レクタブル®2mg 注腸フォーム 14 回
に関する資料

当該資料に記載された情報に係る権利並びに記載内容及びマスキング箇所の責任は EA ファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を本薬剤の適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

EA ファーマ株式会社

目　次

1.　資料概要 3
1.1　再審査申請品目の概要 3
1.2　承認時の状況 4
1.2.1　作用機序及び薬効薬理 4
1.2.1.1　作用機序 4
1.2.1.2　薬効を裏付ける試験成績 4
1.2.2　薬物動態 4
1.2.2.1　血中濃度 4
1.2.2.2　吸収（バイオアベイラビリティー） 5
1.2.2.3　分布 5
1.2.2.4　代謝 5
1.2.2.5　排泄 5
1.2.2.6　薬物相互作用 5
1.2.3　臨床試験成績の概要 5
1.2.3.1　安全性 5
1.2.3.2　有効性 9
1.2.4　承認条件 11
1.3　承認から再審査申請に至るまでの経緯 12
1.3.1　承認事項の一部変更、剤形追加の経緯 12
1.3.1.1　承認事項の一部変更 12
1.3.1.2　剤形追加 12
1.3.2　使用上の注意の改訂の経緯 12
1.3.3　医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯 13
1.3.3.1　追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要 14
1.3.3.2　追加のリスク最小化計画の概要 15
1.3.4　国内における使用状況 16
1.3.5　外国における承認・販売状況 17
1.4　安全性に関する検討 20
1.4.1　副作用・感染症発現状況 20
1.4.1.1　「使用上の注意」から予測できない副作用 20
1.4.1.2　「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用 35
1.4.1.3　医薬品リスク管理計画書の安全性検討項目に該当する副作用 40
1.4.1.4　致命的転帰に至った副作用 43
1.4.2　追加の医薬品安全性監視計画の実施結果 44
1.4.3　安全性に関する措置 47
1.4.4　安全性に関する研究報告 47
1.4.5　特定の背景を有する患者への投与に関する情報 47
1.4.5.1　小児（15 歳未満及び 10 歳代） 47
1.4.5.2　高齢者（65 歳以上及び 60 歳代以上） 48

1.4.5.3 妊婦 50
1.4.5.4 腎機能障害を有する患者 50
1.4.5.5 肝機能障害を有する患者 51
1.4.5.6 その他特定の背景を有する患者への投与 51
1.4.6 追加のリスク最小化計画の実施結果 51
1.4.7 その他の安全性に関する事項 52
1.4.7.1 過量投与及びその処置 52
1.4.7.2 薬物乱用に関する情報 52
1.4.7.3 薬物相互作用 52
1.4.7.4 PBRER 52
1.4.8 安全性検討事項及びその他安全性に関する考察 52
1.4.8.1 安全性検討事項に関する考察 52
1.4.8.2 副作用・感染症収集状況に関する考察 54
1.4.8.3 特定の背景を有する患者への投与に関する考察 60
1.4.8.4 その他の安全性に関する考察 62
1.5 有効性に関する検討 63
1.5.1 有効性に関する調査・試験の実施結果 63
1.5.1.1 有効性解析対象症例における結果 63
1.5.1.2 特定の背景を有する患者等における結果 72
1.5.1.3 有効性のまとめ 74
1.5.2 有効性に関する措置 74
1.5.3 有効性に関する研究報告 74
1.5.4 その他の有効性に関する事項 74
1.5.4.1 潰瘍性大腸炎治療における注腸剤／坐剤の使用経験 74
1.5.4.2 効果の実感 74
1.5.4.3 指示された回数に対する使用状況 74
1.5.4.4 使用時の姿勢と利便性 75
1.5.4.5 薬液の肛門からの漏れ 75
1.5.4.6 アルミ製容器の操作性 75
1.5.4.7 使用方法の指導者について 75
1.5.4.8 受容性のまとめ 75
1.5.5 有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察 75
1.6 総合評価 78
1.6.1 用法及び用量、効能又は効果の変更の要否 78
1.6.2 承認条件の見直しの要否 78
1.6.3 添付文書等記載事項の改訂の要否 78
1.6.4 医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否 78
1.7 引用文献の一覧 80

1.　資料概要

1.1　再審査申請品目の概要

再審査申請品目の概要を別紙様式 1 に示す。

別紙様式 1

再審査申請品目の概要

承認番号：22900AMX00982000
承認年月日：2017 年 9 月 27 日
薬効分類：872399
再審査期間：6 年
販売名：レクタブル®2mg 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
含量及び剤形：1 プッシュ中にブデソニドを 2mg 含有する注腸フォーム剤
用法及び用量：通常、成人には 1 回あたり 1 プッシュ（ブデソニドとして 2 mg）、
1 日 2 回直腸内に噴射する。
効能又は効果：潰瘍性大腸炎（重症を除く）
薬価収載年月日：2017 年 11 月 22 日
発売年月日：2017 年 12 月 7 日
承認事項の一部変更承認年月日及びその事項：該当なし
備考：
・調査報告の担当者：コーポレートクオリティ＆レギュラトリー本部
メディカル部　育薬情報グループ [redacted]
連絡先：TEL [redacted]
メール [redacted]

1.2　承認時の状況

1.2.1　作用機序及び薬効薬理

1.2.1.1　作用機序

ブデソニドは、高いグルココルチコイド受容体親和性を有していた[1)]。また in vitro での炎症モデルの試験系において、ブデソニドは抗炎症作用を示した[2)]。

1.2.1.2　薬効を裏付ける試験成績

1.2.1.2.1　実験的腸炎に対する抗炎症作用

酢酸により誘発したラット大腸炎モデルにおいて、ブデソニドの結腸内投与により統計学的に有意な抗炎症作用が認められた[3)]。

1.2.1.2.2　局所投与による全身への影響

各種動物炎症モデルにおいて、ブデソニドの抗炎症作用と望ましくない全身性作用（胸腺の萎縮作用）を、局所投与により検討した。ブデソニドの局所投与により、明らかな抗炎症効果を示す投与量でも望ましくない全身への影響はほとんど認められず、認められた場合でも、他のコルチコステロイドと比較して高い治療係数（局所の抗炎症作用/望ましくない全身性作用の比）を示した[4)]。

1.2.2　薬物動態

1.2.2.1　血中濃度

1.2.2.1.1　直腸内単回投与または反復投与した際の血中濃度

日本人健康成人男性に本剤（ブデソニドとして 2 mg）を単回直腸内投与した時、血清中ブデソニド濃度は投与後約 1 時間半で最高濃度（0.909±0.554 ng/mL）に達し、半減期は約 4 時間であった[5)]。さらに、本剤（ブデソニドとして 2 mg）を 1 日 2 回 4 日間直腸内投与した時の血清中ブデソニド濃度の Tmax、及び Cmax は単回投与時と大きな違いはなかった[5)]。AUC で評価した結果、1 日 2 回直腸内反復投与による蓄積性は認められなかった。

1.2.2.1.2　食事・併用薬の影響

食事の影響：グレープフルーツジュース

併用薬の影響：CYP3A4 阻害薬

本剤は、主として CYP3A4 により肝臓で代謝されることが報告されている[6)、7)]。

本剤は注腸フォーム剤であり、局所で作用する薬剤であることから、全身性の副腎皮質ステロイド剤に比べて影響は少ないと考えられるが、CYP3A4 に対し阻害作用のある薬剤（イトラコナゾール等）やグレープフルーツジュースを本剤と併用した場合、本剤の代謝が阻害され、血中濃度が上昇することにより、全身性の作用があ

らわれる可能性がある。

1.2.2.2　吸収（バイオアベイラビリティー）

日本人健康成人男性に本剤（ブデソニドとして 2 mg）を単回直腸内投与した時の AUC[5]、及び外国人に静脈内投与時のクリアランス値[8]を参考に算出した絶対的バイオアベイラビリティは、16%と推定された。

1.2.2.3　分布

1.2.2.3.1　腸内における到達範囲（外国人データ）[9]

外国において、軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者 12 例を対象に、ブデソニドの到達部位を評価するために ^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルク※1 フォーム（ブデソニド 2 mg/20 mL）を単回投与し、γカメラによるシンチグラフィによって最大到達の長さ及び時間を測定した結果、ブデソニドは、経時的に下行結腸/横行結腸に向かって拡散し、最大到達範囲は 11～40 cm、平均最大到達範囲は 25.4±10.3 cm（平均値±標準偏差）であり、12 例全例で S 状結腸内に到達した。さらに、S 状結腸の近位半分には 9 例、下行結腸の遠位 3 分の 1 には 7 例が到達した一方で、5 例は S 状結腸より口側には到達しなかった。

※1:「ブデノファルク」は登録商標である。

1.2.2.3.2　血漿蛋白結合率

ブデソニドのヒト血漿における蛋白結合率は 88.3%であることが報告されている[8]。

1.2.2.4　代謝

日本人健康成人男性に本剤（ブデソニドとして 2 mg）を 1 日 2 回 4 日間直腸内投与した時、代謝物として血清中に 16α-ヒドロキシプレドニゾロン及び 6β-ヒドロキシブデソニドが検出された[5]。代謝には、主として CYP3A4 が関与する[6]、[7]。

1.2.2.5　排泄

該当資料なし。

1.2.2.6　薬物相互作用

外国人の健康成人に対するブデソニドカプセル剤（経口）3 mg とケトコナゾール 200 mg の併用により、ブデソニドの $AUC_{0\text{-}24}$ はブデソニド単剤投与時と比較して 6.5 倍上昇した[10]。外国人の健康成人に対するブデソニド（吸入）1000 μg とイトラコナゾール（経口）200 mg の併用により、ブデソニドの $AUC_{0\text{-}\infty}$ はブデソニド単剤投与時と比較して 4.2 倍上昇した[11]。

1.2.3　臨床試験成績の概要

1.2.3.1　安全性

1.2.3.1.1　用量反応探索試験：第Ⅱ相試験（AJG511/ET1）[12)]

活動期潰瘍性大腸炎患者 165 例を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により本剤（ブデソニドとして 2 mg/回）を 1 日 1 回又は 1 日 2 回 6 週間直腸内投与した際の用量反応性、有効性及び安全性について探索的に検討した。

本剤（ブデソニドとして 2 mg/回）又はプラセボを 1 日 2 回（朝 1 回、夜 1 回）、1 回あたり直腸内に 1 噴射し 6 週間投与した。ただし、本剤の 1 日 1 回投与群は朝にプラセボを、夜に本剤を投与した。

副作用発現率は、本剤 1 日 1 回群では 30.9%（17/55 例）、本剤 1 日 2 回群では 53.6%（30/56 例）、プラセボ群では 11.1%（6/54 例）であった。

主な副作用は、本剤 1 日 1 回群では血中コルチゾール減少 21.8%（12/55 例）、血中コルチコトロピン減少 14.5%（8/55 例）、本剤 1 日 2 回群では血中コルチゾール減少 46.4%（26/56 例）、血中コルチコトロピン減少 28.6%（16/56 例）であった。いずれもプラセボ群では認められなかった。

なお、本試験において死亡例、死亡以外の重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、本剤 1 日 2 回群で胃潰瘍が 1.8%（1/56 例）に認められた。

1.2.3.1.2　有効性検証試験：第Ⅲ相試験（AJG511/CT1）[13)]

活動期潰瘍性大腸炎患者 126 例を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により本剤 2 mg（ブデソニドとして）を 1 日 2 回 6 週間直腸内投与した際の粘膜治癒率を主要評価項目としてプラセボに対する優越性を検証するとともに安全性※2 を検討した。また、6 週間投与にて治療反応が認められたが粘膜治癒には至らなかった患者を対象に、本剤を更に 6 週間継続投与した際の安全性※2 及び有効性を検討した。

※2：盲検性を維持するため、開鍵までは血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の測定結果を治験責任医師、治験分担医師等には開示しなかった。よって血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度の変動に関する有害事象は取り上げなかった。

（1）　6 週間投与例（継続投与に移行した症例の 6 週までのデータを含む）

副作用発現率は、本剤群では 17.2%（11/64 例）、プラセボ群では 9.7%（6/62 例）であった。主な副作用は、高血圧で本剤群では 4.7%（3/64 例）、プラセボ群では 1.6%（1/62 例）であった。死亡例、死亡以外の重篤な副作用は認められなかった。投与中止に至った副作用は、本剤群では高血圧、性器出血及び末梢性浮腫がいずれも 1.6%（1/64 例）に認められた。プラセボ群では炎症が 1.6%（1/62 例）に認められた。

（2）　12 週間継続投与例

副作用発現率は、本剤群では 15.0%（3/20 例）で、その内訳は痔核、血中乳酸脱水素酵素増加及び血中尿酸増加であり、プラセボ群では 10.5%（2/19 例）で、その内訳は胃潰瘍、湿疹、白血球数減少であった。いずれかの群で 2 例以上に発現した副

作用は認められなかった。死亡例、死亡以外の重篤な副作用及び投与中止に至った副作用は認められなかった。

時期別の副作用発現率（初回発現）は、治験期間 1～14 日、15～28 日、29～42 日、43～56 日、57～70 日、71～84 日、85 日以上の順で、本剤群が 5.0%、0%、5.0%、0%、5.0%、0%、0%、プラセボ群が 0%、0%、5.3%、5.3%、0%、0%、0%であり、いずれの群も 6 週以降、発現率が高くなる傾向は認められなかった。

(3) 血漿コルチゾール濃度への影響

1) 6 週間投与

本剤を 6 週間投与時の血漿コルチゾール濃度は 0 週と比較し低値であったが、投与終了後の後観察において 0 週の値に回復した。なお、後観察時期は、本剤投与終了から 18.39±3.88 日後（平均値±標準偏差）（範囲：14～27 日）であった。

2) 12 週間投与

6 週間投与にて治療反応が認められたが粘膜治癒には至らなかった患者を対象に、本剤を更に 6 週間継続投与した際の 6 及び 12 週における血漿コルチゾール濃度は 0 週と比較し低値であったが、投与終了後の後観察において 0 週の値に回復した。なお、後観察時期は、本剤投与終了から 18.80±3.76 日後（範囲：14～28 日）であった。

1.2.3.1.3 承認時までの副作用・感染症の発現状況

承認時までの副作用・感染症の発現状況（第Ⅱ相試験・第Ⅲ相試験の併合解析結果）については別紙様式 2 に記載のとおりである。

別紙様式 2

承認時までの副作用・感染症の発現状況

調査・試験名　AJG511 第 II 相臨床試験
AJG511 第 III 相臨床試験　併合解析結果

	承認時までの状況
安全性解析対象症例数	175
副作用等の発現症例数	95
副作用等の発現割合	54.3%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
感染症および寄生虫症	3（1.7%）
肛門カンジダ症	1（0.6%）
咽頭炎	1（0.6%）
大腸菌感染	1（0.6%）
精神障害	1（0.6%）
不眠症	1（0.6%）
神経系障害	3（1.7%）
頭痛	1（0.6%）
失神寸前の状態	1（0.6%）
浮動性めまい	1（0.6%）
血管障害	3（1.7%）
高血圧	3（1.7%）
胃腸障害	5（2.9%）
便秘	1（0.6%）
胃潰瘍	1（0.6%）
痔核	1（0.6%）
肛門そう痒症	1（0.6%）
腹部不快感	1（0.6%）
肝胆道系障害	2（1.1%）
肝機能異常	2（1.1%）
皮膚および皮下組織障害	2（1.1%）
ざ瘡	1（0.6%）
湿疹	1（0.6%）
生殖系および乳房障害	1（0.6%）
性器出血	1（0.6%）

承認時までの副作用・感染症の発現状況　（続き）

副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
一般・全身障害および投与部位の状態	2（1.1%）
倦怠感	1（0.6%）
末梢性浮腫	1（0.6%）
臨床検査	84（48.0%）
血中コルチゾール減少	72（41.1%）
血中コルチコトロピン減少	62（35.4%）
血中乳酸脱水素酵素増加	2（1.1%）
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1（0.6%）
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1（0.6%）
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2（1.1%）
血圧上昇	1（0.6%）
血中トリグリセリド増加	2（1.1%）
血中尿酸増加	1（0.6%）
白血球数異常	1（0.6%）
血中コレステロール増加	1（0.6%）
肝機能検査異常	1（0.6%）
傷害、中毒および処置合併症	1（0.6%）
直腸損傷	1（0.6%）

MedDRA/J version (19.0)

1.2.3.2　有効性

1.2.3.2.1　用量反応探索試験：第Ⅱ相試験（AJG511/ET1）[12)]

（1）　試験デザイン

プラセボ対照無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較試験

（2）　投与期間

本剤（ブデソニドとして 2 mg/回）又はプラセボを 1 日 2 回（朝 1 回、夜 1 回）、1 回あたり直腸内に 1 噴射し 6 週間投与した。ただし、本剤の 1 日 1 回投与群は朝にプラセボを、夜に本剤を投与した。

（3）　有効性解析対象症例数

Full analysis set（FAS）：165 例（1 日 1 回群 55 例、1 日 2 回群 56 例、プラセボ群 54 例）

（4） 主要評価項目

投与 6 週後の寛解率：以下の 3 つの条件を満たす被験者の割合

・血便スコア＝0 点

・内視鏡所見スコア≦1 点

・排便回数スコア＝0 点あるいは、0 週より 1 点以上減少

（5） 結果

投与 6 週後の寛解率（FAS）は、本剤 1 日 1 回群 50.9%（38.1～63.6%）（以下、両側 95%信頼区間）、本剤 1 日 2 回群 48.2%（35.7～61.0%）、プラセボ群 20.4%（11.8～32.9%）であった。プラセボ群に対する本剤 1 日 1 回群及び本剤 1 日 2 回群のオッズ比の点推定値（両側 95%信頼区間）は、それぞれ 3.994（1.734～9.711）、3.674（1.594～8.930）で、両側 95%信頼区間の下限値は 1 を上回った。

1.2.3.2.2 有効性検証試験：第Ⅲ相試験（AJG511/CT1）[13)]

（1） 試験デザイン

プラセボ対照無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較試験

（2） 投与期間

本剤（ブデソニドとして 2 mg/回）又はプラセボを 1 日 2 回（朝 1 回、夜 1 回）、1 回あたり直腸内に 1 噴射し投与した。投与期間は 6 週間とし、継続投与する場合はさらに 6 週間とした。

（3） 有効性解析対象症例数

1） 6 週間投与例

FAS：126 例（本剤群 64 例、プラセボ群 62 例）

2） 継続投与例

最大の解析対象集団：39 例（本剤群 20 例、プラセボ群 19 例）

（4） 主要評価項目

投与 6 週後の粘膜治癒率：内視鏡所見スコア※3 0 点の被験者の割合

※3：中央判定委員会判定値

（5） 結果

［主要評価項目（粘膜治癒率）］

投与 6 週後の粘膜治癒率（FAS）は、本剤群 32.8%（22.6～45.0%）（以下、両側 95%信頼区間）、プラセボ群 3.2%（0.9～11.0%）であった。本剤群のプラセボ群に対するオッズ比の点推定値（両側 95%信頼区間）は、17.20（4.50～114.38）で、両側 95%信頼区間の下限値は 1 を上回った。

［12 週間継続投与時の内視鏡所見スコア］

6 週間投与にて治療反応を認めたが粘膜治癒には至らなかった被験者※4 43 例（本剤群 23 例、プラセボ群 20 例）のうち、12 週間継続投与した被験者は本剤群 20 例、プ

