



潰瘍性大腸炎の患者（重症を除く）を対象とした マルチマトリックス型メサラジンの 特定使用成績調査

持田製薬株式会社 信頼性保証本部 安全管理室

河田裕治／杉浦仁美／櫛谷千奈津／浅川佳代子

Specified Drug Use Results Survey of Multi Matrix System Mesalazine in Patients with Ulcerative Colitis (except for severe cases)

Yuji KAWADA / Hitomi SUGIURA / Chinatsu KUSHIYA / Kayoko ASAKAWA

Pharmacovigilance Department, Mochida Pharmaceutical Co., Ltd.

● 要旨

背景：メサラジンのマルチマトリックス製剤であるリアルダ[®]錠は潰瘍性大腸炎（重症を除く）を適用として、2016年9月に承認された。潰瘍性大腸炎（重症を除く）患者に対する臨床実態下での本剤の長期使用時の安全性と有効性を評価するため、特定使用成績調査を実施した。

方法：本調査は潰瘍性大腸炎（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を対象とし、中央登録方式で実施した。観察期間は、本剤の投与開始日から52週時までとした。

結果：安全性解析対象症例1682例中111例（6.60％）に副作用が認められ、主な副作用は、潰瘍性大腸炎（の悪化）、発熱、下痢であった。重篤な副作用は13例に認められたが、死亡に至った症例はなかった。本調査において、本剤を8週間を超えて4,800 mg/日を投与される患者の安全性について確認したが、8週を超えて本剤を継続したことによる副作用発現の増加、発現傾向の変化は認められなかった。RMPに基づく安全性検討事項を評価した結果国内臨床試験の発現状況を上回るリスクは示唆されず、新たな懸念は認められなかった。

有効性解析対象症例1667例を対象とした、最終評価時の全般的有効性は有効80.38％（1340/1667例）であった。国内臨床試験の選択基準に合致する症例での投与開始時から8週時のUC-DAIスコアの変化量は -3.5 ± 2.99 （22例）であった。国内臨床試験でのUC-DAIスコア変化量は投与8週時で -2.7 ± 2.37 （127例）であったことから、本調査におけるUC-DAI変化量は、本剤の国内臨床試験成績を下回る結果ではないと判断した。

結論：本調査において、国内臨床試験結果と比べ安全性及び有効性に関して懸念となる事項は認められなかった。

Key words：潰瘍性大腸炎，メサラジン，特定使用成績調査

1 はじめに

潰瘍性大腸炎は、「主として粘膜を侵し、しばしば、びらんや潰瘍を形成する大腸の原因不明のびまん性非特異性炎症」と定義される慢性難治性炎症性

腸疾患で、厚生労働省の特定疾患に指定されている¹⁾。代表的な臨床症状は、持続性または反復性の血便もしくは粘血便で、しばしば、下痢、腹痛、発熱を伴うが、罹患部位、罹患範囲及び炎症の程度によって、多彩な臨床症状を呈する²⁾。

潰瘍性大腸炎の内科治療のうち、5-アミノサリチル酸（化学名、一般名はメサラジン）製剤は、直腸炎型の患者や軽症から中等症の左側大腸炎型・全大腸炎型の患者の寛解導入療法及び寛解維持療法の基本的治療薬とされており、潰瘍性大腸炎の活動期及び寛解期を通じて長期に渡り使用されている³⁾。

メサラジンは病変部位である大腸粘膜で作用して炎症を抑制すると考えられており、その治療効果は大腸粘膜中濃度と相関すると報告されている⁴⁾。メサラジンはそのまま経口投与すると速やかに上部消化管で吸収されるため⁵⁾、上部消化管でのメサラジンの吸収を抑制し大腸に効率的にメサラジンを送達するよう工夫した経口剤が開発されている。

マルチマトリックス型（MMX）メサラジン（国内販売名：リアルダ[®]錠 1200 mg、以下「本剤」）は、Cosmo Pharmaceutical 社（アイルランド）が開発したメサラジンの経口 DDS（Drug Delivery System）製剤である。本剤はメサラジンを親水性基剤及び親油性基剤からなるマトリックス中に分散させた素錠部に pH 応答性の高分子フィルムによるコーティングを施している。そのため、胃内及び小腸付近でのメサラジンの放出が抑制され、本剤が大腸付近へ移行すると、高分子フィルムが溶解して素錠部が腸液にさらされ、親水性基剤及び親油性基剤が腸液の素錠部内部への浸透を抑制し、メサラジンが徐々に消化管中に放出される。すなわち、本剤はメサラジンを標的部位である大腸に送達するとともに、大腸全域に持続的に放出することが可能な放出制御製剤である。

本剤は、オランダで 2006 年 12 月に世界で初めて承認され、2022 年 2 月時点で、世界 33 カ国で軽症から中等症の潰瘍性大腸炎の寛解導入及び寛解維持の承認を取得している。

本邦では、2009 年 1 月より国内での開発が開始され、2016 年 9 月に「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」に対して承認を取得した⁶⁾⁷⁾。

今回、「潰瘍性大腸炎（重症を除く）」の患者を対象に、2017 年 1 月～2020 年 4 月にかけて実施した使用実態下における本剤の長期使用時の安全性及び有効性の検討を目的とした特定使用成績調査の結果を報告する。

2 対象と方法

1) 調査対象及び予定症例数

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を対象とし、中央登録方式により調査を行った。調査予定症例数は、長期使用時（52 週間を超える）の症例として 300 例〔安全性解析対象症例〕とし、安全性解析対象の 300 例到達のための登録予定症例数は 1500 例とした。

2) 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した。

3) 調査項目（安全性・有効性）

(1) 患者背景

入院・外来の別、身長、体重、アレルギー歴、喫煙歴、既往歴、併存症

(2) 潰瘍性大腸炎の病歴の詳細

発症時期、病型（初回発作型、再燃寛解型、慢性持続型、急性劇症型）、直近の活動期の病変範囲による分類（直腸炎型、左側大腸炎型、全大腸炎型、右側大腸炎型、区域性大腸炎型、不明）、直近の活動期の重症度（軽症、中等症、重症、不明）、再燃回数、現在の活動期の症状の発現時期〔投与開始時の病期分類が活動期の場合〕、寛解導入時期〔投与開始時の病期分類が寛解期の場合〕、現在の寛解導入時の治療法〔投与開始時の病期分類が寛解期の場合〕、正常時の排便回数

(3) 本剤の投与状況

使用目的、1 日投与量、1 日投与回数、投与期間（投与開始日）、処方変更理由、休薬期間（休薬開始日）、休薬理由、投与終了・中止状況（投与終了・中止日、投与終了・中止理由）、服薬遵守状況

