する本剤の安全性・有効性を検討する。また、本剤の日常診療の使用実態下における受容性等を検討する。
安全性検討事項	糖質コルチコイド関連事象、重篤な感染症、B 型肝炎ウイルスの再活性化、水痘ウイルス又は麻疹ウイルス感染時の重篤化
有効性に関する検討事項	部分的 Mayo score 及び各サブスコア（排便回数、血便、医師の全般的評価）の推移、部分的 Mayo score における寛解率及び改善率、内視鏡所見スコアの推移、カルプロテクチン、CRP 及びヘモグロビンの推移、並びに QOL 評価: Visual Analogue Scale を用いた「本日の健康状態」の数値の推移
調査方法	中央登録方式
対象患者	新たに本剤の投与を開始した潰瘍性大腸炎患者（重症を除く）
実施期間	平成 30 年 2 月～令和 2 年 12 月
目標症例数	600 例
観察期間	本剤の投与期間（6 週間を超えて本剤の投与を継続した場合は、最大 12 週時までとする）
実施施設数	261 施設 263 診療科
収集症例数	645 例
安全性解析対象症例数	633 例*
有効性解析対象症例数	633 例
備考	*収集症例のうち、本剤未投与 5 例及び初回以降来院なし 7 例の計 12 例が除外された。

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、本剤の重要な潜在的リスクに関連する副作用について、特定使用成績調査（以下、「本調査」）における発現状況は、表 4 のとおりであった。重篤な感染症が 2 例認められたものの、いずれも転帰は回復であり、承認時までの臨床試験（国内第 II 相試験（AJG511/ET1 試験）及び国内第 III 相試験（AJG511/CT1 試験））における副作用発現状況と比べ、発現頻度、重篤度、発現した事象の種類等について臨床上の懸念となる事項はなかった。

表 4 特定使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	633 例	
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）
重要な潜在的リスク		
糖質コルチコイド関連事象 ^{※1}	0 (0.0%)	7 (1.1%)
①本剤の国内臨床試験で「グルコルチコイドの副作用」として取り扱った事象 ^{※2}	0 (0.0%)	3 (0.5%)
②非重篤な感染症 ^{※3}	非該当	4 (0.6%)
重篤な感染症 ^{※4}	2 (0.3%)	非該当
B 型肝炎ウイルスの再活性化 ^{※5}	0 (0.0%)	0 (0.0%)
水痘ウイルス又は麻疹ウイルス感染時の重篤化 ^{※6}	0 (0.0%)	非該当

MedDRA/J version (24.0)

下記リスクの定義において、MedDRA の器官別大分類を SOC、基本語を PT とする。

※1：①及び②の合計を集計した。

※2：PT：不安、不眠症、高血圧、胃潰瘍、ざ瘡、末梢性浮腫、血中コレステロール増加、血中コルチコトロピン減少、血中コルチゾール減少、血圧上昇、血中トリグリセリド増加、白血球数異常、白血球数増加

※3：SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象のうち非重篤な事象

※4：SOC「感染症および寄生虫症」に該当する事象のうち重篤な事象

※5：実際に発現した有害事象を確認し、B 型肝炎に関連する事象への該当性を個別に判断した。

※6：実際に発現した有害事象を確認し、水痘感染、麻疹感染に関連する重篤な事象への該当性を個別に判断した。

本調査での副作用発現割合は 4.3% (27/633 例) であり、主な副作用（基本語で 2 例以上）は頭痛 0.6% (4/633 例)、上気道の炎症 0.3% (2/633 例) であった。承認時までの臨床試験（AJG511/CT1 試験）での副作用発現割合 17.2% (11/64 例) と比較して、本調査での副作用発現割合は高くなく、発現した主な副作用についても「使用上の注意」において注意喚起されている事象の範囲内であること等を考慮すると、追加の安全対策措置が必要となるような新たな安全性上の懸念はないと判断した。

4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用症例報告のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用は重篤 26 例 36 件、非重篤 114 例 137 件であり、予測できる重篤な副作用はなかった。「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別で総数 3 件以上）は