ラセボ群 19 例で、全例が 12 週間投与を完了した。完了した全症例 39 例での粘膜治癒率は本剤群 30%（6/20 例）、プラセボ群 0%（0/19 例）であった。
なお、12 週間投与終了時に大腸内視鏡検査が実施できた被験者は 28 例で、内視鏡所見スコアが 0 点となった被験者数は、本剤群が 40%（6/15 例）、プラセボ群が 0%（0/13 例）であった。
また、臨床試験においては 12 週を超えての投与は実施されなかった。
※4：6 週評価時の治験責任医師又は治験分担医師が判定した内視鏡所見スコアが 1 点の被験者

1.2.4 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。

1.3　承認から再審査申請に至るまでの経緯

1.3.1　承認事項の一部変更、剤形追加の経緯

1.3.1.1　承認事項の一部変更

承認事項の一部変更状況を表 1.3-1 に示す。

表 1.3-1　承認事項の一部変更状況

申請年月日	承認年月日	承認内容
[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]年[redacted]月[redacted]日	[redacted]

1.3.1.2　剤形追加

該当なし。

1.3.2　使用上の注意の改訂の経緯

使用上の注意の改訂の経緯は別紙様式 3 に記載のとおりである。

別紙様式 3

使用上の注意の改訂の経緯

改訂年月	改訂内容	改訂理由
2019 年 10 月	「禁忌」、「相互作用・併用禁忌」の項にデスモプレシン酢酸塩水和物（男性における夜間多尿による夜間頻尿）に関する記載を追記	自主改訂
2021 年 3 月	新記載要領に基づく改訂	平成 29 年 6 月 8 日付薬生安発 0608 第 1 号厚生労働省医薬・生活衛生局安全対策課長通知

1.3.3　医薬品リスク管理計画の実施状況及び変更の経緯

医薬品リスク管理計画の実施状況は別紙様式 4 に記載のとおりである。また、再審査期間中の医薬品リスク管理計画の変更の経緯は表 1.3-2 のとおりである。

別紙様式 4

医薬品リスク管理計画の実施状況

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		

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
・市販直後調査 ・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）	・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）	・市販直後調査

表 1.3-2　医薬品リスク管理計画の変更の経緯

変更年月	活動項目	活動内容	変更の概要
2017 年 10 月	－	－	初版作成
2017 年 12 月	追加の医薬品安全性監視活動、及び、有効性に関する調査・試験の計画	特定使用成績調査	・調査実施計画内容の変更に伴い調査の名称を使用成績調査から特定使用成績調査に変更 ・他記載整備
2018 年 8 月	追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動	市販直後調査	・市販直後調査の終了及び特定使用成績調査の開始
2023 年 3 月	通常の医薬品安全性監視活動	特定使用成績調査	・特定使用成績調査の終了 ・新記載要領による電子添文改訂に基づく記載整備 ・薬生薬審発 0318 第 2 号／薬生安発 0318 第 1 号（令和 4 年 3 月 18 日）に基づき様式変更

1.3.3.1　追加の医薬品安全性監視計画及び有効性に関する調査・試験の計画の概要

本剤は追加の医薬品安全性監視計画として、レクタブル®2mg 注腸フォーム 14 回特定使用成績調査（日常診療の使用実態下における活動期潰瘍性大腸炎患者に対する本剤の安全性・有効性・受容性の検討）を実施した。当該特定使用成績調査の概要を別紙様式 5 に示す。

なお、製造販売後データベース調査及び製造販売後臨床試験は実施していないため、別紙様式 6 及び別紙様式 7 は作成していない。

1.3.3.1.1　使用成績調査

使用成績調査の概要は別紙様式 5 に記載のとおりである。

1.3.3.1.2　製造販売後データベース調査

該当なし。

1.3.3.1.3　製造販売後臨床試験

該当なし。

別紙様式 5

使用成績調査の概要

調査の名称：レクタブル®2mg 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®2mg 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	医薬品リスク管理計画の概要の１．１安全性検討事項：重要な潜在的リスク（糖質コルチコイド関連、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）に関して、安全性を検討する。
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	2018 年 2 月 1 日～2020 年 12 月 31 日
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	調査の詳細な報告書：添付資料　2.5

1.3.3.2　追加のリスク最小化計画の概要

追加のリスク最小化計画の概要は別紙様式 8 に記載のとおりである。

別紙様式 8

追加のリスク最小化活動の概要

活動の名称：市販直後調査	
目的	日常診療において本剤の適正使用を促し、必要な副作用等の情報を迅速に収集・評価するため。
安全性検討事項	重要な潜在的リスクとして以下を設定した。 ・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
具体的な方法	本剤納入前に医療機関に対して本剤の説明を行う。 販売開始から 2 ヵ月間は概ね 2 週間に 1 回、医薬情報担当者から納入先医療機関に対して本剤の説明を行なった。さらに、副作用（特に重篤な副作用）が発現した場合は速やかに企業へ報告頂けるよう協力依頼を行った。 以降、概ね 1 ヵ月に 1 回程度、同様の活動を行った。
実施期間	本剤の販売開始日（2017 年 12 月 7 日）から 6 ヵ月間
備考	－

1.3.4　国内における使用状況

国内における使用状況は表 1.3-3 のとおりである。

表 1.3-3　国内における使用状況

	1 年次	2 年次	3 年次	4 年次	5 年次	6 年次	7 年次	合計
出荷数量（缶）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
推定使用患者数（人）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

出荷数量及び推定使用患者数の集積期間を以下に示す。

1 年次：2017 年 9 月 27 日※1～2018 年 4 月 30 日

2 年次：2018 年 5 月 1 日～2019 年 4 月 30 日

3 年次：2019 年 5 月 1 日～2020 年 4 月 30 日

4 年次：2020 年 5 月 1 日～2021 年 4 月 30 日

5 年次：2021 年 5 月 1 日～2022 年 4 月 30 日

6 年次：2022 年 5 月 1 日～2023 年 4 月 30 日

7 年次：2023 年 5 月 1 日～2023 年 9 月 26 日※2

※1：1 年次の開始日は製造販売承認を取得した 2017 年 9 月 27 日からとした。

※2：7 年次は再審査期間満了日の 2023 年 9 月 26 日までとした。

推定使用患者数の算出方法を以下に示す。

推定使用患者数＝出荷数量（缶）／1 症例あたりの推定投与量（缶）

1 症例当たりの推定投与量（缶）の算出は、本調査における平均投与期日数：[redacted]日、及び 1 症例あたりの 1 日投与回数※3：[redacted]回を用い、14 回を 1 缶と換算し、1 症例あたりの推定投与量（缶）を[redacted]缶とした。

※3：1 症例あたりの 1 日投与回数は、[redacted]より算出した。

1.3.5　外国における承認・販売状況

本剤は 2023 年 9 月時点で日本を含む 39 ヵ国にて承認され、34 ヵ国で販売されている。主な外国（英、独、シンガポール、豪、香港、米）における承認、販売状況を表 1.3-4 に示す。

表 1.3-4　主な外国における承認、販売状況

承認国名	United Kingdom※
承認された効能・効果	直腸及び S 状結腸に限局する活動期の潰瘍性大腸炎の治療
承認された用法・用量	用量： 18 歳を超える成人：ブデソニド 2mg を 1 日 1 回投与 小児：本剤はこの年齢層における十分な使用経験は得られていないため、小児には使用しないこと 用法： 本剤は朝または夕に使用することができる
承認年月日	2006 年 6 月 15 日
販売年月日	2007 年 6 月 1 日
販売状況	販売中
※：国際誕生日（1992 年 4 月 30 日）を有する	

承認国名	Germany
承認された効能・効果	直腸及び S 状結腸に限局する活動期の潰瘍性大腸炎の治療
承認された用法・用量	用量： 成人：ブデソニド 2 mg を 1 日 1 回投与 小児及び青少年：本剤はこの年齢層における十分な使用経験は得られていないため、小児及び青少年には使用しないこと 用法： 直腸用 本剤は朝または夕に使用することができる。
承認年月日	2006 年 10 月 19 日
販売年月日	2007 年 4 月 1 日
販売状況	販売中

表 1.3-4　主な外国における承認、販売状況　（続き）

承認国名	Singapore
承認された効能・効果	直腸及び S 状結腸に限局する活動期の潰瘍性大腸炎の治療
承認された用法・用量	用量： 成人：ブデソニド 2 mg を 1 日 1 回投与 小児及び青少年：本剤はこの年齢層における十分な使用経験は得られていないため、小児及び青少年には使用しないこと 用法： 直腸用 本剤は直腸用であり肛門から挿入して使用すること。経口摂取用ではないので飲み込まないこと。 本剤は朝または夕に使用することができる。
承認年月日	2012 年 3 月 2 日
販売年月日	2012 年 12 月 1 日
販売状況	販売中

承認国名	Australia
承認された効能・効果	直腸及び S 状結腸に限局する活動期の潰瘍性大腸炎の治療
承認された用法・用量	用法・用量 18 歳を超える成人：ブデソニド 2 mg を 1 日 1 回投与 本剤は朝または夕に使用することができる。
承認年月日	2012 年 5 月 11 日
販売年月日	2014 年 2 月 1 日
販売状況	販売中

承認国名	Hong Kong
承認された効能・効果	直腸及び S 状結腸に限局する活動期の潰瘍性大腸炎の治療
承認された用法・用量	用量： 18 歳を超える成人：ブデソニド 2mg を 1 日 1 回投与 小児及び青少年：本剤はこの年齢層における十分な使用経験は得られていないため、小児及び青少年には使用しないこと 用法： 直腸用 本剤は朝または夕に使用することができる。
承認年月日	2012 年 9 月 4 日
販売年月日	2015 年 10 月 1 日
販売状況	販売中

表 1.3-4　主な外国における承認、販売状況　（続き）

承認国名	United States of America
承認された効能・効果	肛門縁から 40 cm までである活動期の軽症～中等症の遠位型潰瘍性大腸炎患者の寛解導入
承認された用法・用量	推奨される用法・用量は、1 回分の一定用量を 1 日 2 回 2 週間、その後 1 日 1 回 4 週間直腸内投与する
承認年月日	2014 年 10 月 7 日
販売年月日	2015 年 2 月 5 日
販売状況	販売中

1.4　安全性に関する検討

1.4.1　副作用・感染症発現状況

再審査期間中に収集した副作用は、378 例 507 件であった。なお再審査期間中の副作用・感染症報告を電子的に行っていることから、別紙様式 11 は作成していない。

1.4.1.1　「使用上の注意」から予測できない副作用

再審査期間中に集積した「使用上の注意」から予測できない副作用の重篤性別の発現状況を別紙様式 9、副作用一覧を表 1.4-1 に示す。

「使用上の注意」から予測できない副作用は、140 例 173 件であった。

この内、重篤な副作用は 26 例 36 件、非重篤な副作用は 114 例 137 件であった。

「使用上の注意」から予測できない副作用を 3 件以上集積した副作用は、『「月経障害」及び「性器出血」、「不規則月経」』9 件、「下痢」8 件、「潰瘍性大腸炎」、「腹部膨満」、「ほてり」、「紅斑」、『「メレナ」及び「異常便」』各 6 件、『「サイトメガロウイルス感染」及び「サイトメガロウイルス感染再燃」、「サイトメガロウイルス性腸炎」』5 件、「直腸潰瘍」、「便意切迫」、「倦怠感」各 4 件、「直腸穿孔」、「便秘」、「上咽頭炎」、「四肢痛」、「血中ブドウ糖増加」各 3 件であった。

なお、「メレナ」は「異常便」とともに、「サイトメガロウイルス感染」、「サイトメガロウイルス感染再燃」は「サイトメガロウイルス性腸炎」とともに、「月経障害」は「性器出血」、「不規則月経」とともに関連事象として以下に集積評価を行った。

3 件以上集積した「使用上の注意」から予測できない副作用の集積状況は、下記のとおりである。

【月経障害】（集積 1 件、重篤 0 件）

【性器出血】（集積 4 件、重篤 0 件）

【不規則月経】（集積 4 件、重篤 0 件）

月経障害では、非重篤 1 件で、報告医師から当該症例の月経がその月に遅れていた可能性もあり因果関係は不明とされた。

性器出血では、非重篤 4 件で、うち 2 件は、報告医師から[redacted]。1 件は、報告医師から[redacted]。1 件は、医療関係者からの情報であったが、因果関係以外の情報が得られず評価困難であった。

不規則月経では、非重篤 4 件で、転帰は、回復 1 件、不明が 3 件であった。うち 1 件は、報告医師から[redacted]。1 件は[redacted]。2 件は、医療関係者からの情報であったが、因果関係以外の情報が得られず評価困難であった。

【下痢】（集積 8 件、うち重篤 1 件）

下痢では、重篤 1 件は、報告医師より[redacted]。非重篤 7 件の転帰は、回復 2 件及び不明 5 件であり、[redacted]。

4 件は、医療関係者以外からの情報であり、情報が得られず評価困難であった。

【潰瘍性大腸炎】（集積 6 件、うち重篤 2 件）

潰瘍性大腸炎では、重篤 2 件のうち、1 件は、本剤投与後に発現した事象であり、[redacted]。

1 件は、詳細調査を実施中であり、情報が十分得られておらず評価困難であったため詳細調査終了後に検討を行う。

非重篤 1 件は、報告薬剤師より[redacted]。

重篤の転帰は、回復 1 件、未回復 1 件、非重篤は、未回復 1 件、不明 3 件であった。

3 件は、医療関係者以外からの情報であり、情報が得られず評価困難であった。

【腹部膨満】（集積 6 件、うち重篤 0 件）

腹部膨満では、非重篤 6 件は、因果関係ありが 1 件、不明が 4 件であった。転帰は、因果関係ありの 1 件含む 2 件が回復、不明が 3 件であった。本剤投与後に生じた事象であることから企業としては因果関係ありと判断した。

1 件は、医療関係者以外からの情報であり、情報が得られず評価困難であった。

【ほてり】（集積 6 件、うち重篤 0 件）

ほてりでは、非重篤 6 件の転帰は、回復が 4 件、軽快が 1 件、不明が 1 件であった。6 件のうち 3 件は、本剤投与後に生じた事象であることから本剤との因果関係を示唆された。1 件は、報告医師より[redacted]。1 件は、報告薬剤師より[redacted]。

1 件は、医療関係者以外からの情報であり、情報が得られず評価困難であった。

【紅斑】（集積 6 件、うち重篤 0 件）

紅斑では、非重篤 6 件のうち医療関係者から情報を得られたのは 5 件で、4 件は回復しており 2 件は転帰不明であった。5 件中 1 件は、[redacted]、報告医師から[redacted]。1 件は、[redacted]。2 件は、報告医師より[redacted]。

1 件は、報告医師より[redacted]。

1 件は、医療関係者以外からの情報であり、情報が得られず評価困難であった。

【異常便】（集積 4 件、うち重篤 0 件）

【メレナ】（集積 2 件、うち重篤 0 件）

異常便では、非重篤 4 件のうち医療関係者から情報が得られた 2 件で、[redacted]。いずれも転帰は不明であった。

2 件は、医療関係者以外からの情報であり投与情報や転帰等の情報が得られず、評価困難であった。

メレナでは、非重篤 1 件で、医療関係者に調査依頼を拒否されたため、情報が得られず評価困難であった。転帰は、軽快であった。 1 件は医療関係者以外からの情報であり、情報が得られず評価困難であった。

【サイトメガロウイルス性腸炎】（集積 3 件、うち重篤 3 件）

【サイトメガロウイルス感染】（集積 1 件、うち重篤 1 件）

【サイトメガロウイルス感染再燃】（集積 1 件、うち重篤 1 件）

サイトメガロウイルス性腸炎では、重篤 3 件で、 1 件は、報告医師から[redacted]。転帰は、回復であった。1 件は、報告医師から[redacted]。転帰は軽快であった。

1 件は、[redacted]、調査担当医師は、[redacted]。転帰は、回復したが後遺症ありであった。

サイトメガロウイルス感染では、重篤 1 件で、文献学会からの情報であり、報告医師への詳細調査を行ったが調査協力が得られず、情報不足のため評価困難であった。転帰は、回復であった。

サイトメガロウイルス感染再燃では、重篤 1 件で、文献学会からの情報であり、詳細調査を行った学会発表者のグループ及び処方医からの調査協力が得られず、情報不足のため評価困難であった。転帰は不明であった。

【直腸潰瘍】（集積 4 件、うち重篤 2 件）

直腸潰瘍では、重篤 2 件で、1 件は、報告医師より[redacted]。

1 件は、報告薬剤師より[redacted]。

非重篤 2 件のうち、1 件は、報告医師より[redacted]。1 件は、報告医師より[redacted]。4 件の転帰は回復あるいは軽快であった。

【便意切迫】（集積 4 件、うち重篤 0 件）

便意切迫では、非重篤 4 件のうち 2 件では、報告医師より[redacted]。

1 件は、報告医師より[redacted]。

1 件は、報告医師より、[redacted]。転帰は 4 件のいずれも回復であった。

【倦怠感】（集積 4 件、うち重篤 0 件）

倦怠感では、非重篤 2 件で、報告医師より[redacted]。いずれの症例も転帰は回復であった。

2 件は、医療関係者以外からの情報であり、情報が得られず評価困難であった。

【直腸穿孔】（集積 3 件、うち重篤 2 件）

直腸穿孔では、重篤 2 件で、1 件は、報告医師より[redacted]。1 件は、[redacted]。

非重篤 1 件では、報告医師より[redacted]。転帰は 2 件が回復、1 件が不明であった。

【便秘】（集積 3 件、うち重篤 0 件）

便秘では、非重篤 3 件で、1 件は、報告医師より[redacted]。1 件は、報告医師より[redacted]。1 件は、報告医師からは[redacted]。転帰はいずれの症例も回復・軽快であった。

【上咽頭炎】（集積 3 件、うち重篤 0 件）

上咽頭炎では、非重篤 3 件で、1 件は、報告医師によると、[redacted]。

2 件は、医療関係者以外からの情報であり、情報が得られず評価困難であった。

【四肢痛】（集積 3 件、うち重篤 0 件）

四肢痛では、非重篤 3 件で、転帰は不明及び未回復であった。いずれも医療関係者以外からの情報であり、情報が得られず評価困難であった。

【血中ブドウ糖増加】（集積 3 件、うち重篤 0 件）

血中ブドウ糖増加では、非重篤 3 件のうち、2 件は原疾患に糖尿病を有していた。報告医師によると[redacted]。転帰は、軽快及び回復であった。

1 件は、医療関係者以外からの情報であり、情報が得られず評価困難であった。

別紙様式９

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況

副作用等の種類	総数[a]		重篤[a]		非重篤[a]	
	症例数	件数[b]	症例数	件数[b]	症例数	件数[b]
合計	140	173	26	36	114	137
感染症および寄生虫症	15	16	7	8	8	8
膀胱炎	1	1			1	1
サイトメガロウイルス感染	1	1	1	1		
胃腸炎	1	1			1	1
ウイルス性胃腸炎	1	1			1	1
陰部ヘルペス	1	1			1	1
帯状疱疹	1	1			1	1
肝膿瘍	1	1	1	1		
上咽頭炎	3	3			3	3
サイトメガロウイルス性腸炎	3	3	3	3		
サイトメガロウイルス感染再燃	1	1	1	1		
感染性腸炎	1	1	1	1		
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	1	1	1		
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	2	2	2	2		
Ｂ細胞性リンパ腫	1	1	1	1		
形質芽球性リンパ腫	1	1	1	1		
内分泌障害	1	1			1	1
甲状腺障害	1	1			1	1
代謝および栄養障害	1	1			1	1
食欲減退	1	1			1	1
精神障害	1	1			1	1
異常な夢	1	1			1	1
神経系障害	3	3			3	3
味覚不全	1	1			1	1
感覚鈍麻	2	2			2	2
眼障害	2	2			2	2
眼瞼浮腫	1	1			1	1
光視症	1	1			1	1
心臓障害	3	3			3	3
動悸	2	2			2	2
頻脈	1	1			1	1