(4) 潰瘍性大腸炎に対する前治療薬・前治療法

前治療薬（薬剤名、投与経路、1 日投与量、投与期間）、前治療法（療法名、治療期間）

(5) 併用薬

潰瘍性大腸炎に対する併用薬（薬剤名、投与経路、1 日投与量、投与期間）、潰瘍性大腸炎以外に対する併用薬（薬剤名、投与経路、使用理由）

(6) 併用療法

潰瘍性大腸炎に対する併用療法（療法名、治療期間）、潰瘍性大腸炎以外に対する併用療法（療法名、実施理由、治療期間）

表1 排便回数スコア

スコア	排便回数
0	正常
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

表2 血便スコア

スコア	血便
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

表3 内視鏡スコア

スコア	粘膜所見
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)

*: 症状の悪化が著しいために大腸内視鏡検査を実施できなかった場合には, スコアを3とする。

(7) 安全性調査項目

① 有害事象

有害事象名, 発現日, 重篤性, 転帰日または転帰確認日, 転帰, 本剤との因果関係, 因果関係なしと判断した理由

② 臨床検査値 (測定した場合)

有害事象に関連する臨床検査値

(8) 有効性調査項目

Ulcerative Colitis Disease Activity Index (以下, UC-DAI) の各スコア及び病期分類により潰瘍性大腸炎の状態を評価した。また, 本剤の全般的な有効性を評価した。なお, 最終評価時データには投与継続例の場合, 観察期間における最も遅い評価データを, 投与中止例の場合, 中止日翌日までのうち投与中止日に最も近い評価データを採用した。

① UC-DAI⁸⁾

UC-DAIは, 「排便回数」, 「血便」, 「粘膜所見」, 「医師による全般的評価」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る。

a) 排便回数及び血便 (排便回数スコア及び血便スコア)

排便及び血便の状態を以下の表1及び表2に基づき, スコア化して評価した。

b) 粘膜所見 (内視鏡スコア) [大腸内視鏡検査を実施した場合]

大腸内視鏡検査を実施した場合は, その所見を表3に基づき, スコア化して評価した。

表4 PGAスコア

スコア	医師による全般的評価
0	正常
1	軽症
2	中等症
3	重症

c) 医師による全般的評価 (PGAスコア)

大腸内視鏡検査を実施した場合は, 患者の臨床症状及び内視鏡所見から, 医師が全般的評価を判定し, 表4に基づき, スコア化して評価した。大腸内視鏡検査を実施していない場合は臨床症状で判定した。

d) UC-DAIスコア

排便回数, 血便, 内視鏡, PGAの各スコアの合計点とした。

② 病期分類

「活動期」または「寛解期」を判定した。大腸内視鏡検査を実施していない場合は臨床症状で判定した。

③ 全般的有効性

疾患コントロール状況を考慮し, 全般的な有効性 (有効・無効・判定不能) を評価した。

(9) 安全性検討事項

① 重要な特定されたりスク

「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

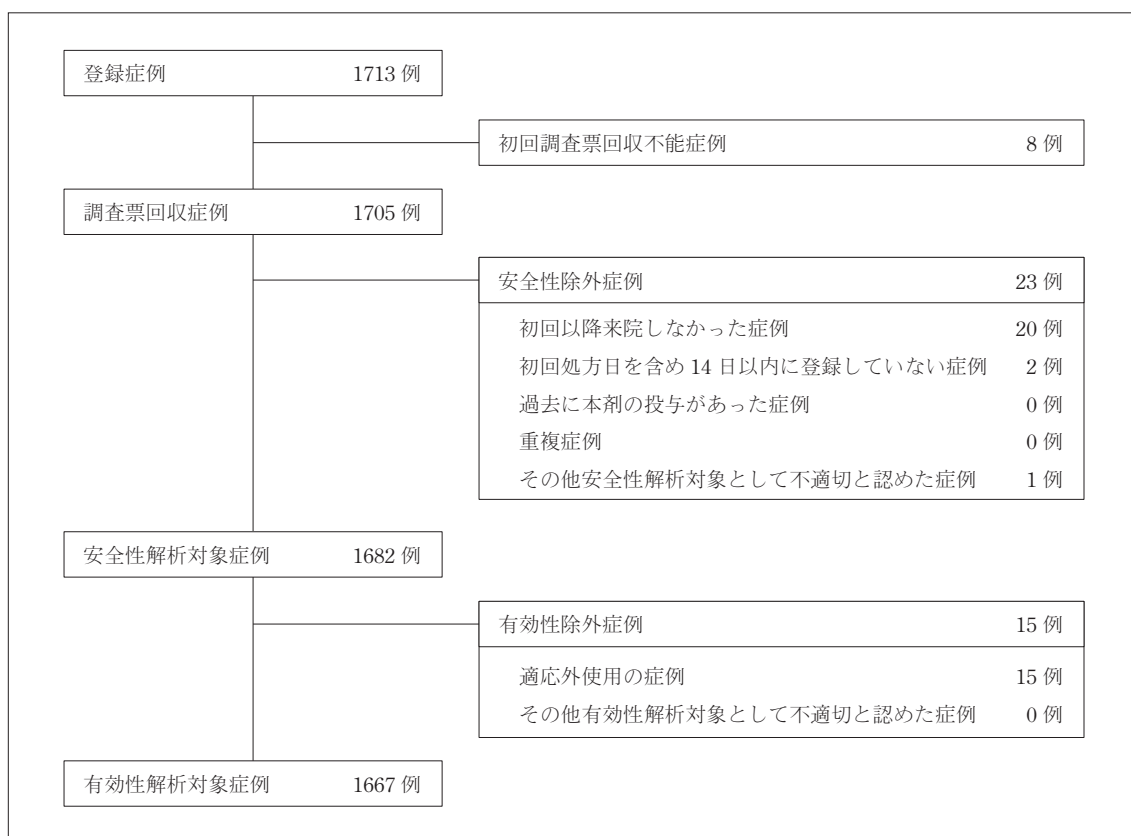


図 1 特定使用成績調査の症例構成図

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，器質性肺炎，胞隔炎，好酸球性肺炎等）」，「腭炎」について検討した。

② 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）」について検討した。

4) 評価方法

安全性については，安全性解析対象症例における副作用（因果関係が否定されない有害事象）の発現状況を主たる解析項目とした。副作用の種類は ICH 国際医薬用語集日本語版 MedDRA/J version (25.1) を用いて集計した。