表 5 のとおりであった。なお、感染症報告¹⁾ はなかった。

いずれの副作用に関しても、情報不足により因果関係の評価が困難な症例の報告、合併症などの患者要因の影響が考えられる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、現時点では「使用上の注意」への追記は行わず、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	140	173	26	36	114	137
感染症および寄生虫症	15	16	7	8	8	8
上咽頭炎	3	3	0	0	3	3
サイトメガロウイルス性腸炎	3	3	3	3	0	0
血管障害	8	8	0	0	8	8
ほてり	6	6	0	0	6	6
胃腸障害	54	61	13	16	41	45
腹部膨満	6	6	0	0	6	6
異常便	4	4	0	0	4	4
潰瘍性大腸炎	6	6	2	2	4	4
便秘	3	3	0	0	3	3
便意切迫	4	4	0	0	4	4
下痢	8	8	1	1	7	7
直腸穿孔	3	3	2	2	1	1
直腸潰瘍	4	4	2	2	2	2
皮膚および皮下組織障害	15	16	1	1	14	15
紅斑	6	6	0	0	6	6
筋骨格系および結合組織障害	7	7	0	0	7	7
四肢痛	3	3	0	0	3	3
生殖系および乳房障害	9	9	0	0	9	9
不規則月経	4	4	0	0	4	4
性器出血	4	4	0	0	4	4
一般・全身障害および投与部位の状態	14	15	0	0	14	15
倦怠感	4	4	0	0	4	4
臨床検査	13	13	1	1	12	12
血中ブドウ糖増加	3	3	0	0	3	3

MedDRA/J version (26.0)

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。

5.1. 特定使用成績調査

本調査における有効性は、部分的 Mayo score²⁾ 及び各サブスコア（排便回数、血便、医師の全般的評価）の推移、部分的 Mayo score における寛解率及び改善率、内視鏡所見スコアの推移等により評価した。

部分的 Mayo score 及び各サブスコアの推移は表 6 のとおりであり、いずれの項目及び評価時期においても、投与開始時と比較し有意な改善が認められた ($p<0.0001$ 、1 標本 Wilcoxon 検定)。

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 68 条の 10 第 1 項に基づき本品目の使用によるものと疑われるものとして報告された感染症

²⁾ 別添参照

表 6 部分的 Mayo score 及び各サブスコアの推移（有効性解析対象症例）

	評価時期	投与開始時		2 週時		4 週時		6 週時		継続投与終了時		最終評価時	
		N	スコア	N	スコア	N	スコア	N	スコア	N	スコア	N	スコア
部分的 Mayo score													
	実測値	620	4.6±1.8	459	2.7±1.8	402	2.0±1.9	340	1.6±1.8	295	1.3±1.7	598	1.7±1.9
	変化量			451	-2.2±1.9	393	-2.7±2.1	334	-3.1±2.3	289	-3.3±2.3	587	-3.0±2.3
サブスコア													
排便回数	実測値	619	1.7±1.0	459	1.1±0.9	402	0.8±0.8	340	0.6±0.8	295	0.5±0.8	598	0.6±0.8
	変化量			451	-0.8±0.9	392	-1.0±1.0	334	-1.1±1.1	289	-1.2±1.1	586	-1.1±1.1
血便	実測値	620	1.3±0.8	459	0.6±0.7	402	0.4±0.7	340	0.3±0.6	295	0.3±0.6	598	0.4±0.7
	変化量			451	-0.8±0.8	393	-0.9±0.8	334	-1.0±0.9	289	-1.0±0.9	587	-1.0±0.9
医師の 全般的評価	実測値	620	1.6±0.6	458	1.0±0.6	400	0.8±0.7	338	0.6±0.7	295	0.5±0.7	598	0.6±0.7
	変化量			450	-0.6±0.6	391	-0.8±0.7	332	-1.0±0.8	289	-1.0±0.8	587	-0.9±0.8

部分的 Mayo score における寛解率及び改善率³⁾ は表 7 のとおりであった。

表 7 部分的 Mayo score における寛解率及び改善率（有効性解析対象症例）

評価時期	N	寛解率		改善率	
		寛解症例数	寛解率 [95%信頼区間] (%)	改善症例数	改善率 [95%信頼区間] (%)
投与開始時	620	74	11.9 [9.6, 14.7]		
2 週時	459	215	46.8 [42.3, 51.4]	277	60.3 [55.8, 64.7]
4 週時	402	264	65.7 [60.9, 70.1]	272	67.7 [62.9, 72.0]
6 週時	340	250	73.5 [68.6, 77.9]	250	73.5 [68.6, 77.9]
継続投与終了時	295	237	80.3 [75.4, 84.5]	221	74.9 [69.7, 79.5]
最終評価時	598	432	72.2 [68.5, 75.7]	417	69.7 [65.9, 73.3]

内視鏡所見スコア⁴⁾ の推移は表 8 のとおりであった。

表 8 内視鏡所見スコアの推移（有効性解析対象症例）

評価時期	内視鏡所見スコア			
	実測値		変化量	
	N	スコア	N	スコア
投与開始時	288	1.9±0.5		
投与期間中	82	1.5±0.8	33	-0.5±1.0
投与終了時	70	1.0±1.0	50	-1.3±0.9