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況　（続き）

副作用等の種類	総数 [a]		重篤 [a]		非重篤 [a]	
	症例数	件数 [b]	症例数	件数 [b]	症例数	件数 [b]
血管障害	8	8			8	8
潮紅	1	1			1	1
出血	1	1			1	1
ほてり	6	6			6	6
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5	6	2	2	3	4
過換気	1	1	1	1		
間質性肺疾患	1	1	1	1		
鼻閉	1	1			1	1
上気道の炎症	2	2			2	2
鼻痛	1	1			1	1
胃腸障害	54	61	13	16	41	45
腹部膨満	6	6			6	6
腹痛	1	1	1	1		
異常便	4	4			4	4
裂肛	1	1	1	1		
痔瘻	1	1	1	1		
潰瘍性大腸炎	6	6	2	2	4	4
便秘	3	3			3	3
便意切迫	4	4			4	4
下痢	8	8	1	1	7	7
胃炎	1	1			1	1
歯肉出血	1	1			1	1
メレナ	2	2			2	2
粘液便	1	1			1	1
急性膵炎	2	2	2	2		
直腸出血	1	1	1	1		
直腸穿孔	3	3	2	2	1	1
直腸潰瘍	4	4	2	2	2	2
歯痛	1	1			1	1
嘔吐	1	1			1	1
気腹	1	1	1	1		

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況　（続き）

副作用等の種類	総数 [a]		重篤 [a]		非重篤 [a]	
	症例数	件数 [b]	症例数	件数 [b]	症例数	件数 [b]
肛門出血	2	2	2	2		
肛門の炎症	1	1			1	1
歯不快感	1	1			1	1
直腸しぶり	1	1			1	1
肛門直腸腫脹	1	1			1	1
軟便	1	1			1	1
肛門失禁	1	1			1	1
歯の異常感覚	1	1			1	1
肝胆道系障害	3	3	3	3		
肝機能異常	1	1	1	1		
急性肝炎	1	1	1	1		
肝障害	1	1	1	1		
皮膚および皮下組織障害	15	16	1	1	14	15
脱毛症	2	2			2	2
冷汗	1	1			1	1
紅斑	6	6			6	6
多毛症	2	2			2	2
爪の障害	1	1			1	1
光線過敏性反応	1	1			1	1
皮膚剥脱	1	1			1	1
蕁麻疹	1	1	1	1		
色素沈着障害	1	1			1	1
筋骨格系および結合組織障害	7	7			7	7
関節炎	1	1			1	1
背部痛	2	2			2	2
四肢痛	3	3			3	3
大転子疼痛症候群	1	1			1	1
腎および尿路障害	1	1			1	1
尿路不快感	1	1			1	1
生殖系および乳房障害	9	9			9	9
月経障害	1	1			1	1

「使用上の注意」から予測できない副作用・感染症の発現状況　（続き）

副作用等の種類	総数 [a]		重篤 [a]		非重篤 [a]	
	症例数	件数 [b]	症例数	件数 [b]	症例数	件数 [b]
不規則月経	4	4			4	4
性器出血	4	4			4	4
一般・全身障害および投与部位の状態	14	15			14	15
不快感	1	1			1	1
異常感	2	2			2	2
冷感	1	1			1	1
倦怠感	4	4			4	4
疼痛	1	1			1	1
口渇	2	2			2	2
潰瘍	1	1			1	1
投与部位疼痛	1	1			1	1
副作用	1	1			1	1
投与部位異常感覚	1	1			1	1
臨床検査	13	13	1	1	12	12
血中ブドウ糖増加	3	3			3	3
Ｃ－反応性蛋白増加	1	1			1	1
好酸球数減少	1	1			1	1
好酸球数増加	1	1			1	1
グリコヘモグロビン増加	2	2			2	2
眼圧上昇	1	1			1	1
体重減少	1	1			1	1
白血球数減少	1	1			1	1
エプスタイン・バーウイルス抗体陽性	1	1	1	1		
腎機能検査異常	1	1			1	1
傷害、中毒および処置合併症	4	5	2	3	2	2
圧迫骨折	1	1	1	1		
処置後出血	1	1	1	1		
血管処置合併症	1	1	1	1		
直腸損傷	2	2			2	2

MedDRA/J version (26.0)

a：各副作用等の種類の「総数」「重篤」「非重篤」の「症例数」については、それぞれを計算した。
「総数」の「件数」については、「重篤」と「非重篤」の和とした。

b：同一症例において、基本語（PT）が同一となる副作用・感染症が複数回発現した場合の「件数」は発現回数にて計算した。

表 1.4-1　「使用上の注意」から予測できない副作用一覧

副作用名（基本語）	重篤性	性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	報告種類
メレナ	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	軽快	文献学会
メレナ	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
異常便	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	自発報告
異常便	非重篤	[redacted]	[redacted]	2021/3	不明	自発報告
異常便	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
異常便	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
胃炎	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/3/1	軽快	自発報告
下痢	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/5/23	軽快	自発報告
下痢	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/3/4	回復	自発報告
下痢	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	自発報告
下痢	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/7/2	回復	自発報告
下痢	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
下痢	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
下痢	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
下痢	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
気腹	重篤	[redacted]	[redacted]	不明	軽快	文献学会情報
急性膵炎	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/3/5	軽快	自発報告
急性膵炎	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/9/25	軽快	自発報告
歯の異常感	非重篤	[redacted]	[redacted]	2020/9	不明	患者情報
歯痛	非重篤	[redacted]	[redacted]	2020/9	軽快	患者情報
歯肉出血	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/3/3	回復	自発報告
歯不快感	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
痔瘻	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/7/2	回復	自発報告
直腸しぶり	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
直腸出血	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/2/10	回復	自発報告
直腸穿孔	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/6/8	回復	自発報告
直腸穿孔	重篤	[redacted]	[redacted]	2019/11/24	回復	自発報告
直腸穿孔	重篤	[redacted]	[redacted]	2020/7/28	不明	自発報告
直腸潰瘍	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/1/25	軽快	自発報告
直腸潰瘍	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/3/27	回復	自発報告
直腸潰瘍	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/4/3	回復	自発報告
直腸潰瘍	重篤	[redacted]	[redacted]	2019/6/21	軽快	自発報告

表 1.4-1　「使用上の注意」から予測できない副作用一覧　（続き）

副作用名（基本語）	重篤性	性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	報告種類
潰瘍性大腸炎	重篤	[redacted]	[redacted]	2019/7/4	未回復	自発報告
潰瘍性大腸炎	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	自発報告
潰瘍性大腸炎	重篤	[redacted]	[redacted]	不明	回復	文献学会情報
潰瘍性大腸炎	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
潰瘍性大腸炎	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	未回復	患者情報
潰瘍性大腸炎	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
軟便	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
粘液便	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
腹痛	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/5/23	軽快	自発報告
腹部膨満	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	自発報告
腹部膨満	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	自発報告
腹部膨満	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	自発報告
腹部膨満	非重篤	[redacted]	[redacted]	2019/12/2	回復	特定使用成績調査
腹部膨満	非重篤	[redacted]	[redacted]	2023/1/31	回復	自発報告
腹部膨満	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
便意切迫	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/1/4	回復	自発報告
便意切迫	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/1/17	回復	自発報告
便意切迫	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	回復	自発報告
便意切迫	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/08	回復	自発報告
便秘	非重篤	[redacted]	[redacted]	2017/12	回復	自発報告
便秘	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/5/10	軽快	自発報告
便秘	非重篤	[redacted]	[redacted]	2019/11/8	軽快	特定使用成績調査
裂肛	重篤	[redacted]	[redacted]	2019/3/21	軽快	自発報告
嘔吐	非重篤	[redacted]	[redacted]	2023/1/9	回復	患者情報
肛門失禁	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	自発報告
肛門直腸腫脹	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/5/24	回復	自発報告
肛門出血	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/3/31	回復	自発報告
肛門出血	重篤	[redacted]	[redacted]	2019/3/21	軽快	自発報告
肛門の炎症	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	未回復	自発報告
異常感	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
異常感	非重篤	[redacted]	[redacted]	2020/10	不明	患者情報

表 1.4-1　「使用上の注意」から予測できない副作用一覧　（続き）

副作用名（基本語）	重篤性	性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	報告種類
倦怠感	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/5/23	回復	自発報告
倦怠感	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/4/13	回復	自発報告
倦怠感	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/7/16	不明	患者情報
倦怠感	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	未回復	患者情報
口渇	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	未回復	自発報告
口渇	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/9/11	軽快	自発報告
潰瘍	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	回復	自発報告
投与部位異常感覚	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/10/10	不明	自発報告
投与部位疼痛	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
不快感	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
副作用	非重篤	[redacted]	[redacted]	2021/12/22	不明	自発報告
冷感	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	自発報告
疼痛	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	回復	自発報告
ウイルス性腸炎	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/12/19	回復	特定使用成績調査
サイトメガロウイルス感染	重篤	[redacted]	[redacted]	不明	回復	文献学会情報
サイトメガロウイルス感染再燃	重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	文献学会情報
サイトメガロウイルス性腸炎	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/12/17	回復	特定使用成績調査
サイトメガロウイルス性腸炎	重篤	[redacted]	[redacted]	不明	軽快	文献学会情報
サイトメガロウイルス性腸炎	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/10/30	回復したが後遺症あり	他社情報（CIOMS）
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/11/5	死亡	他社情報（CIOMS）
胃腸炎	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/6/19	回復	特定使用成績調査
陰部ヘルペス	非重篤	[redacted]	[redacted]	2020/2/6	回復	自発報告
感染性腸炎	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/8/13	回復	特定使用成績調査
肝膿瘍	重篤	[redacted]	[redacted]	2020/1/29	不明	自発報告
上咽頭炎	非重篤	[redacted]	[redacted]	2023/03	回復	患者情報
上咽頭炎	非重篤	[redacted]	[redacted]	2019/11/16	回復	特定使用成績調査
上咽頭炎	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
帯状疱疹	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	自発報告
膀胱炎	非重篤	[redacted]	[redacted]	2019/7/17	軽快	特定使用成績調査
肝機能異常	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/10/17	回復	自発報告
肝障害	重篤	[redacted]	[redacted]	2019/3/27	回復	自発報告

表 1.4-1　「使用上の注意」から予測できない副作用一覧　（続き）

副作用名（基本語）	重篤性	性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	報告種類
急性肝炎	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/9/4	回復	自発報告
眼瞼浮腫	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/3/6	回復	自発報告
光視症	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/5/8	回復	自発報告
関節炎	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	軽快	文献学会情報
四肢痛	非重篤	[redacted]	[redacted]	2021/08	不明	患者情報
四肢痛	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
四肢痛	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	未回復	患者情報
大転子疼痛症候群	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/8/25	回復	特定使用成績調査
背部痛	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	回復	自発報告
背部痛	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
ほてり	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/1/25	回復	自発報告
ほてり	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/3/4	回復	自発報告
ほてり	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/4/21	回復	自発報告
ほてり	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/5/29	回復	自発報告
ほてり	非重篤	[redacted]	[redacted]	2019/1/19	軽快	自発報告
ほてり	非重篤	[redacted]	[redacted]	2019/10/9	不明	患者情報
出血	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/5/9	不明	自発報告
潮紅	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/2/20	軽快	自発報告
過換気	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/2/1	不明	患者情報
間質性肺疾患	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/11/5	死亡	他社情報（CIOMS）
上気道の炎症	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/11/9	回復	特定使用成績調査
上気道の炎症	非重篤	[redacted]	[redacted]	2020/1/10	回復	特定使用成績調査
鼻痛	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
鼻閉	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
圧迫骨折	重篤	[redacted]	[redacted]	2021/5	不明	自発報告
血管処置合併症	重篤	[redacted]	[redacted]	2019/11/13	軽快	他社情報（CIOMS）
処置後出血	重篤	[redacted]	[redacted]	2019/11/13	軽快	他社情報（CIOMS）
直腸損傷	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/4/3	回復	自発報告
直腸損傷	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	回復	自発報告
動悸	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/5/8	回復	自発報告
動悸	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報

表 1.4-1　「使用上の注意」から予測できない副作用一覧　（続き）

副作用名（基本語）	重篤性	性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	報告種類
頻脈	非重篤	[redacted]	[redacted]	2017/12/12	回復	自発報告
感覚鈍麻	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/1/16	回復	自発報告
感覚鈍麻	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	回復	自発報告
味覚不全	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/4/10	回復	自発報告
尿路不快感	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
月経障害	非重篤	[redacted]	[redacted]	2021/4	軽快	自発報告
性器出血	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/1/8	回復	自発報告
性器出血	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/5/1	回復	自発報告
性器出血	非重篤	[redacted]	[redacted]	2019/7/9	回復	特定使用成績調査
性器出血	非重篤	[redacted]	[redacted]	2022/8/24	不明	自発報告
不規則月経	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/4/24	不明	自発報告
不規則月経	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	自発報告
不規則月経	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	自発報告
不規則月経	非重篤	[redacted]	[redacted]	2023/1	回復	自発報告
異常な夢	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
食欲減退	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	未回復	患者情報
甲状腺障害	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
光線過敏性反応	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	回復	自発報告
紅斑	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	回復	自発報告
紅斑	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/5/31	不明	自発報告
紅斑	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/1/29	回復	自発報告
紅斑	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/3/4	回復	自発報告
紅斑	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	回復	自発報告
紅斑	非重篤	[redacted]	[redacted]	2019/12/14	不明	患者情報
色素沈着障害	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	自発報告
多毛症	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/3/25	回復	特定使用成績調査
多毛症	非重篤	[redacted]	[redacted]	2021/3/3	未回復	自発報告
脱毛症	非重篤	[redacted]	[redacted]	2019/4/30	軽快	特定使用成績調査
脱毛症	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
爪の障害	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
皮膚剥脱	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/3/4	回復	自発報告

表 1.4-1　「使用上の注意」から予測できない副作用一覧　（続き）

副作用名（基本語）	重篤性	性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	報告種類
冷汗	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/7	回復	自発報告
蕁麻疹	重篤	[redacted]	[redacted]	2017/12	不明	患者情報
Ｂ細胞性リンパ腫	重篤	[redacted]	[redacted]	不明	回復	文献学会情報
形質芽球性リンパ腫	重篤	[redacted]	[redacted]	2021/4	軽快	文献学会情報
Ｃ－反応性蛋白増加	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	自発報告
エプスタイン・バーウイルス抗体陽性	重篤	[redacted]	[redacted]	不明	回復	文献学会情報
グリコヘモグロビン増加	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	回復	自発報告
グリコヘモグロビン増加	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/10	回復	規制当局
眼圧上昇	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	自発報告
血中ブドウ糖増加	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/7/18	軽快	自発報告
血中ブドウ糖増加	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/6/25	回復	自発報告
血中ブドウ糖増加	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
好酸球数減少	非重篤	[redacted]	[redacted]	2022/12/23	未回復	自発報告
好酸球数増加	非重篤	[redacted]	[redacted]	2020/3/19	回復	自発報告
腎機能検査異常	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
体重減少	非重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	患者情報
白血球数減少	非重篤	[redacted]	[redacted]	2018/1/4	軽快	自発報告

MedDRA/J version (26.0)

1.4.1.2　「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用

再審査期間中に収集した重篤な副作用の発現状況は別紙様式 10、「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用一覧を表 1.4-2 に示す。

再審査期間中に収集した重篤な副作用は、36 件であり、すべて「使用上の注意」から予測できないものであった。

3 件以上入手した「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用の集積状況は、「サイトメガロウイルス性腸炎」3 件、「サイトメガロウイルス感染」1 件、「サイトメガロウイルス感染再燃」1 件であった。

【サイトメガロウイルス性腸炎】（集積 3 件、うち重篤 3 件）
【サイトメガロウイルス感染】（集積 1 件、うち重篤 1 件）
【サイトメガロウイルス感染再燃】（集積 1 件、うち重篤 1 件）

サイトメガロウイルス性腸炎では、重篤 3 件で、1 件は、報告医師から[redacted]。転帰は、回復であった。1 件は、報告医師から、[redacted]。転帰は軽快であった。

1 件は、[redacted]、調査担当医師は、[redacted]。転帰は、回復したが後遺症ありであった。

サイトメガロウイルス感染では、重篤 1 件で、文献学会からの情報であり、報告医師への詳細調査を行ったが調査協力が得られず、情報不足のため評価困難であった。転帰は、回復であった。

サイトメガロウイルス感染再燃では、重篤 1 件で、文献学会からの情報であり、詳細調査を行った学会発表者のグループ及び処方医からの調査協力が得られず、情報不足のため評価困難であった。転帰は不明であった。

なお、現行の添付文書において、「重要な基本的注意」の項に本剤は副腎皮質ステロイドであり、誘発感染症等の重篤な副作用があらわれることを記載しているが、いずれも重篤であり予測できない副作用と判断した。

別紙様式 10

副作用・感染症症例報告における発現状況

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数									
	2017/5/1~ 2017/10/31	2017/11/1~ 2018/4/30	2018/5/1~ 2018/10/31	2018/11/1~ 2019/4/30	2019/5/1~ 2020/4/30	2020/5/1~ 2021/4/30	2021/5/1~ 2022/4/30	2022/5/1~ 2023/4/30	2023/5/1~ 2023/9/26	再審査期間 中の合計
感染症および寄生虫症				1	2	3	1			7
サイトメガロウイルス感染						1				1
肝膿瘍						1				1
サイトメガロウイルス性腸炎					1	1	1			3
サイトメガロウイルス感染再燃					1					1
感染性腸炎				1						1
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎							1			1
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）								1	1	2
Ｂ細胞性リンパ腫									1	1
形質芽球性リンパ腫								1		1
呼吸器、胸郭および縦隔障害		1					1			2
過換気		1								1
間質性肺疾患							1			1
胃腸障害		2	3	1	4	2			1	13
腹痛			1							1
裂肛					1					1
痔瘻			1							1

副作用・感染症症例報告における発現状況　（続き）

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数									
	2017/5/1~ 2017/10/31	2017/11/1~ 2018/4/30	2018/5/1~ 2018/10/31	2018/11/1~ 2019/4/30	2019/5/1~ 2020/4/30	2020/5/1~ 2021/4/30	2021/5/1~ 2022/4/30	2022/5/1~ 2023/4/30	2023/5/1~ 2023/9/26	再審査期間中の合計
潰瘍性大腸炎					1				1	2
下痢			1							1
急性膵炎			1	1						2
直腸出血		1								1
直腸穿孔					1	1				2
直腸潰瘍		1			1					2
気腹						1				1
肛門出血		1			1					2
肝胆道系障害				1	2					3
肝機能異常				1						1
急性肝炎					1					1
肝障害					1					1
皮膚および皮下組織障害		1								1
蕁麻疹		1								1
臨床検査									1	1
エプスタイン・バーウイルス抗体陽性									1	1