有効性については全般的有効性，UC-DAI スコア，病気分類により評価した。全般的有効性については，投与 8 週時，52 週時または投与中止時に有効・無効・判定不能を評価した。UC-DAI スコアに基づく有効性については，臨床的寛解（血便スコアが 0，かつ排便回数スコアが 0）の割合，寛解（UC-DAI スコアが 2 以下，かつ血便スコアが 0）の割合，内視鏡的寛解（内視鏡スコアが 0）の割合，改善（UC-DAI スコアが投与開始時から 2 以上改善）

の割合，血便の非発現率及び各スコア（UC-DAI，排便回数，血便，内視鏡，PGA）を評価した。UC-DAI スコア変化量は，投与開始時と投与開始後のスコアがある症例を対象に算出した。病期分類については投与開始時の病期分類が活動期の場合は，病期分類が「活動期」から「寛解期」へ移行した症例の割合を，投与開始時の病期分類が寛解期の場合は，病期分類が「寛解期」から「活動期」へ移行した症例の割合を評価した。

解析方法については解析データの種類と性質に応じ，Fisher の正確検定， χ^2 検定，Cochran-Mantel-Haenszel 検定（対立仮説：相関統計量）を用いた。有意水準は全て 5% とした。

患者背景因子で「不明・未記載」の症例や有効性評価における「判定不能」の症例は検定の対象には含めなかった。

5) 省令の遵守

本調査は，「医薬品の製造販売後の調査及び試験の実施の基準に関する省令（平成 16 年 12 月 20 日厚生労働省令第 171 号）」に則り実施した。

3 結 果

1) 症例構成

本調査では、253施設から1713例が登録され、250施設から1705例の調査票が回収された。本調査の症例構成を図1に示す。

1705例のうち、初回以降来院がなかった20例、初回処方日を含め14日以内に登録されなかった2例、その他安全性解析対象として不適切と認められた症例（本剤が投与されていなかった）1例の計23例を除いた1682例を安全性解析対象症例とした。

また、安全性解析対象症例1682例のうち、適応外使用症例の15例を除いた1667例を有効性解析対象症例とした。

2) 安全性

(1) 副作用発現状況

本調査の副作用の発現状況を表5に示す。安全性解析対象症例1682例中111例（6.60%）の副作用が認められた。主な副作用（0.5%以上）は、潰瘍性大腸炎（の悪化）13例（0.77%）、発熱12例（0.71%）、下痢10例（0.59%）であった。

潰瘍性大腸炎（の悪化）13例のうち1例は重篤な副作用であり、12例は非重篤な副作用であった。重篤な1例については、投与250日後に発現し、本剤継続、アダリムマブ追加により軽快した。非重篤な潰瘍性大腸炎の転帰はいずれも軽快または回復であった。

重篤な副作用は安全性解析対象症例1682例中13例（0.77%）に認められた。その内訳は、間質性肺疾患2例（0.12%）、結核性腹膜炎、乳癌、結腸直腸腺腫、無顆粒球症、急性心不全、心嚢液貯留、潰瘍性大腸炎（の悪化）、大腸ポリープ、腹部症状、薬物性肝障害、流産（本剤服用患者のパートナーの流産）、発熱、薬物不耐性、クロストリジウム検査陽性各1例（0.06%）であった。

これらの副作用の転帰は、未回復1例（本剤服用患者のパートナーの流産）、不明・未記載2例（結核性腹膜炎、急性心不全）を除いて、回復または軽快であった。転帰が死亡の副作用は認められなかった。

(2) 「使用上の注意」から予測できない副作用の発現状況

「使用上の注意」から予測できない副作用は、安全性解析対象症例1682例中31例（1.84%）に認め

られた。その内訳は、胸痛3例（0.18%）、呼吸困難、便秘、関節痛各2例（0.12%）、毛包炎、胃腸炎、上咽頭炎、結核性腹膜炎、乳癌、結腸直腸腺腫、第6脳神経麻痺、大脳動脈狭窄、急性心不全、高血圧、咳嗽、腹部不快感、十二指腸潰瘍、大腸ポリープ、腸壁気腫症、腹部症状、接触皮膚炎、尿路結石、流産、異常感、白血球数増加、腓酵素増加、クロストリジウム検査陽性、ヘリコバクター検査陽性各1例（0.06%）であった。

「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、重篤な副作用は結核性腹膜炎、乳癌、結腸直腸腺腫、急性心不全、大腸ポリープ、腹部症状、流産、クロストリジウム検査陽性各1例（0.06%）であった。

転帰は、未回復2例（大脳動脈狭窄、流産）、不明・未記載4例（結核性腹膜炎、急性心不全、腸壁気腫症、白血球数増加）を除いて、回復もしくは軽快であった。

(3) 本剤投与継続・中止状況

安全性解析対象症例1682例の投与期間別の本剤投与継続状況及び本剤投与中止・終了理由を表6に示す。

安全性解析対象症例1682例のうち、全観察期間（52週）での本剤継続割合は、70.45%（1185/1682例）であった。投与開始後52週間以内に本剤の投与を終了または中止した症例は497例（29.55%）であった。投与開始後52週間以内に本剤の投与を終了または中止した理由の内訳は、患者の希望22.94%（114/497例）、効果なし15.90%（79/497例）、調査途中から来院せず14.08%（70/497例）、有害事象13.68%（68/497例）、効果あり9.46%（47/497例）、その他23.94%（119/497例、主な理由：転院のため等）であった。

(4) 1日4,800 mgを8週間を超えて投与した患者に関する情報

本剤の国内臨床試験において、1日4,800 mgを8週間を超えて投与した患者に関する情報が得られていなかったことから、本剤の添付文書「7. 用法及び用量に関連する注意」において、「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。」を記載し、注意喚起を行っている。そこで本調査において、8週間を超えて4,800 mg/日を投与される患者の安全性