承認時までの臨床試験（AJG511/CT1 試験）における有効性は、内視鏡所見に基づく粘膜治癒率及び MMDAI スコア⁵⁾ により評価されており、評価指標が異なることから直接比較はできないものの、本調査においても排便回数スコア、血便スコア及び医師の全般的評価スコアは本剤投与開始後 2、4 及び 6 週時で本剤投与開始時と比較して有意な改善が認められていることを踏まえ、本剤の有効性に特段の問題はないと判断した。

³⁾ 別添参照

⁴⁾ 別添参照

⁵⁾ MMDAI (Modified Mayo Disease Activity Index) : 排便回数スコア、血便スコア、内視鏡所見スコア及び医師の全般的評価スコアの 4 項目のサブスコアで構成

6. 措置報告及び研究報告

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の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）に報告した外国の措置報告はなく、研究報告は1件であり、その概要は表9のとおりであった。情報入手時点で添付文書改訂や製品回収の可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。

表9 措置報告及び研究報告の概要

措置報告	なし
研究報告	超早産児の気管支肺異形成症の予防または治療において、吸入ステロイドの長期使用が神経学的発達に及ぼす影響を検討したプラセボ対照無作為化比較試験に関する報告（平成30年2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、機構は、本品目の承認条件である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検討事項及び有効性に関する検討事項、並びに追加の安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上

(別添)

【部分的 Mayo score のスコア化】

下表に従い、3つのサブスコア（排便回数スコア、血便スコア及び医師の全般的評価スコア）で評価した。

サブスコア	スコア化及び評価尺度
排便回数スコア	患者の正常時又は直近の病変が最も軽快している時期の 1 日当たりの排便回数を確認し、これを「正常回数」とする。問診、又は、症状記録日誌の記載に基づいて、各評価日直近の 3 日間の排便回数の平均値を「正常回数」と比較し、以下の基準に従ってスコア化をする。 0＝正常回数 1＝正常回数よりも 1～2 回多い 2＝正常回数よりも 3～4 回多い 3＝正常回数よりも 5 回以上多い ※排便回数：排泄（大便、出血、粘液など）があったトイレ使用の回数
血便スコア	問診、又は、症状記録日誌の記載に基づいて、各評価日直近の 3 日間の血便の程度を下記の基準に従って各日スコア化し、3 日間のスコアの平均値を各評価日における血便スコアとする。 0＝血便無し 1＝排便時の半数以下でわずかに血液が付着（稿状）する 2＝ほとんどの排便時に明らかな血液の混入が見られる 3＝大部分が血液である
医師の全般的評価スコア	排便回数スコア、血便スコア、内視鏡所見スコア、患者の機能的評価（腹部不快感、全身状態）及び主治医所見を参考に、医師による全般的評価を以下の基準に従ってスコア化をする。 なお、スコア化に際して、大腸内視鏡検査を実施されない場合は、内視鏡所見スコアの考慮は不要。 0＝正常 潰瘍性大腸炎の症状がなく、患者の気分が良好である 1＝軽症の疾患 軽度の症状及びやや異常な内視鏡所見を示す。 例えば、サブスコアは大半のスコアが 1 点である 2＝中等症の疾患 スコア 1 より重度の異常がある。 例えば、サブスコアは大半のスコアが 2 点である 3＝重症の疾患 追加治療及び場合により入院が必要である。 例えば、サブスコアの大半のスコアが 3 点である。

【部分的 Mayo score による判定基準】

下表に従い、寛解又は改善を判定した。

判定	判定基準
寛解	以下の 2 つの条件を満たす状態 ・部分的 Mayo score が 2 点以下 ・すべてのサブスコアが 1 点以下
改善	以下の 2 つの条件を満たす状態 ・投与開始時の部分的 Mayo score と比較して 25%以上減少かつ 2 点以上減少 ・血便サブスコアが投与開始時と比較して 1 点以上減少又は 1 以下

【内視鏡所見のスコア化】

下表に従い、内視鏡所見を評価した。

	スコア化及び評価尺度
内視鏡所見スコア	大腸内視鏡検査（S 状結腸内視鏡検査も可）において、直腸及び S 状結腸のうち、活動性の高い部位を特定し、下記の基準に従って内視鏡所見のスコア化をする。 評価する際には、前後の検査と同一の部位での評価をする。 0＝正常又は非活動性所見 1＝軽症：発赤、血管透見像の減少 2＝中等症：著明に発赤、血管透見像の消失、脆弱、びらん 3＝重症：自然出血、潰瘍