副作用・感染症症例報告における発現状況　（続き）

副作用等の種類	副作用・感染症の症例報告を行った症例数									
	2017/5/1~ 2017/10/31	2017/11/1~ 2018/4/30	2018/5/1~ 2018/10/31	2018/11/1~ 2019/4/30	2019/5/1~ 2020/4/30	2020/5/1~ 2021/4/30	2021/5/1~ 2022/4/30	2022/5/1~ 2023/4/30	2023/5/1~ 2023/9/26	再審査期間中 の合計
傷害、中毒および処置合併症							2			2
圧迫骨折							1			1
処置後出血							1			1
血管処置合併症							1			1
出荷数量（缶）	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	

MedDRA/J version (26.0)

表 1.4-2　「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用一覧

副作用名（基本語）	重篤性	性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	報告種類
下痢	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/5/23	軽快	自発報告
気腹	重篤	[redacted]	[redacted]	不明	軽快	文献学会情報
急性膵炎	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/3/5	軽快	自発報告
急性膵炎	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/9/25	軽快	自発報告
痔瘻	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/7/2	回復	自発報告
直腸出血	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/2/10	回復	自発報告
直腸穿孔	重篤	[redacted]	[redacted]	2019/11/24	回復	自発報告
直腸穿孔	重篤	[redacted]	[redacted]	2020/7/28	不明	自発報告
直腸潰瘍	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/1/25	軽快	自発報告
直腸潰瘍	重篤	[redacted]	[redacted]	2019/6/21	軽快	自発報告
潰瘍性大腸炎	重篤	[redacted]	[redacted]	2019/7/4	未回復	自発報告
潰瘍性大腸炎	重篤	[redacted]	[redacted]	不明	回復	文献学会情報
腹痛	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/5/23	軽快	自発報告
裂肛	重篤	[redacted]	[redacted]	2019/3/21	軽快	自発報告
肛門出血	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/2/10	回復	自発報告
肛門出血	重篤	[redacted]	[redacted]	2019/3/21	軽快	自発報告
サイトメガロウイルス感染	重篤	[redacted]	[redacted]	不明	回復	文献学会情報
サイトメガロウイルス感染再燃	重篤	[redacted]	[redacted]	不明	不明	文献学会情報
サイトメガロウイルス性腸炎	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/12/17	回復	特定使用成績調査
サイトメガロウイルス性腸炎	重篤	[redacted]	[redacted]	不明	軽快	文献学会情報
サイトメガロウイルス性腸炎	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/10/30	回復したが後遺症あり	他社情報（CIOMS）
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/11/5	死亡	他社情報（CIOMS）
感染性腸炎	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/8/13	回復	特定使用成績調査
肝膿瘍	重篤	[redacted]	[redacted]	2020/1/29	不明	自発報告
肝機能異常	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/10/17	回復	自発報告
肝障害	重篤	[redacted]	[redacted]	2019/3/27	回復	自発報告
急性肝炎	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/9/4	回復	自発報告
過換気	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/2/1	不明	患者情報
間質性肺疾患	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/11/5	死亡	他社情報（CIOMS）
圧迫骨折	重篤	[redacted]	[redacted]	2021/5	不明	自発報告

表 1.4-2　「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用一覧　（続き）

副作用名（基本語）	重篤性	性別	年齢	副作用発現年月日	転帰	報告種類
血管処置合併症	重篤	[redacted]	[redacted]	2019/11/13	軽快	他社情報（CIOMS）
処置後出血	重篤	[redacted]	[redacted]	2019/11/13	軽快	他社情報（CIOMS）
蕁麻疹	重篤	[redacted]	[redacted]	2017/12	不明	患者情報
B 細胞性リンパ腫	重篤	[redacted]	[redacted]	不明	回復	文献学会情報
形質芽球性リンパ腫	重篤	[redacted]	[redacted]	2021/4	軽快	文献学会情報
エプスタイン・バーウイルス抗体陽性	重篤	[redacted]	[redacted]	不明	回復	文献学会情報

MedDRA/J version (26.0)

別紙様式 11

該当なし。

1.4.1.3　医薬品リスク管理計画書の安全性検討項目に該当する副作用

本剤の医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項のうち、重要な潜在的リスクに該当する副作用の発現状況は、表 1.4-3 に示す。再審査期間中に収集した重要な潜在的リスクに該当する副作用は、74 例 84 件であった。そのうち、重篤な副作用は、7 例 8 件であった。重要な潜在的リスクのうち、B 型肝炎ウイルスの再活性化及び水痘ウイルス又は麻疹ウイルス感染時の重篤化に該当する副作用は報告がなかった。

なお、重要な特定されたリスク及び重要な不足情報は、設定していない。

表 1.4-3　安全性検討事項に該当する副作用の発現状況

リスクの名称 重要な潜在的リスク	総計		重篤		非重篤	
	件数	症例数	件数	症例数	件数	症例数
総数	84	74	8	7	76	67
糖質コルチコイド関連事象						
末梢性浮腫	14	14			14	14
顔面浮腫	7	7			7	7
浮腫	3	3			3	3
限局性浮腫	1	1			1	1
眼瞼浮腫	1	1			1	1
ざ瘡	13	13			13	13
不眠症	9	9			9	9
血圧上昇	5	5			5	5
倦怠感	4	4			4	4
高血圧	3	3			3	3
上咽頭炎	3	3			3	3
早朝覚醒型不眠症	1	1			1	1
不安	1	1			1	1
白血球数減少	1	1			1	1
白血球数増加	2	2			2	2
ウイルス性胃腸炎	1	1			1	1
胃腸炎	1	1			1	1
せつ	1	1			1	1
陰部ヘルペス	1	1			1	1
帯状疱疹	1	1			1	1
毛包炎	1	1			1	1
膀胱炎	1	1			1	1
コルチゾール減少	1	1			1	1
重篤な感染症						
サイトメガロウイルス性腸炎	3	3	3	3		
サイトメガロウイルス感染	1	1	1	1		
サイトメガロウイルス感染再燃	1	1	1	1		
感染性腸炎	1	1	1	1		
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1	1	1	1		
肝膿瘍	1	1	1	1		

表 1.4-3　安全性検討事項に該当する副作用の発現状況　（続き）

リスクの名称 重要な潜在的リスク	総計		重篤		非重篤	
	件数	症例数	件数	症例数	件数	症例数
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						

MedDRA/J version (26.0)

※：国内臨床試験における「糖質コルチコイドの副作用」として取り扱った事象：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、倦怠感及び非重篤な感染症

下記に安全性検討事項ごとに集積状況を示す。

【特定された重要なリスク】

該当なし。

【重要な潜在的リスク】

糖質コルチコイド関連事象に該当する副作用は 76 件で、B 型肝炎ウイルスの再活性化及び水痘ウイルス又は麻疹ウイルス感染時の重篤化に該当する副作用の報告はなかった。

重篤な感染症に該当する副作用は 8 件であった。

「サイトメガロウイルス性腸炎」3 件、「サイトメガロウイルス感染」1 件、「サイトメガロウイルス感染再燃」1 件、「感染性腸炎」1 件、「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」1 件、「肝膿瘍」1 件であった。

「サイトメガロウイルス性腸炎」1 件「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」1 件は同一症例であり、「サイトメガロウイルス性腸炎」の転帰は回復したが後遺症あり、「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」の転帰は死亡であった。症例の詳細については、1.4.1.4 致命的転帰に至った副作用の項に示す。

その他の転帰は、「サイトメガロウイルス性腸炎」2 件の転帰は回復及び軽快、「サイトメガロウイルス感染」の転帰は回復、「感染性腸炎」の転帰は回復、「サイトメガロウイルス感染再燃」及び「肝膿瘍」の転帰は不明であった。

【重要な不足情報】

該当なし。

1.4.1.4　致命的転帰に至った副作用

再審査期間中に収集した症例のうち、副作用により致命的転帰に至った症例は 1 例 3 件であった。転帰死亡は「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」、「間質性肺疾患」、各 1 件、回復はしたが後遺症ありの副作用が「サイトメガロウイルス性腸炎」1 件、であった。本剤が投与され、副作用により致命的転帰に至った症例の一覧を表 1.4-4 に示す。

これらのうち、現行の添付文書において「使用上の注意」から予測できず、かつ致命的な転帰に至った副作用は 1 例で、「サイトメガロウイルス性腸炎」、「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」、「間質性肺疾患」各 1 件であった。

なお、現行の添付文書において、「重要な基本的注意」の項に「本剤は副腎皮質ステロイドであり、誘発感染症等重篤な副作用があらわれる可能性がある」を記載しているが、いずれも重篤及び致命的転帰であり予測できない副作用と判断した。

表 1.4-4　致命的転帰に至った副作用症例一覧

副作用名（基本語）	重篤性	性別	年齢	副作用発現年/月/日	転帰	報告種類
サイトメガロウイルス性腸炎	重篤	[redacted]	[redacted]	2018/10/30	回復したが後遺症あり	他社情報（CIOMS）
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎				2018/11/5	死亡	
間質性肺疾患						

【サイトメガロウイルス性腸炎】

【ニューモシスチス・イロベチイ肺炎】

【間質性肺疾患】

「サイトメガロウイルス性腸炎」、「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」、「間質性肺疾患」が同一症例で発現した。

症例は、[redacted]歳[redacted]、ステロイド依存性の難治性潰瘍性大腸炎患者に対して本剤を投与された。本剤を 6 日間投与の 3 日後に C7-HRP 検査陽性、サイトメガロウイルス感染と診断された（その後、診断名をサイトメガロウイルス性腸炎に更新）。5 日後に、39℃の発熱。両側間質影及び胸水を認め、間質性肺炎及びニューモシスチス肺炎が報告された。8 日後に、胸部 X 線にて両肺に胸水を伴う細胞浸潤及びすりガラス様陰影を認め、12 日後に、S 状結腸に腸管穿孔が発現した。本剤投与の約 1 ヵ月超後に、コンピュータ断層撮影にてすりガラス様陰影の改善を認めた。肺線維症が悪化し、悪化後約 2 週間弱で肺炎（間質性肺炎/ニューモシスチス肺炎）にて死亡した。

当該症例は、病歴として心筋梗塞（心臓ステント留置にて治療）及び前立腺肥大、高血圧、白内障、喫煙者、狭心症、脂質異常症（いずれも未回復）等を複数有しており、併用薬剤も本剤以外の被疑薬であるトファシチニブクエン酸塩、インフリキシマブ、ベタメタゾンリン酸ナトリウム等に加え、その他複数投与されていた。

調査担当医師は、[redacted]。

また、調査担当医師は、[redacted]。

また、「サイトメガロウイルス性腸炎」については、本症例の潰瘍性大腸炎はステロイド依存性である旨の記載があること、事象が発現する直前まで他のステロイド剤の使用歴があること、本剤投与日数は短期間（6 日間）であることから本事象は他のステロイド剤による影響が大きいと考えられる。本症例情報は他社から情報提供を受けたものであり、本剤についての情報不足のため評価困難であった。なお、医療機関の情報等は提供を受けることができず調査困難であった。

1.4.2　追加の医薬品安全性監視計画の実施結果［添付資料　2.5 参照］

追加の医薬品安全性監視計画として、レクタブル®2mg 注腸フォーム 14 回　特定使用成績調査を実施した。（調査の概要は別紙様式 5 参照）以下に調査の実施結果の概要を記載する。

(1)　安全性検討事項に該当する副作用・感染症の発現状況

本調査では、医薬品リスク管理計画書の安全性検討事項で設定している「重要な潜在的リスク」に該当する副作用・感染症（以下、副作用等）の発現状況を評価した。「重要な潜在的リスク」として「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」及び「水痘ウイルス又は麻疹ウイルス感染時の重篤化」を設定している。使用実態下におけるこれら副作用等の発現状況を別紙様式 12 に示す。

「重要な潜在的リスク」に該当する副作用等の発現状況は、「糖質コルチコイド関連事象」1.11％（7/633 例）であり、PT 別では、「ざ瘡」、「膀胱炎」、「胃腸炎」、「ウイルス性胃腸炎」、「高血圧」、「不眠症」、「上咽頭炎」及び「浮腫」各 0.16％（1/633 例）であった。いずれの副作用等も非重篤であり転帰は回復又は軽快であった。また、「重篤な感染症」0.32％（2/633 例）であり、PT 別では、「サイトメガロウイルス性腸炎」及び「感染性腸炎」各 0.16％（1/633 例）であった。いずれの副作用等も転帰は回復であった。「B 型肝炎ウイルスの再活性化」及び「水痘ウイルス又は麻疹ウイルス感染時の重篤化」に該当する副作用等は認められなかった。

別紙様式 12

追加の医薬品安全性監視計画における副作用・感染症発現状況

調査・試験名　レクタブル® 2mg 注腸フォーム 14回　特定使用成績調査

安全性解析対象症例数	633例	
安全性検討事項	重篤 発現症例数 （発現割合）	非重篤 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 00%)	7 (1 11%)
①本剤の国内臨床試験で「グルココルチコイドの副作用」として取り扱った事象※2	0 (0 00%)	3 (0 47%)
②非重篤な感染症	非該当	4 (0 63%)
重篤な感染症	2 (0 32%)	非該当
B型肝炎ウイルスの再活性化※3	0 (0 00%)	0 (0 00%)
水痘ウイルス又は麻疹ウイルス感染時の重篤化※4	0 (0 00%)	非該当

MedDRA/J version (24 0)

※1：①と②の合計を集計した。
※2：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：B 型肝炎に関連する事象
※4：水痘感染、麻疹感染に関連する重篤な事象

(2)　副作用・感染症の発現状況

安全性解析対象症例における副作用等の発現状況を別紙様式 15 に示す。

安全性解析対象症例 633 例中副作用等の発現割合は、4.27%（27/633 例）であった。報告された副作用等は、器官別大分類（SOC）別では「感染症および寄生虫症」0.95%（6/633 例）、「神経系障害」及び「胃腸障害」各 0.79%（5/633 例）、「皮膚および皮下組織障害」0.63%（4/633 例）、「筋骨格系および結合組織障害」0.47%（3/633 例）、「呼吸器、胸郭および縦隔障害」及び「一般・全身障害および投与部位の状態」各 0.32%（2/633 例）、「精神障害」、「血管障害」及び「生殖系および乳房障害」各 0.16%（1/633 例）であった。また、基本語（PT）別では「頭痛」0.63%（4/633 例）、「上気道の炎症」0.32%（2/633 例）、「膀胱炎」、「胃腸炎」、「ウイルス性胃腸炎」、「上咽頭炎」、「サイトメガロウイルス性腸炎」、「感染性腸炎」、「不眠症」、「片頭痛」、「高血圧」、「腹部膨満」、「腹痛」、「裂肛」、「便秘」、「血便排泄」、「悪心」、「ざ瘡」、「脱毛症」、「接触皮膚炎」、「多毛症」、「そう痒症」、「滑液包炎」、「筋痙縮」、「筋骨格硬直」、「性器出血」、「浮腫」及び「発熱」各 0.16%（1/633 例）であった。死亡例及び死亡に至った副作用等は認められなかった。

副作用等発現症例 27 例のうち、本剤中止に至った副作用等は 12 例に認められ、その内訳は、「頭痛」3 例、「高血圧」、「悪心」、「接触皮膚炎」、「裂肛」、「サイトメガロウイルス性腸炎」、「筋痙縮」、「ざ瘡」、「多毛症」、「血便排泄」、「腹痛」及び「滑液包炎」各 1 例であった。「サイトメガロウイルス性腸炎」を除き、非重篤の事象であり、いずれも転帰は回復又は軽快であった。

なお、安全性解析対象症例で過量投与が行われた症例は認められなかった。

また、安全性解析対象除外症例 12 例で本剤の投与は確認されなかった。

別紙様式 15

製造販売後調査等における副作用・感染症の発現状況

調査・試験名　レクタブル® 2mg 注腸フォーム 14回　特定使用成績調査

	製造販売後調査等の状況
安全性解析対象症例数	633
副作用等の発現症例数	27
副作用等の発現割合	4.27%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 （発現割合）
感染症および寄生虫症	6 (0.95%)
膀胱炎	1 (0.16%)
胃腸炎	1 (0.16%)
ウイルス性胃腸炎	1 (0.16%)
上咽頭炎	1 (0.16%)
サイトメガロウイルス性腸炎	1 (0.16%)
感染性腸炎	1 (0.16%)
精神障害	1 (0.16%)
不眠症	1 (0.16%)
神経系障害	5 (0.79%)
頭痛	4 (0.63%)
片頭痛	1 (0.16%)
血管障害	1 (0.16%)
高血圧	1 (0.16%)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (0.32%)
上気道の炎症	2 (0.32%)
胃腸障害	5 (0.79%)
腹部膨満	1 (0.16%)
腹痛	1 (0.16%)
裂肛	1 (0.16%)
便秘	1 (0.16%)
血便排泄	1 (0.16%)
悪心	1 (0.16%)
皮膚および皮下組織障害	4 (0.63%)
ざ瘡	1 (0.16%)
脱毛症	1 (0.16%)
接触皮膚炎	1 (0.16%)
多毛症	1 (0.16%)
そう痒症	1 (0.16%)
筋骨格系および結合組織障害	3 (0.47%)
滑液包炎	1 (0.16%)
筋痙縮	1 (0.16%)
筋骨格硬直	1 (0.16%)
生殖系および乳房障害	1 (0.16%)
性器出血	1 (0.16%)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (0.32%)
浮腫	1 (0.16%)
発熱	1 (0.16%)

MedDRA/J version (24.0)

1.4.3　安全性に関する措置

国内における、緊急安全性情報、安全性速報、回収、出荷停止等の措置は該当しない。

別紙様式 13

該当なし。

1.4.4　安全性に関する研究報告

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構（以下、総合機構）に報告した安全性に関する研究報告は 1 件であり別紙様式 14 に示す。

本研究報告 1 件は、超早産児の気管支肺異形成症の予防又は治療を目的に吸入ブデソニド製剤を長期使用した場合のリスクを検討したものであり、ブデソニド群で、死亡率が有意に増加したことが提示されているが、本剤は、患者超早産児への適応はなく、本報告による措置は必要ないと判断した。

別紙様式 14

研究報告の状況

研究報告の概要	研究報告の公表状況	PMDA 識別番号	種類
超早産児の気管支肺異形成症の予防又は治療において、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。18～22 ヵ月齢時点での神経学的発達障害に有意差はなかったが、死亡率はブデソニド群の方が有意に高かった。	N Engl. J Med. 2018 Jan 11;378(2):148-157. doi: 10.1056/NEJMoa1708831. PMID:29320647	AF-17500112	安全性

1.4.5　特定の背景を有する患者への投与に関する情報

1.4.5.1　小児（15 歳未満及び 10 歳代）

1.4.5.1.1　特定使用成績調査

本調査では、小児（15 歳未満）3 例が収集され、副作用症例はなかった。

1.4.5.1.2　副作用報告収集状況

再審査期間中に収集した小児（15 歳未満及び 10 歳代）における副作用症例は 7 例 11 件であり、3 件以上報告された副作用はなかった。小児（15 歳未満及び 10 歳代）における副作用件数一覧を表 1.4-5 に示す。

なお、10 歳代と報告された症例は、小児として扱った。

表 1.4-5　小児（15 歳未満及び 10 歳代）における副作用件数一覧

副作用名（基本語）	件数
ざ瘡	2
クッシング様症状	2
肛門周囲痛	1
肛門直腸不快感	1
せつ	1
毛包炎	1
性器出血	1
背部痛	1
白血球数増加	1

MedDRA/J version (26.0)