表5 特定使用成績調査における副作用発現状況

	副作用の 発現状況	重篤な 副作用の 発現状況		副作用の 発現状況	重篤な 副作用の 発現状況
安全性解析対象症例数	1682				
副作用等の発現症例数	111	13			
副作用等の発現割合 (%)	6.60	0.77			
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例数 (発現割合 ; %)		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	4 (0.24)	1 (0.06)	肝胆道系障害	7 (0.42)	1 (0.06)
毛包炎	1 (0.06)	—	肝機能異常	4 (0.24)	—
胃腸炎	1 (0.06)	—	肝障害	2 (0.12)	—
上咽頭炎	1 (0.06)	—	薬物性肝障害	1 (0.06)	1 (0.06)
結核性腹膜炎	1 (0.06)	1 (0.06)	皮膚および皮下組織障害	12 (0.71)	—
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 (0.12)	2 (0.12)	ざ瘡	1 (0.06)	—
乳癌	1 (0.06)	1 (0.06)	脱毛症	1 (0.06)	—
結腸直腸腺腫	1 (0.06)	1 (0.06)	接触皮膚炎	1 (0.06)	—
血液およびリンパ系障害	2 (0.12)	1 (0.06)	薬疹	1 (0.06)	—
無顆粒球症	1 (0.06)	1 (0.06)	痒疹	1 (0.06)	—
貧血	1 (0.06)	—	そう痒症	3 (0.18)	—
免疫系障害	3 (0.18)	—	発疹	1 (0.06)	—
過敏症	3 (0.18)	—	そう痒性皮疹	1 (0.06)	—
神経系障害	6 (0.36)	—	蕁麻疹	1 (0.06)	—
浮動性めまい	1 (0.06)	—	中毒性皮疹	1 (0.06)	—
頭痛	3 (0.18)	—	筋骨格系および結合組織障害	6 (0.36)	—
第6脳神経麻痺	1 (0.06)	—	関節痛	3 (0.18)	—
大脳動脈狭窄	1 (0.06)	—	背部痛	1 (0.06)	—
心臓障害	2 (0.12)	2 (0.12)	筋肉痛	3 (0.18)	—
急性心不全	1 (0.06)	1 (0.06)	腎および尿路障害	2 (0.12)	—
心嚢液貯留	1 (0.06)	1 (0.06)	尿路結石	1 (0.06)	—
血管障害	1 (0.06)	—	腎機能障害	1 (0.06)	—
高血圧	1 (0.06)	—	妊娠、産褥および周産期の状態	1 (0.06)	1 (0.06)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	5 (0.30)	2 (0.12)	流産	1 (0.06)	1 (0.06)
咳嗽	1 (0.06)	—	一般・全身障害および投与部位の状態	19 (1.13)	2 (0.12)
呼吸困難	2 (0.12)	—	胸痛	3 (0.18)	—
間質性肺疾患	2 (0.12)	2 (0.12)	顔面浮腫	1 (0.06)	—
胃腸障害	41 (2.44)	3 (0.18)	異常感	1 (0.06)	—
腹部不快感	1 (0.06)	—	発熱	12 (0.71)	1 (0.06)
腹部膨満	4 (0.24)	—	薬物不耐性	2 (0.12)	1 (0.06)
腹痛	4 (0.24)	—	臨床検査	13 (0.77)	1 (0.06)
潰瘍性大腸炎	13 (0.77)	1 (0.06)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.06)	—
便秘	2 (0.12)	—	C-反応性蛋白増加	2 (0.12)	—
下痢	10 (0.59)	—	肝機能検査異常	2 (0.12)	—
十二指腸潰瘍	1 (0.06)	—	白血球数減少	2 (0.12)	—
鼓腸	1 (0.06)	—	白血球数増加	1 (0.06)	—
血便排泄	4 (0.24)	—	肝酵素上昇	2 (0.12)	—
悪心	3 (0.18)	—	酢酵素増加	1 (0.06)	—
嘔吐	2 (0.12)	—	クロストリジウム検査陽性	1 (0.06)	1 (0.06)
大腸ポリープ	1 (0.06)	1 (0.06)	ヘリコバクター検査陽性	1 (0.06)	—
腸壁気腫症	1 (0.06)	—	肝機能検査値上昇	1 (0.06)	—
腹部症状	1 (0.06)	1 (0.06)			

表6 本剤投与継続状況, 投与終了・中止理由

投与期間	継続症例数	継続割合 (%)	投与終了・中止症例数	投与終了・中止割合 (%)	投与終了・中止理由	投与終了・中止理由症例数	投与終了・中止理由構成比 (%)
総期間 (52週)	1185	70.45	497	29.55	効果あり 有害事象 効果なし 患者の希望 初回処方以降来院せず 調査途中から来院せず その他	47 68 79 114 0 70 119	9.46 13.68 15.90 22.94 0.00 14.08 23.94
～≦4週	1569	93.28	113	6.72	効果あり 有害事象 効果なし 患者の希望 初回処方以降来院せず 調査途中から来院せず その他	8 38 22 26 0 8 11	7.08 33.63 19.47 23.01 0.00 7.08 9.73
4週< ～ ≦8週	1468	87.28	101	6.00	効果あり 有害事象 効果なし 患者の希望 初回処方以降来院せず 調査途中から来院せず その他	11 17 17 30 0 9 17	10.89 16.83 16.83 29.70 0.00 8.91 16.83
8週< ～ ≦12週	1365	81.15	103	6.12	効果あり 有害事象 効果なし 患者の希望 初回処方以降来院せず 調査途中から来院せず その他	11 1 7 16 0 13 55	10.68 0.97 6.80 15.53 0.00 12.62 53.40
12週< ～ ≦24週	1273	75.68	92	5.47	効果あり 有害事象 効果なし 患者の希望 初回処方以降来院せず 調査途中から来院せず その他	14 6 20 22 0 14 16	15.22 6.52 21.74 23.91 0.00 15.22 17.39
24週< ～ ≦36週	1219	72.47	54	3.21	効果あり 有害事象 効果なし 患者の希望 初回処方以降来院せず 調査途中から来院せず その他	2 5 8 11 0 16 12	3.70 9.26 14.81 20.37 0.00 29.63 22.22
36週< ～ ≦52週	1185	70.45	34	2.02	効果あり 有害事象 効果なし 患者の希望 初回処方以降来院せず 調査途中から来院せず その他	1 1 5 9 0 10 8	2.94 2.94 14.71 26.47 0.00 29.41 23.53
52週<～	1185	70.45	0	0.00	効果あり 有害事象 効果なし 患者の希望 初回処方以降来院せず 調査途中から来院せず その他	0 0 0 0 0 0 0	— — — — — — —