1.4.5.2　高齢者（65 歳以上及び 60 歳代以上）

1.4.5.2.1　特定使用成績調査［添付資料　2.5：表 10-16 参照］

本調査では、高齢者（65 歳以上）の副作用等の発現割合［両側 95%信頼区間（以下、95% CI）］は、3/88 例（3.41%［1.17、9.55］）であり、「非高齢者（65 歳未満）」の副作用発現割合 24/545 例（4.40%）と発現傾向に差異はなかった。

1.4.5.2.2　副作用報告収集状況

再審査期間中に収集した高齢者（65 歳以上及び 60 歳代以上）における副作用症例は 49 例 77 件であり、3 件以上報告された副作用は、「直腸出血」8 件、「肛門周囲痛」5 件、「痔核」並びに「直腸潰瘍」、「末梢性浮腫」、「紅斑」各 3 件であった。

3 件以上集積された副作用で「使用上の注意」から予測できない副作用は、「直腸潰瘍」、「紅斑」であった。副作用件数一覧を表 1.4-6 に示す。

なお、3 件以上集積された副作用のうち「直腸出血」は、現行の添付文書において 11.副作用 11.2 その他の副作用に頻度不明として記載しており、重篤と報告された 1 件が「使用上の注意」から予測できない副作用であった。

また、60 歳代以上として報告された症例は、高齢者として取り扱った。

表 1.4-6　高齢者（65 歳以上及び 60 歳代以上）における副作用一覧

副作用名（基本語）	件数
直腸出血	8
肛門周囲痛	5
痔核	3
直腸潰瘍	3
末梢性浮腫	3
紅斑	3
グリコヘモグロビン増加	2
サイトメガロウイルス性腸炎	2
そう痒症	2
ほてり	2
血中ブドウ糖増加	2
血便排泄	2
高血圧	2
投与部位熱感	2
頭痛	2
発熱	2
肛門出血	2
発疹	2
Ｃ－反応性蛋白増加	1
ニューモシスチス・イロベチイ肺炎	1
悪心	1
圧迫骨折	1
異常便	1
下痢	1
間質性肺疾患	1
気腹	1
筋骨格痛	1
筋肉痛	1
血圧上昇	1
限局性浮腫	1
歯肉出血	1
体重増加	1
体調不良	1
潮紅	1

表 1.4-6　高齢者（65 歳以上及び 60 歳代以上）における副作用一覧　（続き）

副作用名（基本語）	件数
直腸穿孔	1
直腸損傷	1
排便回数増加	1
白血球数増加	1
皮膚剥脱	1
浮腫	1
浮動性めまい	1
腹部不快感	1
腹部膨満	1
便秘	1
裂肛	1
肛門失禁	1

MedDRA/J version (26.0)

1.4.5.3　妊婦

1.4.5.3.1　特定使用成績調査

本調査では、妊婦 2 例が収集され、副作用は認められなかった。

1.4.5.3.2　副作用報告収集状況

再審査期間中に収集した妊婦又は妊娠している可能性のある婦人における使用例は、21 例であった。なお、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する副作用が確認された報告は 4 例 5 件であった。妊婦又は妊娠している可能性のある婦人において報告があった副作用件数一覧を表 1.4-7 に示す。

表 1.4-7　妊婦又は妊娠している可能性のある婦人における副作用の一覧

副作用名（基本語）	件数
陰部ヘルペス	1
発疹	1
肛門出血	1
メレナ	1
腹痛	1

MedDRA/J version (26.0)

1.4.5.4　腎機能障害を有する患者

1.4.5.4.1　特定使用成績調査

本調査では、腎機障害を有する患者 4 例が収集され、副作用は認められなかった。

1.4.5.4.2　副作用収集状況

副作用報告においては、腎機能障害に該当する疾患は SMQ を用いて集計した。再審査期間中に収集した腎機能障害を有する患者における副作用症例は 2 例 4 件であった。腎機能障害を有する患者における副作用一覧を表 1.4-8 に示す。

表 1.4-8　腎機能障害を有する患者における副作用一覧

副作用名（基本語）	件数
発疹	1
眼瞼浮腫	1
多毛症	1
好酸球数減少	1

MedDRA/J version (26.0)

1.4.5.5　肝機能障害を有する患者

1.4.5.5.1　特定使用成績調査［添付資料　2.5：表 10-16 参照］

本調査では、「肝機能障害を有する患者」の副作用等の発現割合は、1/10 例（10.00%［1.79、40.42］）であり、「肝機能障害を有しない患者」の副作用等の発現割合は、26/623 例（4.17%［2.86、6.04］）であった。

1.4.5.5.2　副作用報告収集状況

副作用報告においては、肝機能障害に該当する疾患は SMQ を用いて集計した。

再審査期間中に収集した肝機能障害を有する患者における副作用症例は 3 例 4 件であった。肝機能障害を有する患者における副作用一覧を表 1.4-9 に示す。

表 1.4-9　肝機能障害を有する患者における副作用一覧

副作用名（基本語）	件数
口渇	1
便秘	1
末梢性浮腫	1
限局性浮腫	1

MedDRA/J version (26.0)

1.4.5.6　その他特定の背景を有する患者への投与

該当しない。

1.4.6　追加のリスク最小化計画の実施結果

市販直後調査以外の追加のリスク最小化活動は実施しなかった。

1.4.7　その他の安全性に関する事項

1.4.7.1　過量投与及びその処置

再審査期間中に、「過量投与」（MedDRA PT）に該当する副作用を発現した症例は報告されなかった。

1.4.7.2　薬物乱用に関する情報

再審査期間中に、「薬物乱用（MedDRA SMQ「薬物乱用および依存及び離脱」（狭域）に包含される PT）」に該当する副作用を発現した症例は報告されなかった。

1.4.7.3　薬物相互作用

再審査期間中に、「薬物相互作用」（MedDRA PT）に該当する副作用を発現した症例は報告されなかった。

1.4.7.4　PBRER

再審査期間中において、品質、有効性及び安全性に関する事項、その他適正使用に関する情報はなかった。

本剤は、ドイツの Dr.Falk GmbH 社からの導入品である。Dr.Falk GmbH 社が世界共通の PBRER の作成を担当しており、最新の PBRER は、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日を調査単位期間としたものである。同文書によると、国際誕生日から 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までのブデソニド注腸フォーム剤の推定患者曝露（累計）は、[redacted]患者とされ、また当該調査単位期間中のブデソニド注腸フォーム剤の推定患者曝露は、[redacted]患者と推定されている。

なお、当該調査単位期間中に国外での安全性上の措置は実施されていない。

1.4.8　安全性検討事項及びその他安全性に関する考察

安全性検討事項及びその他安全性に関して 1.4.8.1 から 1.4.8.4 に示すとおりに考察し、新たな安全確保措置は不要と判断した。

1.4.8.1　安全性検討事項に関する考察

1.4.8.1.1　重要な特定されたリスクに関する考察

RMP の安全性検討事項のうち、重要な特定されたリスクは該当しない。

1.4.8.1.2　重要な潜在的リスクに関する考察

RMP の安全性検討事項のうち、重要な潜在的リスクについて以下に検討結果を示す。

【糖質コルチコイド関連事象】

再審査期間に収集した副作用「糖質コルチコイド関連事象」は、表 1.4-3 のとおり 67 例 76 件で、重篤症例はなかった。

1.4.2、別紙様式 12 に記載のとおり、再審査期間中に実施した特定使用成績調査では、「重要な潜在的リスク」に該当する副作用等の発現状況は、「糖質コルチコイド関連事象」1.11%（7/633 例）であり、PT 別では、「ざ瘡」、「膀胱炎」、「胃腸炎」、「ウイルス性胃腸

炎」、「高血圧」、「不眠症」、「上咽頭炎」及び「浮腫」各 0.16%（1/633 例）であった。いずれの副作用等も非重篤であり転帰は回復又は軽快であった。

当該リスクの医薬品安全性監視活動の選択理由としては「製造販売後における当該副作用の発現状況をより詳細に把握するために実施する。」と記載していた。特定使用成績調査で安全性解析対象症例 633 例を収集しており当該リスクの本剤使用実態下での発現状況の把握に十分な情報を収集したと判断した。

また、当該リスクに対する通常のリスク最小化活動として、添付文書の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に起こり得る全身性コルチコステロイドの典型的副作用の発現リスクについて記載することで注意喚起している。

再審査期間中に当該リスクに関する添付文書の改訂を要する副作用の集積はなく、通常のリスク最小化活動の目的は達成されていると判断した。

以上より、新たな追加の医薬品安全性監視活動の実施及び追加のリスク最小化活動の実施は不要と判断した。

【重篤な感染症】

再審査期間に収集した副作用「重篤な感染症」は、表 1.4-3 のとおり 7 例 8 件でいずれも重篤であった。

1.4.1.3 のとおり「サイトメガロウイルス性腸炎」1 件「ニューモシスチス・イロベチイ肺炎」1 件（同一症例）が致命的転帰（死亡）をたどっている。当該症例は、本剤との因果関係を完全に否定する根拠はないため、企業としては本剤との因果関係はありと判断したが、本症例情報は他社から情報提供を受けたものであり、医療機関の情報等は提供されておらず、サイトメガロウイルス性腸炎の重篤化に関する直接的な因果関係を評価することは困難であると判断した。

「サイトメガロウイルス性腸炎」」2 件及び「サイトメガロウイルス感染」1 件「感染性腸炎」1 件の転帰は回復又は軽快していた。「サイトメガロウイルス感染再燃」及び「肝膿瘍」の転帰は不明であった。

以上のことから、治験時から収集した情報から新たな傾向はなかったと判断した。

1.4.2 に記載のとおり、再審査期間中に実施した特定使用成績調査では、「重篤な感染症」2/633 例（0.32%）であり、PT 別では、「サイトメガロウイルス性腸炎」及び「感染性腸炎」各 1/633 例（0.16%）であった。いずれの副作用等も転帰は回復であった。

当該リスクの医薬品安全性監視活動の選択理由としては「製造販売後における当該副作用の発現状況をより詳細に把握するために実施する。」と記載していた。特定使用成績調査で安全性解析対象症例 633 例を収集しており当該リスクの本剤使用実態下での発現状況の把握に十分な情報を収集したと判断した。

また、当該リスクに対する通常のリスク最小化活動として、添付文書の「使用上の注意」の「重要な基本的注意」及び「特定の背景を有する患者に関する注意」の項に起こり得る免疫抑制のリスクについて記載することで注意喚起している。

再審査期間中に当該リスクに関する添付文書の改訂を要する副作用の集積はなく、通常のリスク最小化活動の目的は達成されていると判断した。

以上より、新たな追加の医薬品安全性監視活動の実施及び追加のリスク最小化活動の実施は不要と判断した。

【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】

再審査期間中に収集した副作用は表 1.4-3 のとおりで、B 型肝炎ウイルスの再活性化及び水痘ウイルス又は麻疹ウイルス感染時の重篤化は報告されなかった。

1.4.2 に記載のとおり、再審査期間中に実施した特定使用成績調査においても「B 型肝炎ウイルスの再活性化」及び「水痘ウイルス又は麻疹ウイルス感染時の重篤化」に該当する副作用等は認められなかった。

当該リスクの医薬品安全性監視活動の選択理由としては「現時点において、臨床試験からの副作用報告はないため、これらの活動より、新たな懸念が生じた場合には、必要に応じて追加の安全性監視活動の実施を検討する。」と記載していた。特定使用成績調査で安全性解析対象症例 633 例を収集しており当該リスクの本剤使用実態下での発現状況の把握に十分な情報を収集したと判断した。

当該リスクに対する通常のリスク最小化活動として添付文書の「使用上の注意」の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項及び「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項に本剤において、B 型肝炎ウイルスキャリア患者への投与は B 型肝炎ウイルスの再活性化のリスクを伴うこと及び免疫機能抑制の結果、水痘ウイルス又は麻疹ウイルスに感染すると重篤化するリスクについて記載することで注意喚起している。

再審査期間中に当該リスクに関する添付文書の改訂を要する情報集積はなく、通常のリスク最小化活動の目的は達成されていると判断した。

以上より、新たな追加の医薬品安全性監視活動の実施及び追加のリスク最小化活動の実施は不要と判断した。

1.4.8.1.3 重要な不足情報に関する考察

RMP の安全性検討事項のうち、重要な不足情報は該当しない。

1.4.8.2 副作用・感染症収集状況に関する考察

1.4.8.2.1 「使用上の注意」から予測できない副作用に関する考察

1.4.8.2.1.1 重篤な副作用に関する考察

「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用について、再審査期間中に重篤症例として 3 件以上集積した事象を副作用ごとに検討結果を下記に示す。

【サイトメガロウイルス性腸炎】

【サイトメガロウイルス感染】

【サイトメガロウイルス感染再燃】

再審査期間中に収集したサイトメガロウイルス性腸炎は 3 件、サイトメガロウイルス感染は 1 件、サイトメガロウイルス感染再燃は 1 件であった。その内訳としては表 1.4-2 に記載のとおり、65 歳以上の高齢者は 2 件であった。転帰は回復及び軽快、回復したが後遺症あり、不明であった。

なお、現行の添付文書において、「重要な基本的事項」に本剤は副腎皮質ステロイドであり、誘発感染症等の重篤な副作用があらわれる可能性があることを記載しているが、いずれも重篤であり予測できない副作用と判断した。[redacted]。

以上より、サイトメガロウイルス性腸炎、サイトメガロウイルス感染、サイトメガロウイルス感染再燃について新たな安全確保措置は不要と判断した。

1.4.8.2.1.2 その他副作用に関する考察

再審査期間中に収集された「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、3 件以上集積した事象を副作用ごとに検討結果を下記に示す。

【月経障害】、【性器出血】、【不規則月経】

再審査期間に収集した月経障害、性器出血、不規則月経は、表 1.4-1 のとおり、月経障害 1 件、性器出血 4 件、不規則月経 4 件であり、いずれも非重篤であった。転帰は、回復 4 件、軽快 1 件、不明 4 件であった。

月経障害では、1 件は、報告医師から[redacted]。

性器出血では、2 件は、報告医師から[redacted]。1 件は、報告医師から[redacted]。

不規則月経では、1 件は、報告医師から[redacted]。1 件は[redacted]。また、その他 2 件は、医療関係者からの情報であるが、情報が不足していた。[redacted]

[redacted]。

以上のことから月経障害、性器出血、不規則月経について、新たな安全確保措置は不要と判断した。

【下痢】

再審査期間に収集した下痢は、8 件で表 1.4-1 のとおり、重篤 1 件、非重篤 7 件であった。転帰は、重篤 1 件では軽快、非重篤では、回復 2 件、不明 5 件であった。

4 件は、医療関係者以外からの情報であり情報が不足していた。[redacted]。

以上のことから下痢について、新たな安全確保措置は不要と判断した。

【潰瘍性大腸炎】

再審査期間に収集した潰瘍性大腸炎は、6 件で表 1.4-1 のとおり、重篤 2 件、非重篤 4 件であった。重篤の転帰は、回復 1 件、未回復 1 件、非重篤の転帰は、未回復 1 件、不明 3 件であった。

3 件は、医療関係者以外からの情報であり、情報が不足していた。

重篤のうち 1 件は、[redacted]。1 件は、詳細調査の継続調査中であり、情報が十分得られていない。

非重篤 1 件は、報告薬剤師より[redacted]。

以上のことから潰瘍性大腸炎について、新たな安全確保措置は不要と判断した。

【腹部膨満】

再審査期間に収集した腹部膨満は、6 件で表 1.4-1 のとおり、いずれも非重篤であった。転帰は 2 件が回復、不明が 4 件であった。[redacted]。

1 件は、医療関係者以外からの情報であり、情報が不足していた。

[redacted]。

以上のことから腹部膨満について、新たな安全確保措置は不要と判断した。

【ほてり】

再審査期間に収集したほてりは、6 件で表 1.4-1 のとおり、いずれも非重篤であった。転帰は、転帰は、回復が 4 件、軽快が 1 件、不明が 1 件であった。

6 件のうち 2 件は、本剤投与後に生じた事象であることから本剤との因果関係を示唆された。1 件は、報告医師より[redacted]。1 件は、[redacted]。1 件は、報告医師より[redacted]。

1 件は、医療関係者以外からの情報であり、情報が不足していた。

以上のことからほてりについて、新たな安全確保措置は不要と判断した。

【紅斑】

再審査期間に収集した紅斑は、6 件で表 1.4-1 のとおり、いずれも非重篤であった。転帰は、回復 4 件及び不明 2 件であった。

報告医師から[redacted]。

1 件は、[redacted]。

1 件は、医療関係者以外からの情報であり、情報が不足していた。[redacted]。

以上のことから紅斑について、新たな安全確保措置は不要と判断した。

【異常便】、【メレナ】

再審査期間に収集した異常便は、4 件で表 1.4-1 のとおり、いずれも非重篤であった。転帰は、いずれも不明であった。

[redacted]。2 件は、医療関係者以外からの情報であり、情報が不足していた。

再審査期間に収集したメレナは 2 件で表 1.4-1 のとおり、いずれも非重篤であった。 1 件の転帰は軽快であったが、医療関係者に調査依頼を拒否されたため、情報が不足していた。 1 件は、医療関係者以外からの情報が不足していた。

[redacted]。

[redacted]。

以上のことから異常便・メレナについて、新たな安全確保措置は不要と判断した。

【直腸潰瘍】

再審査期間に収集した直腸潰瘍は、4 件で表 1.4-1 のとおり、重篤が 2 件、非重篤が 2 件であった。重篤 2 件の転帰は、いずれも軽快であった。

重篤 2 件で、報告医師より[redacted]。

非重篤 2 件は、報告医師より[redacted]。[redacted]。

以上のことから直腸潰瘍について、新たな安全確保措置は不要と判断した。

【便意切迫】

再審査期間に収集した便意切迫は、4 件で表 1.4-1 のとおり、いずれも非重篤であった。転帰は回復であった。

2 件では、報告医師より[redacted]。1 件は、報告医師より[redacted]。

1 件は、報告医師より、[redacted]。転帰は 4 件が回復であった。[redacted]。

以上のことから便意切迫について、新たな安全確保措置は不要と判断した。

【倦怠感】

再審査期間に収集した倦怠感は、4 件で表 1.4-1 のとおり、いずれも非重篤で、転帰は回復 2 件、未回復 1 件、不明 1 件であった。

2 件で、報告医師より[redacted]。2 件は、医療関係者以外からの情報であり、情報が不足していた。[redacted]。

以上のことから、倦怠感について、新たな安全確保措置は不要と判断した。

【直腸穿孔】

再審査期間に収集した直腸穿孔は、3 件で表 1.4-1 のとおり、重篤 2 件、非重篤 1 件であった。転帰は回復 2 件、不明 1 件であった。

重篤 2 件では、報告医師より[redacted]。

非重篤 1 件では、報告医師より[redacted]。

以上のことから、直腸穿孔について、新たな安全確保措置は不要と判断した。

【便秘】

再審査期間に収集した便秘は、3 件で表 1.4-1 のとおり、いずれも非重篤であった。

転帰は回復 1 件、軽快 2 件であった。

いずれも医療関係者からの情報であったが、[redacted]。また、[redacted]。

以上のことから便秘について、新たな安全確保措置は不要と判断した。

【上咽頭炎】

再審査期間に収集した上咽頭炎は、3 件で表 1.4-1 のとおり、いずれも非重篤であった。転帰は回復 2 件、不明 1 件であった。

1 件は、報告医師より、[redacted]。

2 件は、いずれも医療関係者以外からの情報であり、情報が不足していた。

以上のことから、上咽頭炎について、新たな安全確保措置は不要と判断した。

【四肢痛】

再審査期間に収集した四肢痛は、3 件で表 1.4-1 のとおり、いずれも非重篤であった。転帰は未回復 1 件、不明 2 件であった。

いずれも医療関係者以外からの情報であり、情報が不足していた。[redacted]。

以上のことから四肢痛について、新たな安全確保措置は不要と判断した。

【血中ブドウ糖増加】

再審査期間に収集した血中ブドウ糖増加は、3 件で表 1.4-1 のとおり、いずれも非重篤であった。転帰は、回復 1 件、軽快 1 件、不明 1 件であった。

2 件で、報告医師によると[redacted]。

１件は、医療関係者以外からの情報であり、情報が不足していた。

以上のことから血中ブドウ糖増加について、新たな安全確保措置は不要と判断した。

1.4.8.2.1.3　その他注目すべき副作用に関する考察

該当なし。

1.4.8.2.2　「使用上の注意」で注意喚起済みの副作用に関する考察

現時点で「使用上の注意」で注意喚起済みの既知かつ重篤な症例はなく、「使用上の注意」で注意喚起済みの副作用について新たな安全確保措置は不要と判断した。

1.4.8.3　特定の背景を有する患者への投与に関する考察

1.4.8.3.1　小児（15 歳未満及び 10 歳代）への投与に関する考察

再審査期間中に実施した特定使用成績調査では、1.4.5.1.1 のとおり小児（15 歳未満）での副作用の集積はなかった。

再審査期間中に収集した小児（15 歳未満及び 10 歳代）における副作用症例は、1.4.5.1.2 のとおり 7 例 11 件で、小児における特筆すべき点はなかった。

なお、現行の添付文書において「6. 用法及び用量」の項において適応は成人であることや「9.7 小児等」項に小児などでの臨床試験は実施してないことにより注意喚起を記載している。

以上より、小児への投与について、新たな安全確保措置は不要と判断した。

1.4.8.3.2 高齢者（65 歳以上及び 60 歳代以上）への投与に関する考察

再審査期間中に実施した特定使用成績調査では、1.4.5.2.1 のとおり、高齢者（65 歳以上）3 例が収集され、副作用等の発現割合［両側 95%信頼区間（以下、95%CI）］は 3/88 例（3.41%［1.17、9.55］）であり、「非高齢者（65 歳未満）」の副作用発現割合は、24/545 例（4.40%）であった。

この結果から 65 歳以上の高齢者の副作用発現率は、非高齢者と比べて大きな違いは認められなかった。

再審査期間中に収集した高齢者（65 歳以上及び 60 歳代以上）における副作用症例は、1.4.5.2.2 のとおり、49 例 77 件であり、高齢者における特筆すべき点はなかった。

なお、現行の添付文書において「9.8 高齢者」項に高齢者における注意喚起を記載している。以上より、高齢者への投与について、新たな安全確保措置は不要と判断した。

1.4.8.3.3 妊婦への投与に関する考察

再審査期間中に実施した特定使用成績調査では、1.4.5.3.1 のとおり該当する症例の集積はなかった。

再審査期間中に収集した妊婦又は妊娠している可能性のある婦人に対する使用が確認された報告は 21 例であった。なお、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人における副作用症例は 4 例 5 件であり、妊婦への投与における特筆すべき点はなかった。

なお、現行の添付文書において「9.5 妊婦」項に妊婦における注意喚起を記載している。以上より、妊婦への投与について、新たな安全確保措置は不要と判断した。

1.4.8.3.4 腎機能障害を有する患者への投与に関する考察

再審査期間中に実施した特定使用成績調査では、1.4.5.4.1 のとおり腎機障害を有する患者 4 例が収集され、副作用は認められなかった。

副作用報告においては、腎機能障害に該当する疾患は SMQ を用いて集計した。再審査期間中に収集した腎機能障害を有する患者における副作用症例は 2 例 4 件であり、3 件以上報告された「使用上の注意」から予測できない副作用はなく、十分な評価を行えるだけの症例がなく腎機能障害を有する患者への投与における発現に特筆すべき点はなかった。

以上より、腎機能障害を有する患者の投与について、新たな安全確保措置は不要と判断した。

1.4.8.3.5 肝機能障害を有する患者への投与に関する考察

再審査期間中に実施した特定使用成績調査では、1.4.5.5.1 のとおり「肝機能障害を有する患者」の副作用等の発現割合は、1/10 例（10.00%［1.79、40.42］）であり、「肝機能障害を有しない患者」の副作用等の発現割合は、26/623 例（4.17%［2.86、6.04］）であった。

再審査期間中に収集した肝機能障害を有する患者における副作用症例は 1.4.5.5.2 のとおり、3 例 4 件であり、3 件以上報告された「使用上の注意」から予測できない副作用はなく、十分な評価を行えるだけの症例がなく肝機能障害を有する患者への投与における発現に特筆すべき点はなかった。

以上より、肝機能障害を有する患者の投与について、新たな安全確保措置は不要と判断した。

1.4.8.4　その他の安全性に関する考察

1.4.8.4.1　過量投与およびその処置に関する考察

1.4.7.1 のとおり、再審査期間中に該当する症例の集積はなかったことから、本項で検討は該当しない。

1.4.8.4.2　薬物乱用に関する考察

1.4.7.2 のとおり、再審査期間中に該当する症例の集積はなかったことから、本項で検討は該当しない。

1.4.8.4.3　薬物相互作用に関する考察

1.4.7.3 のとおり、再審査期間中に該当する症例の集積はなかったことから、本項で検討は該当しない。

1.5　有効性に関する検討

1.5.1　有効性に関する調査・試験の実施結果［添付資料　2.5 参照］

日常診療の使用実態下で新たに本剤の投与を開始した活動期潰瘍性大腸炎患者（重症を除く）に対する安全性・有効性・受容性等を検討する目的で特定使用成績調査を実施した。（概要は別紙様式 5 参照）以下に調査の実施結果の概要を記載する。

1.5.1.1　有効性解析対象症例における結果

本剤の有効性について、有効性解析対象症例 633 例を対象に、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（以下、VAS）を用いた「本日の健康状態」の数値の推移を評価時期ごとに集計し解析した。

（1）　部分的 Mayo score 及び各サブスコアの推移

部分的 Mayo score 及び各サブスコアを評価時期ごとに集計し、投与開始時からの変化量に関して、Wilcoxon の符号付順位和検定（1 標本 Wilcoxon 検定）を行った。検定の有意水準は、両側 5%とした。

部分的 Mayo score 及び各サブスコアの推移を表 1.5-1 に示す。また、部分的 Mayo score の推移図を図 1.5-1 に、各サブスコアの推移図を図 1.5-2～図 1.5-4 に示す。

部分的 Mayo score の変化量［Mean±SD］は、2 週時、4 週時、6 週時、継続投与終了時及び最終評価時において、それぞれ、－2.2±1.9、－2.7±2.1、－3.1±2.3、－3.3±2.3 及び－3.0±2.3 であり、いずれの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）。

各サブスコアについて、排便回数スコアの変化量［Mean±SD］は、2 週時、4 週時、6 週時、継続投与終了時及び最終評価時において、それぞれ、－0.8±0.9、－1.0±1.0、－1.1±1.1、－1.2±1.1 及び－1.1±1.1 であった。血便スコアの変化量［Mean±SD］は、2 週時、4 週時、6 週時、継続投与終了時及び最終評価時において、それぞれ、－0.8±0.8、－0.9±0.8、－1.0±0.9、－1.0±0.9 及び－1.0±0.9 であった。医師の全般的評価スコアの変化量［Mean±SD］は、2 週時、4 週時、6 週時、継続投与終了時及び最終評価時において、それぞれ、－0.6±0.6、－0.8±0.7、－1.0±0.8、－1.0±0.8 及び－0.9±0.8 であった。すべてのサブスコアが、各評価時期において、投与開始時と比較し有意な改善が認められた（p＜0.0001）。

なお、一部評価時期の部分的 Mayo score 及び各サブスコアの実測値の「Mean－SD」が 0 を下回ったため、各推移図は「Mean＋SD」で示した。

表 1.5-1　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）

		実測値								変化量								1標本
	評価時期	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Wilcoxon検定
部分的Mayo score	投与開始時	620	4 6	1 8	0	3 0	5 0	6 0	9									
	2週時	459	2 7	1 8	0	2 0	3 0	4 0	9	451	-2 2	1 9	-8	-3 0	-2 0	0 0	3	p < 0001
	4週時	402	2 0	1 9	0	0 0	2 0	3 0	9	393	-2 7	2 1	-8	-4 0	-3 0	-1 0	3	p < 0001
	6週時	340	1 6	1 8	0	0 0	1 0	2 0	9	334	-3 1	2 3	-9	-5 0	-3 0	-1 0	5	p < 0001
	継続投与終了時	295	1 3	1 7	0	0 0	1 0	2 0	9	289	-3 3	2 3	-9	-5 0	-3 0	-2 0	6	p < 0001
	最終評価時	598	1 7	1 9	0	0 0	1 0	3 0	9	587	-3 0	2 3	-9	-5 0	-3 0	-1 0	6	p < 0001
サブスコア																		
排便回数	投与開始時	619	1 7	1 0	0	1 0	2 0	3 0	3									
	2週時	459	1 1	0 9	0	0 0	1 0	2 0	3	451	-0 8	0 9	-3	-1 0	-1 0	0 0	2	p < 0001
	4週時	402	0 8	0 8	0	0 0	1 0	1 0	3	392	-1 0	1 0	-3	-2 0	-1 0	0 0	2	p < 0001
	6週時	340	0 6	0 8	0	0 0	0 0	1 0	3	334	-1 1	1 1	-3	-2 0	-1 0	0 0	2	p < 0001
	継続投与終了時	295	0 5	0 8	0	0 0	0 0	1 0	3	289	-1 2	1 1	-3	-2 0	-1 0	0 0	2	p < 0001
	最終評価時	598	0 6	0 8	0	0 0	0 0	1 0	3	586	-1 1	1 1	-3	-2 0	-1 0	0 0	2	p < 0001
血便	投与開始時	620	1 3	0 8	0	1 0	1 0	2 0	3									
	2週時	459	0 6	0 7	0	0 0	0 0	1 0	3	451	-0 8	0 8	-3	-1 0	-1 0	0 0	2	p < 0001
	4週時	402	0 4	0 7	0	0 0	0 0	1 0	3	393	-0 9	0 8	-3	-1 0	-1 0	0 0	2	p < 0001
	6週時	340	0 3	0 6	0	0 0	0 0	1 0	3	334	-1 0	0 9	-3	-2 0	-1 0	0 0	2	p < 0001
	継続投与終了時	295	0 3	0 6	0	0 0	0 0	0 0	3	289	-1 0	0 9	-3	-2 0	-1 0	0 0	2	p < 0001
	最終評価時	598	0 4	0 7	0	0 0	0 0	1 0	3	587	-1 0	0 9	-3	-2 0	-1 0	0 0	2	p < 0001
医師の全般的評価	投与開始時	620	1 6	0 6	0	1 0	2 0	2 0	3									
	2週時	458	1 0	0 6	0	1 0	1 0	1 0	3	450	-0 6	0 6	-3	-1 0	-1 0	0 0	1	p < 0001
	4週時	400	0 8	0 7	0	0 0	1 0	1 0	3	391	-0 8	0 7	-2	-1 0	-1 0	0 0	1	p < 0001
	6週時	338	0 6	0 7	0	0 0	1 0	1 0	3	332	-1 0	0 8	-3	-2 0	-1 0	0 0	1	p < 0001
	継続投与終了時	295	0 5	0 7	0	0 0	0 0	1 0	3	289	-1 0	0 8	-3	-2 0	-1 0	-1 0	2	p < 0001
	最終評価時	598	0 6	0 7	0	0 0	1 0	1 0	3	587	-0 9	0 8	-3	-2 0	-1 0	0 0	2	p < 0001

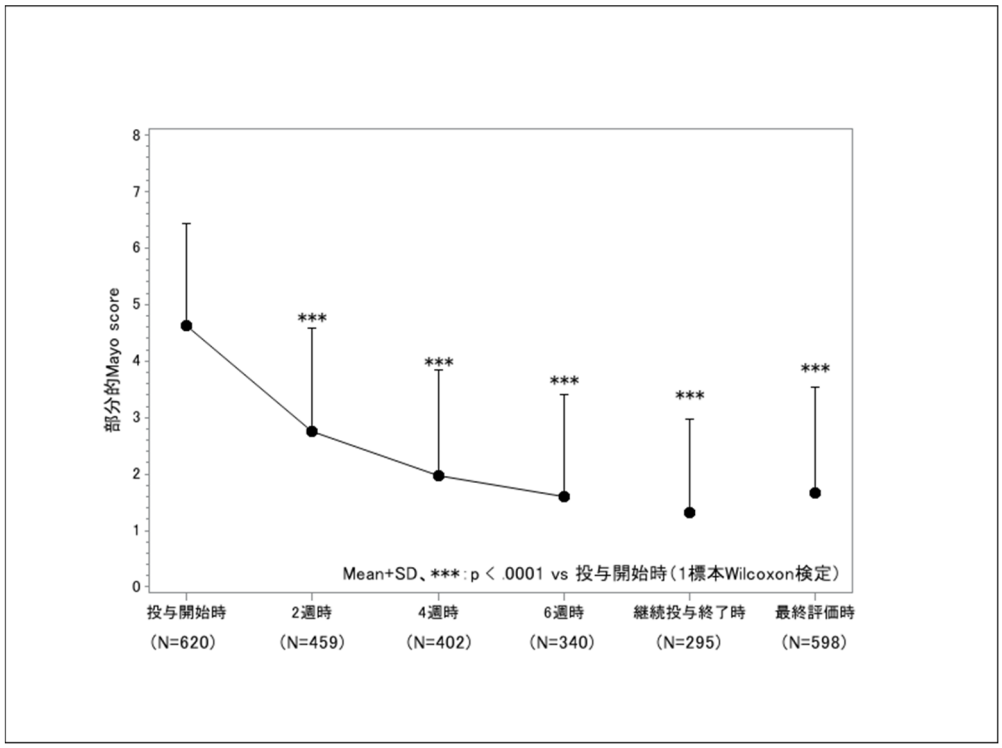


図 1.5-1　部分的 Mayo score の推移図（有効性解析対象症例）

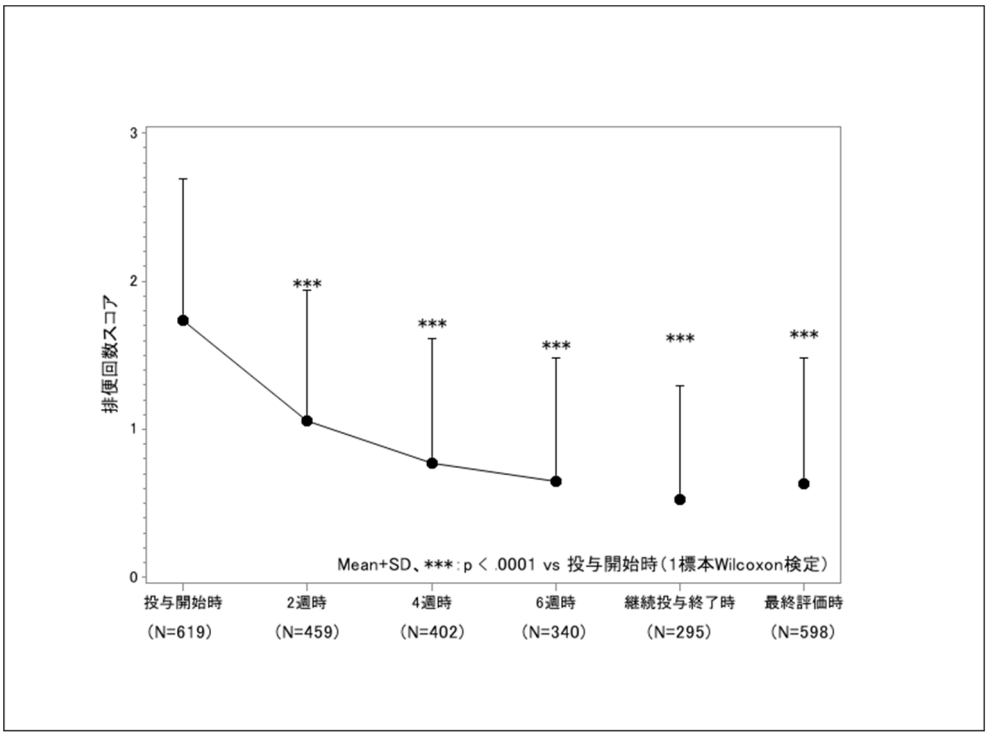


図 1.5-2　排便回数スコアの推移図（有効性解析対象症例）

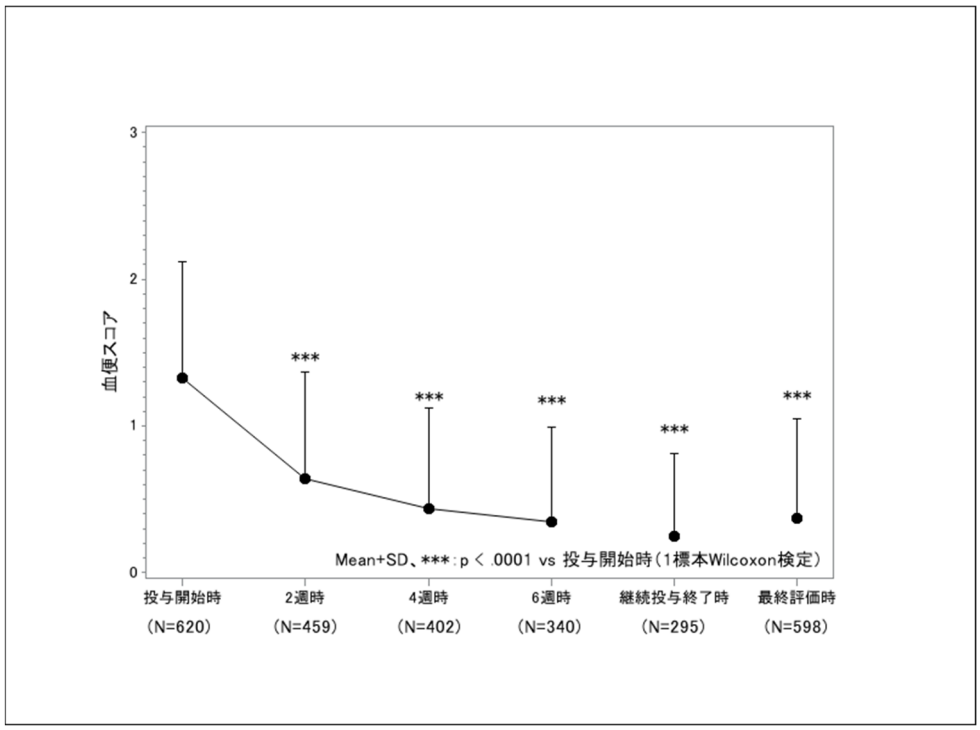


図 1.5-3　血便スコアの推移図（有効性解析対象症例）

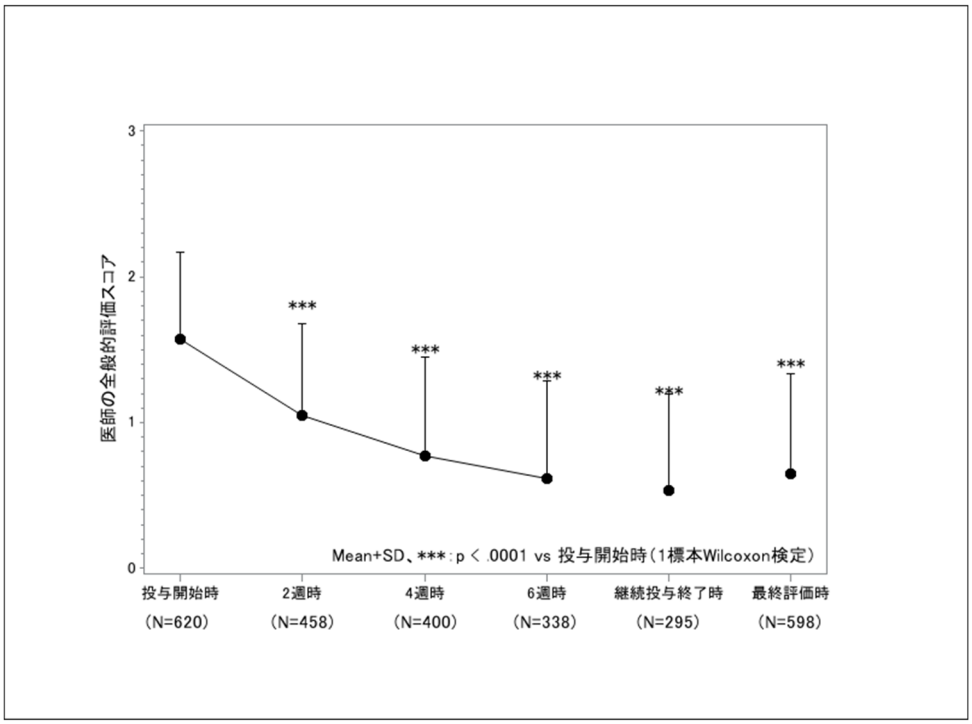


図 1.5-4　医師の全般的評価スコアの推移図（有効性解析対象症例）

（2）　部分的 Mayo score における寛解率及び改善率

「部分的 Mayo score が 2 点以下」かつ「すべてのサブスコアが 1 点以下」を満たした場合を「寛解」と定義した。また、「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」かつ「血便サブスコアが投与開始時と比較して 1 点以上の減少又は 1 以