悪心	1 (0.10)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.10)
嘔吐	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.10)
大腸ポリープ	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.10)
腸壁気腫症	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.10)
腹部症状	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.10)
肝胆道系障害	2 (0.20)	1 (0.11)	1 (0.12)	1 (0.13)	1 (0.14)	1 (0.15)	1 (0.16)	1 (0.17)	1 (0.18)	1 (0.19)	1 (0.20)	1 (0.21)	1 (0.22)	1 (0.23)	1 (0.24)	1 (0.25)	1 (0.26)	5 (0.51)
肝機能異常	1 (0.10)	1 (0.11)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.20)
肝障害	1 (0.10)	-	1 (0.12)	1 (0.13)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.20)
薬物性肝障害	-	-	1 (0.12)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.10)
皮膚および皮下組織障害	4 (0.40)	2 (0.22)	1 (0.12)	1 (0.13)	1 (0.14)	1 (0.15)	1 (0.16)	1 (0.17)	1 (0.18)	1 (0.19)	1 (0.20)	1 (0.21)	1 (0.22)	1 (0.23)	1 (0.24)	1 (0.25)	1 (0.26)	9 (0.91)
脱毛症	-	-	-	-	1 (0.14)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.10)
接触皮膚炎	-	1 (0.11)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.10)
薬疹	1 (0.10)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.10)
痒疹	-	-	-	1 (0.13)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.10)
そう痒症	-	1 (0.11)	1 (0.12)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.20)
発疹	1 (0.10)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.10)
そう痒性皮疹	1 (0.10)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.10)
蕁麻疹	1 (0.10)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.10)
筋骨格系および結合組織障害	-	2 (0.22)	-	-	1 (0.14)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	3 (0.30)
関節痛	-	1 (0.11)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.10)
筋肉痛	-	1 (0.11)	-	-	1 (0.14)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.20)
腎および尿路障害	-	2 (0.22)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.20)
尿路結石	-	1 (0.11)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.10)
腎機能障害	-	1 (0.11)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.10)
妊娠、産前および産後の状態	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.10)
流産	-	-	-	-	1 (0.13)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.10)
一般・全身障害および投与部位の状態	12 (1.21)	-	-	-	-	1 (0.15)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13 (1.32)
異常感	-	-	-	-	-	1 (0.15)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.10)
発熱	10 (1.01)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	10 (1.01)
薬物不耐性	2 (0.20)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.20)
臨床検査	3 (0.30)	1 (0.11)	-	-	1 (0.13)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	5 (0.51)
C-反応性蛋白増加	1 (0.10)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.10)
白血球数減少	-	1 (0.11)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.10)
肝酵素上昇	2 (0.20)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	2 (0.20)
尿酸素増加	1 (0.10)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.10)
クロストリジウム検査陽性	-	-	-	-	1 (0.13)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1 (0.10)

MedDRA/J version (25.1)

表8 患者背景因子別の副作用発現状況

	患者背景因子	症例数 (%)	副作用発現 症例数 (%)	両側 95%信頼区間	検定結果 ¹⁾	
					Fisher / χ^2	CMH
性別	解析対象症例数	1682 (100.00)	111 (6.60)	5.46 - 7.89	-	-
	男	913 (54.28)	62 (6.79)	5.25 - 8.62		
性別	女	769 (45.72)	49 (6.37)	4.75 - 8.34	p = 0.7679	-
	妊娠なし	748 (97.27)	49 (6.55)	4.89 - 8.57		
	妊娠あり	15 (1.95)	0 (0.00)	0.00 - 21.80		
	妊娠不明	6 (0.78)	0 (0.00)	0.00 - 45.93		
年齢(1)	～<15歳	6 (0.36)	2 (33.33)	4.33 - 77.72	p = 0.0040	p = 0.0678
	15歳 ≤ ～<20歳	65 (3.86)	7 (10.77)	4.44 - 20.94		
	20歳 ≤ ～<30歳	252 (14.98)	13 (5.16)	2.78 - 8.66		
	30歳 ≤ ～<40歳	328 (19.50)	13 (3.96)	2.13 - 6.68		
	40歳 ≤ ～<50歳	463 (27.53)	27 (5.83)	3.88 - 8.37		
	50歳 ≤ ～<60歳	292 (17.36)	20 (6.85)	4.23 - 10.38		
	60歳 ≤ ～<65歳	96 (5.71)	11 (11.46)	5.86 - 19.58		
	65歳 ≤ ～	180 (10.70)	18 (10.00)	6.04 - 15.34		
年齢(2)	～<15歳	6 (0.36)	2 (33.33)	4.33 - 77.72	p = 0.0544	-
	15歳 ≤ ～	1676 (99.64)	109 (6.50)	5.37 - 7.79		
年齢(3)	～<65歳	1502 (89.30)	93 (6.19)	5.03 - 7.53	p = 0.0570	-
	65歳 ≤ ～	180 (10.70)	18 (10.00)	6.04 - 15.34		
使用目的	潰瘍性大腸炎	1667 (99.11)	111 (6.66)	5.51 - 7.96	p = 0.6177	-
	その他	15 (0.89)	0 (0.00)	0.00 - 21.80		
受診区分	入院	88 (5.23)	11 (12.50)	6.41 - 21.27	p = 0.0423	-
	外来	1594 (94.77)	100 (6.27)	5.13 - 7.58		
アレルギー歴	なし	1436 (85.37)	87 (6.06)	4.88 - 7.42	p = 0.0681	-
	あり	171 (10.17)	17 (9.94)	5.90 - 15.44		
	過去にあり	75 (4.46)	7 (9.33)	3.84 - 18.29		
	不明・未記載	1132 (67.30)	68 (6.01)	4.69 - 7.55		
喫煙歴	なし	116 (6.90)	10 (8.62)	4.21 - 15.28	p = 0.3293	-
	過去にあり	209 (12.43)	17 (8.13)	4.81 - 12.70		
	不明・未記載	225 (13.38)	16 (7.11)	4.12 - 11.29		
	あり	1262 (75.03)	69 (5.47)	4.28 - 6.87		
既往歴	なし	267 (15.87)	28 (10.49)	7.08 - 14.80	p = 0.0036	-
	あり	153 (9.10)	14 (9.15)	5.09 - 14.88		
併存症	なし	1224 (72.77)	65 (5.31)	4.12 - 6.72	p = 0.0009	-
	あり	458 (27.23)	46 (10.04)	7.45 - 13.17		
併存症・肝機能障害	なし	1640 (97.50)	107 (6.52)	5.38 - 7.83	p = 0.3538	-
	あり	42 (2.50)	4 (9.52)	2.66 - 22.62		