下」を満たした場合を「改善」と定義し、評価時期ごとに評価した症例に占める寛解症例又は改善症例の割合から寛解率及び改善率を算出した。部分的 Mayo score における寛解率及び改善率をそれぞれ表 1.5-2 及び表 1.5-3 に示す。

部分的 Mayo score における寛解率は、投与開始時、2 週時、4 週時、6 週時、継続投与終了時及び最終評価時において、それぞれ、11.9%（74/620 例）、46.8%（215/459 例）、65.7%（264/402 例）、73.5%（250/340 例）、80.3%（237/295 例）及び 72.2%（432/598 例）であった。

部分的 Mayo score における改善率は、2 週時、4 週時、6 週時、継続投与終了時及び最終評価時において、それぞれ、60.3%（277/459 例）、67.7%（272/402 例）、73.5%（250/340 例）、74.9%（221/295 例）及び 69.7%（417/598 例）であった。

表 1.5-2　部分的 Mayo score における寛解率（有効性解析対象症例）

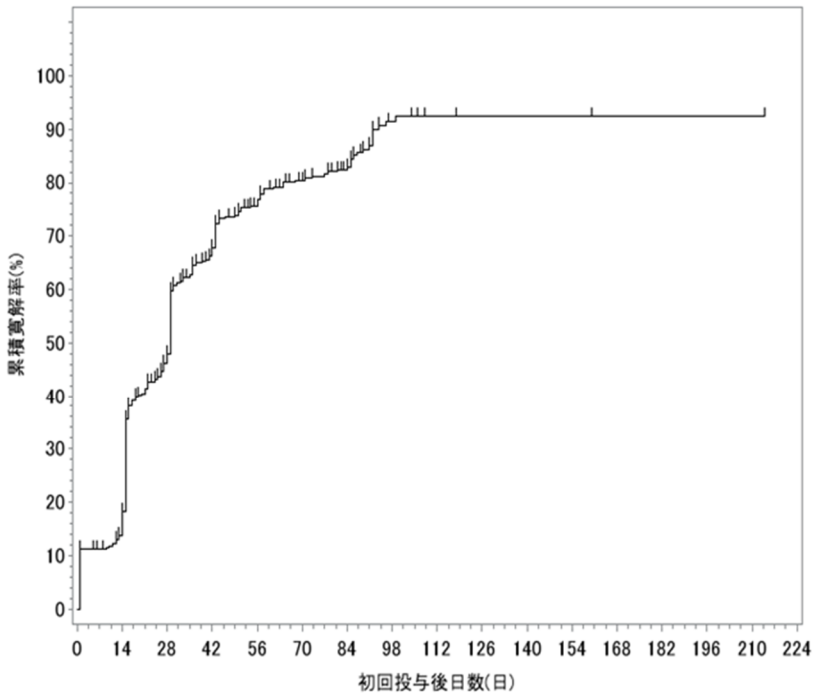
評価時期	症例数	寛解症例数	寛解率(%)	95%信頼区間
投与開始時	620	74	11.9	[9.6,14.7]
2週時	459	215	46.8	[42.3,51.4]
4週時	402	264	65.7	[60.9,70.1]
6週時	340	250	73.5	[68.6,77.9]
継続投与終了時	295	237	80.3	[75.4,84.5]
最終評価時	598	432	72.2	[68.5,75.7]

表 1.5-3　部分的 Mayo score における改善率（有効性解析対象症例）

評価時期	症例数	改善症例数	改善率(%)	95%信頼区間
投与開始時	620			
2週時	459	277	60.3	[55.8,64.7]
4週時	402	272	67.7	[62.9,72.0]
6週時	340	250	73.5	[68.6,77.9]
継続投与終了時	295	221	74.9	[69.7,79.5]
最終評価時	598	417	69.7	[65.9,73.3]

Kaplan-Meier 法を用いて推定した累積寛解率及び累積改善率をそれぞれ図 1.5-5 及び図 1.5-6 に示す。

Kaplan-Meier 法を用いて推定した寛解に至るまでの日数の中央値［両側 95%CI］は 29.0 日［27.0、29.0］であり、改善に至るまでの日数の中央値［両側 95%CI］は 26.0 日［21.0、29.0］であった。

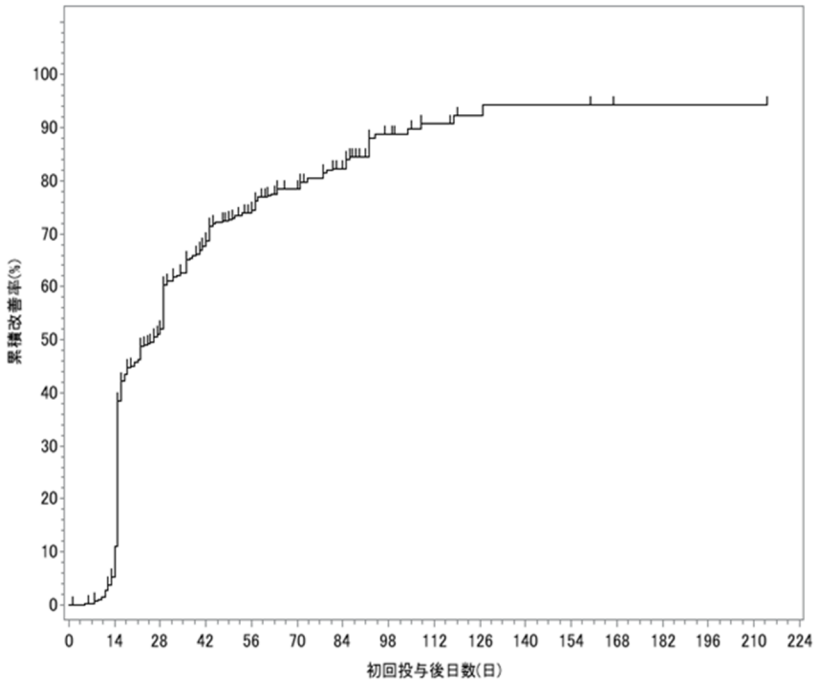


at risk数

時期（日）	0	14	28	42	56	70	84	98
全体	631	519	295	165	88	55	36	8

項目	分類	症例数	イベント数	打ち切り数	打ち切り割合(%)	四分位点推定		
						%	点推定値	95%信頼区間
全体		631	463	168	26.6	75	51.0	
						50	29.0	(27.0,29.0)
						25	15.0	

図 1.5-5　部分的 Mayo score における累積寛解率の推定（Kaplan-Meier 法）
（有効性解析対象症例）



at risk数

時期（日）	0	14	28	42	56	70	84	98
全体	631	570	269	156	96	59	43	14

項目	分類	症例数	イベント数	打ち切り数	打ち切り割合(%)	四分位点推定		
						%	点推定値	95%信頼区間
全体		631	460	171	27.1	75	57.0	
						50	26.0	(21.0,29.0)
						25	15.0	

図 1.5-6　部分的 Mayo score における累積改善率の推定（Kaplan-Meier 法）
（有効性解析対象症例）

(3)　内視鏡所見スコアの推移

内視鏡所見スコアを評価時期ごとに集計し、投与開始時からの変化量に関して、Wilcoxon の符号付順位和検定（1 標本 Wilcoxon 検定）を行った。検定の有意水準は、両側 5%とした。

内視鏡所見スコアの推移を表 1.5-4 に示す。

内視鏡所見スコアの変化量［Mean±SD］は、投与期間中及び投与終了時において、それぞれ、－0.5±1.0 及び－1.3±0.9 であり、いずれの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（投与期間中　p=0.0033、投与終了時　p＜0.0001）。

(4) カルプロテクチン、CRP 及びヘモグロビンの推移

カルプロテクチン、CRP 及びヘモグロビンを評価時期ごとに集計し、投与開始時からの変化量に関して、Wilcoxon の符号付順位和検定（1 標本 Wilcoxon 検定）を行った。検定の有意水準は、両側 5%とした。

カルプロテクチン、CRP 及びヘモグロビンの推移を表 1.5-5 に示す。

カルプロテクチンの変化量［Mean±SD］は、投与期間中及び投与終了時において、それぞれ、－366.2 μg/g 及び－4716.4±7206.2 μg/g であり、いずれの評価時期においても、投与開始時と比較し有意な変化は認められなかった。

CRP の変化量［Mean±SD］は、投与期間中及び投与終了時において、それぞれ、－0.54±1.65 mg/dL 及び－0.36±1.20 mg/dL であり、いずれの評価時期においても、投与開始時と比較し有意な低下が認められた（p＜0.0001）。

ヘモグロビンの変化量［Mean±SD］は、投与期間中及び投与終了時において、それぞれ、0.0±0.9 g/dL 及び－0.1±1.1 g/dL であり、投与開始時と比較し、投与期間中では有意な変化は認められなかったが、投与終了時では有意な低下が認められた（p＝0.0440）。

(5) QOL 評価：VAS を用いた「本日の健康状態」の数値の推移

QOL 評価として、「本日の健康状態」について VAS を用いて測定した結果を評価時期ごとに集計し、投与開始時からの変化量に関して 1 標本 t 検定を行った。検定の有意水準は、両側 5%とした。また、変化量の平均値と標準偏差をプロットした経時推移図を作成した。なお、経時推移図内には 1 標本 t 検定の p 値を表示した。

VAS の数値の推移を表 1.5-6 に、変化量の推移図を図 1.5-7 に示す。なお、一部評価時期の VAS の変化量の「Mean－SD」が 0 を下回ったため、推移図は「Mean＋SD」で示した。

VAS の数値の変化量［Mean±SD］は、2 週時、4 週時、6 週時及び継続投与終了時において、それぞれ、17.1±21.5、22.9±24.1、27.2±25.0 及び 30.5±26.6 であり、いずれの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）。

表 1.5-4　内視鏡所見スコアの推移（有効性解析対象症例）

		実測値								変化量								1標本
	評価時期	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Wilcoxon検定
内視鏡所見スコア	投与開始時	288	1 9	0 5	0	2 0	2 0	2 0	3									
	投与期間中	82	1 5	0 8	0	1 0	2 0	2 0	3	33	-0 5	1 0	-3	-1 0	-1 0	0 0	2	p = 0 0033
	投与終了時	70	1 0	1 0	0	0 0	1 0	2 0	3	50	-1 3	0 9	-3	-2 0	-2 0	-1 0	1	p < 0001

表 1.5-5　カルプロテクチン、CRP 及びヘモグロビンの推移（有効性解析対象症例）

		実測値								変化量								1標本
	評価時期	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	Wilcoxon検定
カルプロテクチン	投与開始時	23	2069 6	3201 9	69 8	317 0	1250 0	2550 0	15400 0									
[μg/g]	投与期間中	30	1149 9	1753 9	5 8	48 2	250 5	1580 0	6000 0	1	-366 2	-	-366 2	-366 2	-366 2	-366 2	-366 2	p = 1 0000
	投与終了時	15	1466 3	3430 2	6 2	51 2	141 0	405 0	12900 0	4	-4716 4	7206 2	-15330 5	-9214 7	-1732 3	-218 1	-70 3	p = 0 1250
CRP	投与開始時	367	0 69	1 50	0 00	0 05	0 13	0 60	11 03									
[mg/dL]	投与期間中	308	0 38	0 80	0 00	0 03	0 10	0 30	5 63	214	-0 54	1 65	-10 92	-0 50	-0 09	0 00	4 90	p < 0001
	投与終了時	233	0 33	0 91	0 00	0 03	0 08	0 26	7 42	174	-0 36	1 20	-7 05	-0 34	-0 05	0 00	4 53	p < 0001
ヘモグロビン	投与開始時	372	13 3	1 8	7 1	12 4	13 5	14 5	17 2									
[g/dL]	投与期間中	313	13 1	1 8	5 2	12 1	13 3	14 3	17 3	220	0 0	0 9	-3 6	-0 5	-0 1	0 4	3 7	p = 0 5745
	投与終了時	242	13 0	1 8	7 3	11 8	13 2	14 3	17 0	183	-0 1	1 1	-3 7	-0 6	-0 1	0 5	5 9	p = 0 0440

表 1.5-6　VAS を用いた「本日の健康状態」の数値の推移（有効性解析対象症例）

		実測値								変化量								変化量の平均値の	1標本t 検定
	評価時期	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	N	Mean	SD	Min	Q1	Median	Q3	Max	95%信頼区間	p 値
健康状態VAS	投与開始時	534	50 8	20 9	0	40 0	50 0	70 0	100										
	2週時	458	67 3	21 4	0	50 0	70 0	80 0	100	444	17 1	21 5	-80	0 0	15 0	30 0	90	[15 1, 19 1]	p < 0001
	4週時	380	74 0	21 0	9	60 0	80 0	90 0	100	366	22 9	24 1	-60	8 0	20 0	40 0	100	[20 4, 25 3]	p < 0001
	6週時	322	77 1	20 5	0	70 0	80 0	90 0	100	310	27 2	25 0	-35	10 0	25 0	40 0	100	[24 4, 30 0]	p < 0001
	継続投与終了時	233	80 1	18 8	7	70 0	85 0	95 0	100	224	30 5	26 6	-48	10 0	30 0	50 0	100	[27 0, 34 0]	p < 0001

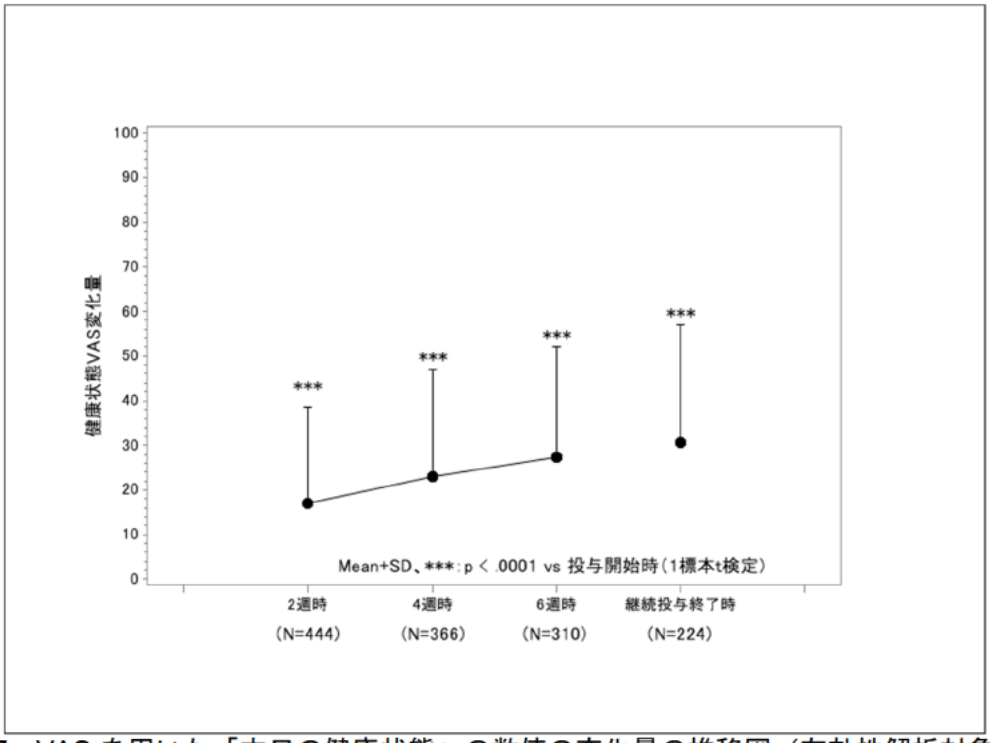


図 1.5-7　VAS を用いた「本日の健康状態」の数値の変化量の推移図（有効性解析対象症例）

1.5.1.2　特定の背景を有する患者等における結果

特定の背景を有する患者（小児（15 歳未満）、高齢者（65 歳以上）、妊婦、腎機能障害を有する患者、肝機能障害を有する患者）及び背景因子（病型、重症度、臨床経過のサブグループ）において部分的 Mayo score 及び各サブスコアの推移を検討した。

1.5.1.2.1　小児（15 歳未満）

小児（15 歳未満）3 例の部分的 Mayo score の最終評価時の変化量は、2、1 及び−2 であった。15 歳未満の症例数が少なく、特記すべき事項は確認できなかった。

1.5.1.2.2　高齢者（65 歳以上）［添付資料　2.5：付録表 14-14、付録図 14-4 参照］

高齢者（65 歳以上）の部分的 Mayo score の変化量［Mean±SD］は、2 週時、4 週時、6 週時、継続投与終了時及び最終評価時のいずれの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）。同様に、非高齢者（65 歳未満）の部分的 Mayo score の変化量［Mean±SD］も、2 週時、4 週時、6 週時、継続投与終了時及び最終評価時のいずれの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）。

1.5.1.2.3　妊婦

妊婦 2 例の部分的 Mayo score の最終評価時の変化量は、1 及び 0 であった。妊婦の症例数が少なく、特記すべき事項は確認できなかった。

1.5.1.2.4　腎機能障害を有する患者［添付資料　2.5：付録表 14-15、付録図 14-5 参照］

腎機能障害を有する患者の部分的 Mayo score の変化量［Mean±SD］は、2 週時、4 週時、6 週時、継続投与終了時及び最終評価時のいずれの評価時期においても、投与開始時と比較し有意な

改善は認められなかった。腎機能障害を有する患者数が 4 例と少なく、部分的 Mayo score の推移について、特記すべき事項は確認できなかった。一方、腎機能障害を有しない患者の部分的 Mayo score の変化量［Mean±SD］は、2 週時、4 週時、6 週時、継続投与終了時及び最終評価時のいずれの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）。

1.5.1.2.5　肝機能障害を有する患者［添付資料　2.5：付録表 14-16、付録図 14-6 参照］

肝機能障害を有する患者の部分的 Mayo score の変化量［Mean±SD］は、2 週時、4 週時、6 週時、継続投与終了時及び最終評価時のいずれの評価時期においても、投与開始時と比較し有意な改善は認められなかった。肝機能障害を有する患者数が 10 例と少なく、肝機能障害を有する患者の部分的 Mayo score の推移について、特記すべき事項は確認できなかった。一方、肝機能障害を有しない患者の部分的 Mayo score の変化量［Mean±SD］は、2 週時、4 週時、6 週時、継続投与終了時及び最終評価時のいずれの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）。

1.5.1.2.6　病型別［添付資料　2.5：表 10-22、図 10-8、付録表 14-17 参照］

病型のサブグループは、「全大腸炎型」、「左側大腸炎型」及び「直腸炎型」とした。

病型別の部分的 Mayo score の変化量［Mean±SD］は、2 週時、4 週時、6 週時、継続投与終了時及び最終評価時において、いずれの病型においても、すべての評価時点で投与開始時と比較し有意な改善が認められた（p＜0.0001）。

病型別の各サブスコアの変化量［Mean±SD］は、いずれの病型においても、すべての評価時点で投与開始時と比較し有意な改善が認められた（p＜0.0001）。

1.5.1.2.7　重症度別［添付資料　2.5：表 10-25、図 10-11 参照］

重症度のサブグループは、「軽症」及び「中等症」とした。

重症度別の部分的 Mayo score の変化量［Mean±SD］は、2 週時、4 週時、6 週時、継続投与終了時及び最終評価時において、いずれの重症度においても、すべての評価時点で投与開始時と比較し有意な改善が認められた（p＜0.0001）。

重症度別の各サブスコアの変化量［Mean±SD］は、いずれの重症度においても、すべての評価時点で投与開始時と比較し有意な改善が認められた（p＜0.0001）。

1.5.1.2.8　臨床経過別［添付資料　2.5：表 10-26、図 10-12 参照］

臨床経過のサブグループは、「初回発作」、「再燃」及び「慢性持続」とした。

臨床経過別の部分的 Mayo score の変化量［Mean±SD］は、2 週時、4 週時、6 週時、継続投与終了時及び最終評価時において、いずれの臨床経過においても、すべての評価時点で投与開始時と比較し有意な改善が認められた（p＜0.0001）。

臨床経過別の各サブスコアの変化量［Mean±SD］は、いずれの臨床経過においても、すべての評価時点で投与開始時と比較し有意な改善が認められた（p＜0.0001）。

1.5.1.3　有効性のまとめ

本剤の活動期潰瘍性大腸炎に対する有効性について、投与開始時に比べて投与 2 週時より部分的 Mayo score 及び各サブスコアの変化量の有意な改善が認められ、年齢（65 歳以上、65 歳未満）、病型別、重症度別、臨床経過別でも同様の結果であった。また、本剤の投与により内視鏡所見スコアの改善、CRP の低下、QOL の改善が認められ、本剤の有効性が確認された。

1.5.2　有効性に関する措置

再審査期間中に国内において、有効性の不足による製品の回収、販売の中止等の措置は実施しなかった。外国においても、有効性を理由とした措置は実施されなかった。

別紙様式 13

該当なし。

1.5.3　有効性に関する研究報告

再審査期間中に総合機構に報告した有効性に関する研究報告はなかった。

なお、再審査期間中に総合機構に報告した安全性に関する研究報告は 1 件であり別紙様式 14 に示した。

1.5.4　その他の有効性に関する事項［添付資料　2.5 参照］

再審査期間中に実施した特定使用成績調査において患者アンケートを用いて本剤の受容性を調査し、有効性解析対象症例のうち回答が得られた症例を解析対象として集計した。

1.5.4.1　潰瘍性大腸炎治療における注腸剤／坐剤の使用経験［添付資料　2.5：表 10-30 参照］

潰瘍性大腸炎治療における注腸剤／坐剤の使用経験についての回答は、「ある（使用期間：1 カ月以上）」46.1%（292/633 例）、「ある（使用期間：1 カ月未満）」12.5%（79/633 例）、「なし」29.1%（184/633 例）、「覚えていない」1.6%（10/633 例）であった。注腸剤／坐剤の使用経験が「ある」の場合の剤形（複数選択）は、「坐剤」69.0%（256/371 例）、「注腸剤」60.4%（224/371 例）、「覚えていない」1.3%（5/371 例）であった。

1.5.4.2　効果の実感［添付資料　2.5：表 10-31 参照］

効果の実感についての回答は、「実感あり（累積）」69.5%（440/633 例）、「実感なし」9.6%（61/633 例）であった。「実感あり」と回答した症例のうち、投与開始後 2 週目までに「実感あり」と回答した症例は 85.2%（375/440 例）であった。

1.5.4.3　指示された回数に対する使用状況［添付資料　2.5：表 10-32 参照］

指示された回数に対する使用状況についての回答は、評価時期を通して「ほぼ指示された回数通り使用ができている」68.8～75.9%、「時々忘れる」13.6～21.5%、「指示された回数の半分程度の使用ができている」8.2～10.4%、「ほとんど指示された回数通りの使用ができていない」0.3～2.5%であった。

1.5.4.4　使用時の姿勢と利便性［添付資料　2.5：表 10-33、表 10-34 参照］

使用時の姿勢についての回答は、評価時期を通して「立って使用している」78.1～81.1%、「しゃがんで、または、座って使用している」12.7～16.0%、「横になって使用している」4.1～4.9%、「その他」0.4～1.5%であった。また、最終評価時における各姿勢での利便性（5.0%以上）は、「立って使用している：どちらかというと簡単」40.9%（215/526 例）、「立って使用している：とても簡単」30.8%（162/526 例）、「しゃがんで、または、座って使用している：どちらかというと簡単」9.5%（50/526 例）、「しゃがんで、または、座って使用している：とても簡単」5.1%（27/526 例）であった。

利便性についての回答は、評価期間を通して「とても簡単／どちらかというと簡単」84.1～92.8%であった。また、最終評価時における利便性が「とても簡単／どちらかというと簡単」であった姿勢（5.0%以上）は、「立って使用している」71.7%（377/526 例）、「しゃがんで、または、座って使用している」14.6%（77/526 例）であった。

1.5.4.5　薬液の肛門からの漏れ［添付資料　2.5：表 10-35 参照］

薬液の肛門からの漏れについての回答は、評価時期を通して「全く無かった」58.5～68.2%、「ほとんど無かった」24.2～28.3%、「少しあった」7.0～12.3%、「頻繁にあった」0.4～1.9%であった。

1.5.4.6　アルミ製容器の操作性［添付資料　2.5：表 10-36 参照］

アルミ製容器の操作性についての回答は、評価時期を通して「とても簡単」31.1～40.1%、「どちらかというと簡単」49.4～52.5%、「どちらかというと難しい」8.8～13.0%、「とても難しい」1.5～3.5%であった。

1.5.4.7　使用方法の指導者について［添付資料　2.5：表 10-37 参照］

複数選択を可とした 2 週時に収集した使用方法の指導者についての回答は、「医師」51.9%、「看護師」20.8%、「薬剤師」58.9%、「その他」5.5%であった。

1.5.4.8　受容性のまとめ

患者アンケートの結果から、早期に本剤の効果を実感し、アドヒアランス・利便性が高い実態が得られた。使用においては、アルミ製容器の操作性は簡単であることや、投与後に薬液が漏れにくいとの回答が得られ、本剤の受容性が高いことが確認された。また、本剤の使用方法については半数以上の患者が薬剤師または医師から指導を受けていたことが確認できた。

1.5.5　有効性に関する検討事項及びその他の有効性に関する考察

再審査期間中に実施した特定使用成績調査において、国内第Ⅲ相臨床試験[13)]（以下、治験）では内視鏡所見スコアを用いて主要評価項目を設定していたが、本調査は使用実態下における調査であることから、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）を用いて有効性の評価を行った。

部分的 Mayo score 及び各サブスコアの変化量はいずれの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（$p < 0.0001$）。部分的 Mayo score における寛解率及び改善率は 6

週時においてそれぞれ 73.5%、73.5%であった。Kaplan-Meier 法を用いて推定した寛解及び改善に至るまでの日数の中央値は、それぞれ、29.0 日及び 26.0 日であった。

部分的 Mayo score 及び各サブスコアについて、「小児（15 歳未満）」、「高齢者（65 歳以上）」、「妊婦」、「腎機能障害を有する患者」、「肝機能障害を有する患者」、「病型別」、「重症度別」及び「臨床経過別」でサブグループ解析を実施した。

「高齢者（65 歳以上）」及び「非高齢者（65 歳未満）」の部分的 Mayo score 及び各サブスコアの変化量は、2 週時以降すべての評価時点で、投与開始時と比較し有意な改善が認められた（p＜0.0001）。

「小児（15 歳未満）」、「妊婦」、「腎機能障害を有する患者」及び「肝機能障害を有する患者」における部分的 Mayo score の推移は、いずれも症例数が少なく、特記すべき事項は確認できなかった。

病型別（全大腸炎型、左側大腸炎型、直腸炎型）の部分的 Mayo score 及び各サブスコアの変化量は 2 週時以降すべての評価時点で、いずれの病型においても、投与開始時と比較し有意な改善が認められた（p＜0.0001）。

重症度別（軽症、中等症）の部分的 Mayo score 及び各サブスコアの変化量は、2 週時以降すべての評価時点で、いずれの重症度においても、投与開始時と比較し有意な改善が認められた（p＜0.0001）。

臨床経過別（初回発作、再燃、慢性持続）の部分的 Mayo score 及び各サブスコアの変化量は、2 週時以降すべての評価時点で、いずれの臨床経過においても、投与開始時と比較し有意な改善が認められた（p＜0.0001）。

内視鏡所見スコアは、本剤の投与開始時 288 例、投与期間中 82 例、投与終了時 70 例で収集され、その変化量は、投与期間中及び投与終了時において投与開始時と比較し有意な改善が認められた（投与期間中　p = 0.0033、投与終了時　p＜0.0001）。

便中カルプロテクチンは、腸管の炎症度を反映する非侵襲性のマーカーとして、2017 年 6 月に「潰瘍性大腸炎の病態把握の補助」の目的で保険が適応になった。診療報酬上、カルプロテクチンの測定は 3 月に 1 回を限度として算定でき、医学的な必要性から本検査を 3 月に 2 回以上行う場合（1 月に 1 回に限る。）にはその詳細な理由及び検査結果を診療録及び診療報酬明細書の摘要欄に記載することとなっている[14]。本調査においてカルプロテクチンの測定は、本剤の投与開始時 23 例、投与期間中 30 例、投与終了時 15 例で行われていたが、投与開始時及び投与終了時の両時期に測定が行われた症例は 4 例であり、投与終了時の変化量は症例毎のばらつきが大きく（-4716.4±7206.2　μg/g）本剤の有効性を評価するまでには至らなかった。本剤の有効性を評価できるだけの症例数が得られなかった背景として、本調査の開始時期がカルプロテクチン測定が保険適応になって間もないことと、診療報酬上の制限があることが影響したのではないかと推測される。

ヘモグロビンについて、治験時[13]では実薬投与群において投与開始時に比較して投与終了時にヘモグロビン値の有意な上昇が確認された。治験時は安全性評価項目の一つとして測定されていたが、潰瘍性大腸炎の症状の改善に伴い貧血の改善につながる可能性があるのではないかと考え、本調査においてはヘモグロビンを有効性評価項目に設定し確認を行った。その結果、本調査

では投与開始時及び投与終了時の両時期に測定が行われた 183 例において、ヘモグロビンの変化量は-0.1±1.1 g/dL と有意な低下が認められ（p＝0.0440）、上昇を確認することができなかった。なお、安全性においては有害事象として 2 例に「貧血」の報告があったがいずれも原疾患に起因する旨の記載があり「本剤との因果関係：関連なし」と判断されている。

QOL 評価として、VAS を用いて潰瘍性大腸炎による本日の健康状態について、想像できる最も良い状態を 100、想像できる最も悪い状態を 0 として、本日の状態について患者にアンケート用紙の目盛上のチェックを数値化し、その変化量を評価した。測定した VAS の数値の変化量は、いずれの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（p＜0.0001）、本剤の投与が潰瘍性大腸炎患者の QOL の向上に寄与することが確認できた。

再審査期間中に、国内及び外国において有効性に関する措置は実施されなかった。また、再審査期間中に総合機構に報告した有効性に関する研究報告はなかった。

その他の有効性に関する事項として、再審査期間中に実施した特定使用成績調査において患者アンケートを用いて本剤の受容性を調査した。

本剤は、国内初の注腸フォーム剤であり、使用方法を患者が理解して適切に使用されることが求められる。本剤の使用方法については半数以上の患者が薬剤師または医師から指導を受けていたことが確認できた。効果の実感については 69.5%が観察期間中に「実感あり」と回答し、そのうち、投与開始後 2 週目までに「実感あり」と回答した症例は 85.2%であった。この結果は特定使用成績調査における有効性の評価指標である部分的 Mayo score における改善率が 2 週時で 60.3%であったことから症状の改善との関連性が推測される。本剤の用法及び用量は、「通常 1 回 1 プッシュ 1 日 2 回直腸内噴射」であり、特定使用成績調査においては約 8 割の症例が本剤の投与期間を通じて承認された用法及び用量どおりに投与されていたが、約 2 割は本剤の投与期間中に一度以上承認された用法及び用量以外で投与されていた。いずれにしても医師から指示された投与回数に対する使用状況については、評価時期を通して「ほぼ指示された回数通り使用ができている」68.8～75.9%、「時々忘れる」13.6～21.5%であり、本剤のアドヒアランスが良好なことが確認できた。本剤の使用時の体勢として、片足を椅子や洋式トイレにのせ、上半身を少し前に倒しての使用方法が推奨されているが、本剤の使用時の姿勢と利便性を確認したところ、多くの症例において立位で使用され、その利便性に問題がないことが確認された。薬液の肛門からの漏れについては、評価時期を通して多くの症例が「全く無かった」又は「ほとんど無かった」と回答し、治験時[13)]と同様の傾向（「全くなかった」及び「少しあった」が 98.4%）が確認された。アルミ製容器の操作性については、評価時期を通して多くの症例が「とても簡単」又は「どちらかというと簡単」と回答し、治験時[13)]と同様の傾向であり（「とても簡単」「どちらかというと簡単」が 79.4%）、操作性に問題がないことが確認された。

以上より、再審査期間中に実施した有効性に関する検討事項についていずれも問題となる点はなく、新たな対応の必要はないと考える。

1.6　総合評価

1.6.1　用法及び用量、効能又は効果の変更の要否

用法及び用量「通常、成人には 1 回あたり 1 プッシュ（ブデソニドとして 2 mg）、1 日 2 回直腸内に噴射する」について、特定使用成績調査の結果より、安全性及び有効性に関する懸念事項は認めなかった。

効能又は効果「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」について、特定使用成績調査の結果より、日常診療下での潰瘍性大腸炎に対する効果は承認時と同様であった。

再審査期間中に実施した特定使用成績調査、副作用・感染症自発報告、研究報告、措置報告等に関して総合的に検討した結果、品質、安全性及び有効性に問題は認められなかった。

以上より、「用法及び用量」、「効能又は効果」の変更は不要と考える。

1.6.2　承認条件の見直しの要否

本剤の承認条件は、医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施することであった。

承認条件に基づき、本剤の販売開始日（2017 年 12 月 7 日）より 2018 年 6 月 6 日まで市販直後調査を実施した。市販直後調査実施報告書を 2018 年 7 月 23 日に総合機構に提出し、受領されている。

また、「日常診療の使用実態下でレクタブル®2mg 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・有効性及び受容性等の検討」を目的に、本剤販売開始後の 2018 年 2 月 1 日～2020 年 12 月 31 日において特定使用成績調査を実施した。調査実施計画書に従い目標症例数である 600 例に対して安全性解析対象症例 633 例を収集し、調査結果報告書を作成し、2022 年 7 月 20 日に第 7 回新医薬品に関する安全性定期報告書とともに総合機構に提出している。

再審査期間中に実施した特定使用成績調査、副作用・感染症自発報告、研究報告、海外における措置報告等に関して総合的に検討した結果、品質、安全性及び有効性に問題は認められなかった。

以上より承認条件としての「医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること」の削除が可能であると考える。

1.6.3　添付文書等記載事項の改訂の要否

1.4.8 及び 1.5.5 のとおり、再審査期間中に収集した全ての情報を検討した結果、「使用上の注意」等添付文書の改訂は不要と判断した。

1.6.4　医薬品リスク管理計画の変更、追加又は終了の要否

本剤は、重要な特定されたリスク及び重要な不足情報は、該当がない。1.4.8.1.2 のとおり、重要な潜在的リスクに関する項目は、いずれも通常のリスク最小化活動として添付文書に記載し注意喚起済みである。また、リスク評価に必要な情報収集を特定使用成績調査及び自発報告等で実施しており、再審査期間中に追加のリスク最小化活動を必要とするような情報はなかった。

以上より、本剤の安全性検討事項に対し、新たな医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の実施は不要と判断する。

追加の医薬品安全性監視活動として特定使用成績調査を実施し、安全性解析対象症例 633 例を収集した。本剤使用実態下での副作用の発現状況及び発現因子を把握したことから、目的を達成したと考え、本活動は終了している。

以上より、本剤の医薬品リスク管理計画において設定した追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動は、全て目的を達成したと判断し、終了する。

1.7　引用文献の一覧

1)　Hochhaus G., et al. : In : Möllmann HW, May B (eds) .Glucocorticoid Therapy in Chronic Inflammatory Bowel Disease-From Basic Principles to Rational Therapy, 1993 ; 61-79
2)　Zareie M., et al. : J Pharmacol Exp Ther., 1999 ; 289 : 1245-1249
3)　Fabia R, et al.:Aliment Pharmacol Ther.,1994;8:433-441
4)　広井純　他 : 日薬理誌,1985 ; 86 : 219-231
5)　EA ファーマ株式会社 : 社内資料（第 I 相試験結果）(2017 年 9 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.6.1)
6)　Jönsson G., et al. : Drug Metab Dispos, 1995 ; 23 : 137-142
7)　Lu C., et al. : Drug Metab Dispos., 2008 ; 36 : 1255-1260
8)　Ryrfeldt Å., et al. : Eur J Respir Dis., 1982 ; 122 (Suppl) : 86-95
9)　Brunner M, et al.:Aliment Pharmacol Ther., 2005; 22: 463-470
10) Seidegård J. : Clin Pharmacol Ther., 2000 ; 68 : 13-17
11) Raaska K., et al. : Clin Pharmacol Ther., 2002 ; 72 : 362-369
12) Naganuma M, et al. : J Crohns Colitis, 2016;10:828-836
13) EA ファーマ株式会社 ：社内資料（第Ⅲ相試験結果）(2017 年 9 月 27 日承認、申請資料概要 2.7.6.6)
14) 平成 29 年 5 月 31 日付「保医発 0531 第 3 号」厚生労働省保険局医療課長通知