併存症：腎機能障害	なし	1667 (99.11)	109 (6.54)	5.40 - 7.83	p = 0.2601	—
	あり	15 (0.89)	2 (13.33)	1.66 - 40.46		
罹病期間	～<1年	357 (21.22)	45 (12.61)	9.34 - 16.50	p = 0.0004	p = 0.0033
	1年 ≤ ～<5年	397 (23.60)	21 (5.29)	3.30 - 7.97		
	5年 ≤ ～<10年	346 (20.57)	17 (4.91)	2.89 - 7.75		
	10年 ≤ ～<15年	171 (10.17)	9 (5.26)	2.43 - 9.76		
	15年 ≤ ～<20年	107 (6.36)	6 (5.61)	2.09 - 11.81		
	20年 ≤ ～	123 (7.31)	7 (5.69)	2.32 - 11.37		
	不明・未記載	181 (10.76)	6 (3.31)	1.23 - 7.08		
病型	初回発作型	353 (20.99)	44 (12.46)	9.20 - 16.37	p < 0.0001	—
	再燃寛解型	1028 (61.12)	47 (4.57)	3.38 - 6.03		
	慢性維持型	301 (17.90)	20 (6.64)	4.11 - 10.08		
	急性劇症型	0 (0.00)	0 (—)	—		
本剤投与開始時の病期分類	活動期	1327 (78.89)	95 (7.16)	5.83 - 8.68	p = 0.0911	—
	寛解期	355 (21.11)	16 (4.51)	2.60 - 7.22		
現在の活動期の症状の 発現時期 (活動期のみ)	～<1年	1113 (83.87)	79 (7.10)	5.66 - 8.77	p = 0.5290	p = 0.6525
	1年 ≤ ～<5年	77 (5.80)	5 (6.49)	2.14 - 14.51		
	5年 ≤ ～<10年	3 (0.23)	0 (0.00)	0.00 - 70.76		
	10年 ≤ ～<15年	4 (0.30)	1 (25.00)	0.63 - 80.59		
	15年 ≤ ～<20年	0 (0.00)	0 (—)	—		
	20年 ≤ ～	0 (0.00)	0 (—)	—		
	不明・未記載	130 (9.80)	10 (7.69)	3.75 - 13.69		
寛解導入時期 (寛解期のみ)	～<1年	127 (35.77)	6 (4.72)	1.75 - 10.00	p = 0.8777	p = 0.7234
	1年 ≤ ～<5年	120 (33.80)	8 (6.67)	2.92 - 12.71		
	5年 ≤ ～<10年	17 (4.79)	0 (0.00)	0.00 - 19.51		
	10年 ≤ ～<15年	3 (0.85)	0 (0.00)	0.00 - 70.76		
	15年 ≤ ～<20年	1 (0.28)	0 (0.00)	0.00 - 97.50		
	20年 ≤ ～	1 (0.28)	0 (0.00)	0.00 - 97.50		
	不明・未記載	86 (24.23)	2 (2.33)	0.28 - 8.15		
直近の活動期の 病変範囲による分類	直腸炎型	369 (21.94)	18 (4.88)	2.92 - 7.60	p = 0.5649	—
	左側大腸炎型	602 (35.79)	40 (6.64)	4.79 - 8.94		
	全大腸炎型	653 (38.82)	50 (7.66)	5.74 - 9.97		
	右側大腸炎型	17 (1.01)	1 (5.88)	0.15 - 28.69		
	区域性大腸炎型	16 (0.95)	1 (6.25)	0.16 - 30.23		
	不明・未記載	25 (1.49)	1 (4.00)	0.10 - 20.35		

1) 有意差検定

Fisher : Fisher の正確検定, χ^2 : χ^2 検定, CMH : Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (相関統計量)
患者背景因子「不明・未記載」症例は検定の対象には含まなかった。

表8 患者背景因子別の副作用発現状況(つづき)

患者背景因子	症例数 (%)	副作用発現 症例数 (%)	両側 95%信頼区間	検定結果 ¹⁾	
				Fisher / χ^2	CMH
直近の活動期の重症度	軽症	763 (45.36)	44 (5.77)	4.22 - 7.66	p = 0.2147
	中等症	883 (52.50)	66 (7.47)	5.83 - 9.41	
	重症	16 (0.95)	0 (0.00)	0.00 - 20.59	
	不明・未記載	20 (1.19)	1 (5.00)	0.13 - 24.87	
再燃回数 (投与開始前2年間)	0回	561 (33.35)	51 (9.09)	6.84 - 11.78	p = 0.0141
	1回	387 (23.01)	17 (4.39)	2.58 - 6.94	
	2回	254 (15.10)	14 (5.51)	3.05 - 9.08	
	3回	106 (6.30)	4 (3.77)	1.04 - 9.38	
	4回	39 (2.32)	1 (2.56)	0.06 - 13.48	
	5回以上	32 (1.90)	0 (0.00)	0.00 - 10.89	
	不明・未記載	303 (18.01)	24 (7.92)	5.14 - 11.56	
	0回	2 (0.12)	1 (50.00)	1.26 - 98.74	
1回	926 (55.05)	61 (6.59)	5.08 - 8.38		
2回	433 (25.74)	29 (6.70)	4.53 - 9.48		
3回	133 (7.91)	8 (6.02)	2.63 - 11.51		
4回	30 (1.78)	0 (0.00)	0.00 - 11.57		
5回以上	28 (1.66)	2 (7.14)	0.88 - 23.50		
不明・未記載	130 (7.73)	10 (7.69)	3.75 - 13.69		
潰瘍性大腸炎に対する 前治療薬	なし	397 (23.60)	40 (10.08)	7.30 - 13.47	p = 0.0023
	あり	1239 (73.66)	68 (5.49)	4.29 - 6.91	
	不明・未記載	46 (2.73)	3 (6.52)	1.37 - 17.90	
併用薬	なし	605 (35.97)	47 (7.77)	5.76 - 10.20	p = 0.1529
	あり	1077 (64.03)	64 (5.94)	4.61 - 7.53	
潰瘍性大腸炎に対する 前治療法	なし	1586 (94.29)	104 (6.56)	5.39 - 7.89	p = 1.0000
	あり	4 (0.24)	0 (0.00)	0.00 - 60.24	
	不明・未記載	92 (5.47)	7 (7.61)	3.11 - 15.05	
併用療法	なし	1617 (96.14)	104 (6.43)	5.29 - 7.74	p = 0.1904
	あり	64 (3.80)	7 (10.94)	4.51 - 21.25	
	不明・未記載	1 (0.06)	0 (0.00)	0.00 - 97.50	

1) 有意差検定

Fisher : Fisher の正確検定, χ^2 : χ^2 検定, CMH : Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (相関統計量)
患者背景因子「不明・未記載」症例は検定の対象には含まなかった。

を調査した。

表7に示す通り、安全性解析対象の中で投与開始時が活動期の症例で本剤投与開始日から本剤投与終了日まで1日4,800 mgのみ投与された症例は988例であった。988例において、本剤投与開始から本剤投与8週以内に副作用が認められた症例は51例(5.16%)であった。本剤投与8週以内に認められた主な副作用は発熱10例、潰瘍性大腸炎(の悪化)及び下痢各7例であった。本剤投与8週以内に認められた重篤な副作用は乳癌、心嚢液貯留、間質性肺疾患、発熱、薬物不耐性各1例であった。

また投与開始時が活動期で本剤投与開始日から本剤投与終了日まで1日4,800 mgのみ投与された症例のうち8週を超えて本剤を継続した症例は835例であった。835例において投与8週超に19例(2.28%)の副作用が認められた。複数報告された副作用は潰瘍性大腸炎(の悪化)2例であった。重篤な副作用は結核性腹膜炎、結腸直腸腺腫、潰瘍性大腸炎(の悪化)、大腸ポリープ、腹部症状、薬物性肝障害、流産、クロストリジウム検査陽性各1例であった。

なお、8週間を超えて4,800 mg/日を投与した理由については、各調査担当医師に問い合わせの上、「寛解に至ったが、減量することにより再燃する恐れがあったため」、「寛解には至らなかったが、症状の改善傾向が認められたため」、「臨床的には寛解に至ったが、内視鏡的には寛解に至っていないため」等の理由であることを確認した。

(5) 安全性に影響を及ぼす患者背景因子

患者背景因子別の副作用発現状況を表8に示す。

有意差が認められた因子は、年齢(1)、受診区分、既往歴の有無、併存症の有無、潰瘍性大腸炎に対する前治療薬の有無、罹病期間、病型、再燃回数(投与開始前2年間)であった。

これらの患者背景因子において、発現した副作用の種類は他の集団と大きく異ならず、重篤な副作用の発現状況や転帰についても特記すべき事項はなかった。

(6) 安全性検討事項(重要な特定されたりスク、重要な潜在的リスク)

本剤は承認時に、医薬品リスク管理計画書(RMP)を策定し、海外及び国内臨床試験の発現状況を踏まえ重要な特定されたりスクを設定し、アレ

ルギーや病態の悪化との鑑別は困難であるものの本剤投与後に発熱、腹痛、下痢等の症状が認められることがあることから重要な潜在的リスクを設定した。そこで、本調査における安全性検討事項に関する副作用の発現状況等を検討した。

本調査の安全性検討事項に係る副作用の発現状況を表9に示す。

本調査において、「心膜炎、心筋炎、胸膜炎」及び「睪炎」に該当する副作用は認められなかった。

「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」、「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)」に関して、死亡に至った症例はなかった。

「メサラジンによる過敏症状(発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等)」について、以下に詳細を述べる。

「メサラジンによる過敏症状(発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等)」に該当する副作用は、安全性解析対象1682例中に32例(1.90%)に認められた。その内訳は、発熱12例、下痢10例、腹痛4例、過敏症3例、薬物不耐性2例、薬疹、痒疹、発疹、そう痒性皮疹、腹部症状、蕁麻疹各1例であった。このうち重篤な副作用は薬物不耐性、発熱、腹部症状各1例であり、死亡に至った症例はなかった。

32例において本剤の発現時投与量の分布を確認したところ、28例(87.50%)は発現時の投与量が4,800 mgであったが、本調査において本剤4,800 mgの投与患者の割合は82.94%(1395/1682例)であり、大きく異ならなかった。

32例37件の副作用のうち、33件は本剤投与後4週以内に発現し、3件は12週超24週以内に発現し、1件は24週超36週以内に発現した。

3) 有効性

本調査の有効性解析対象症例は、安全性解析対象症例から適応外使用症例の15例を除いた1667例とした(図1)。

本調査の有効性の結果を臨床試験成績と比較する場合、UC-DAIスコア、UC-DAIを構成する各スコア、臨床的寛解、寛解、内視鏡的寛解、改善については、MD090111U33試験(以下、活動期U33試験)⁹⁾と比較し、血便の非発現率については

表9 安全性検討事項に係る副作用の発現状況

安全性解析対象症例数	1682例	
	重篤	非重篤
安全性検討事項	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 (0.00)	1 (0.06)
肝機能障害，肝炎，黄疸 ²⁾	1 (0.06)	12 (0.71)
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 (0.06)	3 (0.18)
心膜炎，心筋炎，胸膜炎 ⁴⁾	0 (0.00)	0 (0.00)
間質性肺疾患 (間質性肺炎，器質性肺炎，胞隔炎，好酸球性肺炎等) ⁵⁾	2 (0.12)	0 (0.00)
膵炎 ⁶⁾	0 (0.00)	0 (0.00)
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 (0.18)	29 (1.72)

MedDRA/J version (25.1)

- 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
- 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
- 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
- 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
- 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：器質性肺炎
- 急性膵炎 (SMQ) の狭域に該当する事象および PT：高アミラーゼ血症，アミラーゼ増加
- 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，そう痒性皮膚

MD090111U32 試験 (以下，寛解期 U32 試験)¹⁰⁾ と比較した。

なお，活動期 U33 試験及び寛解期 U32 試験の概要は以下のとおりである。

【活動期 U33 試験】

・軽症～中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者を対象として，本剤 1日 4,800 mg，pH 依存型メサラジン放出調節剤 1日 3,600 mg を投与した二重盲検群間比較試験 (投与期間 8 週間)

・主な選択基準：UC-DAI スコアが 3 以上 8 以下で，かつ 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 (PGA) スコアが 2 以下をいずれも満たす患者

【寛解期 U32 試験】

・寛解期の潰瘍性大腸炎患者を対象として，本剤 1日 2,400 mg，時間依存型メサラジン放出調節剤

1日 2,250 mg を投与した二重盲検群間比較試験 (投与期間 48 週間)

・主な選択基準：UC-DAI スコアが 2 以下で，かつ血便スコアが 0 で定義される寛解期の患者

(1) 全般的有効性

有効性解析対象症例 1667 例の全般的有効性 (投与 8 週時 (Observed Cases, 以降 OC)，52 週時 (OC)，最終評価時) は，表 10 の通りであった。

投与 8 週時については，8 週以上投与された 1452 例を対象として集計し，投与 52 週時については 52 週以上投与された 1159 例を対象として集計した。

有効性解析対象症例 1667 例中，投与 8 週時では有効 88.84 % (1290/1452 例)，無効 7.16 % (104/1452 例)，判定不能 3.99 % (58/1452 例) であった。投与 52 週時では有効 91.29 % (1058/1159 例)，無効 5.26 % (61/1159 例)，判定不能 3.45 %

表 10 全般的有効性

	有効性解析対象 症例数 (%)	評価可能 症例数 (%)	全般的有効性		
			有効症例数 (%)	無効症例数 (%)	判定不能症例数 (%)
解析対象症例数	1667 (100.00)	1667 (100.00)			
投与 8 週時	1667 (100.00)	1452 (87.10)	1290 (88.84)	104 (7.16)	58 (3.99)
投与 52 週時	1400 (100.00)	1159 (82.79)	1058 (91.29)	61 (5.26)	40 (3.45)
最終評価時	1667 (100.00)	1667 (100.00)	1340 (80.38)	216 (12.96)	111 (6.66)

※ 8 週時, 52 週時の有効性解析対象症例は, それぞれ 8 週調査票, 52 週調査票が回収された有効性解析対象症例数である。

※ 全般的有効性の分母は評価可能症例数である。

表 11 UC-DAI スコア

評価対象集団	評価項目	評価時期	有効性 評価対象 症例数	評価可能 症例数	スコア				
					平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
全症例	UC-DAI	投与開始時	1667	641	6.4	2.55	0	7.0	12
		投与 8 週時	1495	100	3.6	2.90	0	3.0	11
		投与 52 週時	1185	182	2.6	2.76	0	2.0	11
活動期 U33 試験の 選択基準に 合致する集団	スコア	投与開始時	343	343	6.2	1.52	3	6.0	8
		投与 8 週時	294	22	2.6	2.59	0	2.0	8
		投与 52 週時	230	55	2.3	2.62	0	2.0	9
	排便回数 スコア	投与開始時	343	343	1.5	0.88	0	2.0	3
		投与 8 週時	294	256	0.4	0.69	0	0.0	3
		投与 52 週時	230	212	0.3	0.63	0	0.0	3
	血便 スコア	投与開始時	343	343	1.4	0.50	1	1.0	3
		投与 8 週時	294	257	0.3	0.52	0	0.0	2
		投与 52 週時	230	210	0.2	0.50	0	0.0	2
	内視鏡 スコア	投与開始時	343	343	1.7	0.53	1	2.0	3
		投与 8 週時	294	22	0.9	0.75	0	1.0	2
		投与 52 週時	230	55	0.8	0.76	0	1.0	2
	PGA スコア	投与開始時	343	343	1.5	0.51	0	2.0	2
		投与 8 週時	294	263	0.5	0.67	0	0.0	2
		投与 52 週時	230	216	0.4	0.65	0	0.0	2

(40/1159 例) であった。最終評価時では有効 80.38% (1340/1667 例), 無効 12.96% (216/1667 例), 判定不能 6.66% (111/1667 例) であった。

(2) UC-DAI スコア及び UC-DAI を構成する各スコア

有効性解析対象症例 1667 例について, UC-DAI スコア及び UC-DAI を構成する各スコアの結果を表 11 に示す。全症例での UC-DAI スコア (平均値 ± 標準偏差) は, 投与開始時 (641 例), 8 週時 (100 例), 投与 52 週時 (182 例) で, それぞれ 6.4 ± 2.55, 3.6 ± 2.90, 2.6 ± 2.76 であった。活動期 U33 試験の選択基準に合致する症例での UC-DAI スコアは, 投与開始時 (343 例), 8 週時 (22 例),

52 週時 (55 例) で, それぞれ 6.2 ± 1.52, 2.6 ± 2.59, 2.3 ± 2.62 であり, UC-DAI スコア変化量 (平均値 ± 標準偏差) は 8 週時 (22 例), 52 週時 (55 例) で, それぞれ -3.5 ± 2.99, -3.4 ± 2.83 であった (表 12)。

(3) 活動期 U33 試験で設定されたその他の有効性評価項目

活動期 U33 試験の副次エンドポイントであった臨床的寛解 (血便スコアが 0, かつ排便回数スコアが 0), 寛解 (UC-DAI スコアが 2 以下, かつ血便スコアが 0), 内視鏡的寛解 (内視鏡スコアが 0), 改善 (UC-DAI スコアが投与開始時から 2 以上改善) について有効性解析対象症例 1667 例のうち,

表 12 UC-DAI スコア変化量【活動期 U33 試験の選択基準に合致する症例】

評価時期	有効性 評価対象 症例数	評価可能 症例数	変化量				
			平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
投与開始時	343	140					
投与 8 週時	294	22	- 3.5	2.99	- 7	- 4.0	4
投与 52 週時	230	55	- 3.4	2.83	- 8	- 4.0	5

表 13 活動期 U33 試験で設定されたその他の有効性評価項目
【活動期 U33 試験の選択基準に合致する症例】

【臨床的寛解：血便スコアが 0, かつ排便回数スコアが 0】

評価時期	有効性評価対象 症例数	評価可能症例数	臨床的寛解症例数	臨床的寛解率 (%)
投与開始時	343	343		
投与 8 週時	294	255	156	61.18
投与 52 週時	230	209	142	67.94

【寛解：UC-DAI スコアが 2 以下, かつ血便スコアが 0】

評価時期	有効性評価対象 症例数	評価可能症例数	寛解症例数	寛解率 (%)
投与開始時	343	343		
投与 8 週時	294	22	13	59.09
投与 52 週時	230	55	34	61.82

【内視鏡的寛解：内視鏡スコアが 0】

評価時期	有効性評価対象 症例数	評価可能症例数	内視鏡的寛解 症例数	内視鏡的寛解率 (%)
投与開始時	343	343		
投与 8 週時	294	22	7	31.82
投与 52 週時	230	55	23	41.82

【改善：UC-DAI スコアが投与開始時から 2 以上改善】

評価時期	有効性評価対象 症例数	評価可能症例数	改善症例数	改善率 (%)
投与開始時	343	140		
投与 8 週時	294	22	16	72.73
投与 52 週時	230	55	41	74.55

活動期 U33 試験の選択基準に合致する症例での結果を表 13 に示す。

活動期 U33 試験の選択基準に合致する症例での臨床的寛解率は、8 週時で 61.18% (156/255 例) であった。なお、寛解、内視鏡的寛解、改善については内視鏡検査の実施に制限があることから、評価可能症例は限られていた。

(4) 寛解期 U32 試験で設定されたその他の有効性評価項目

寛解期 U32 試験の主要エンドポイントであった血便の非発現率 (投与開始時から最終評価時までの全ての評価において血便スコアが 0 であった割合) について有効性解析対象症例 1667 例のうち、寛解期 U32 試験の選択基準に合致する症例での結果を

表 14 寛解期 U32 試験で設定されたその他の有効性評価項目
【寛解期 U32 試験の選択基準に合致する症例】

評価時期	有効性 評価対象 症例数	評価可能 症例数	最終評価時において 血便スコアが 0		投与開始時から最終評価時までの 全ての評価において 血便スコアが 0 ¹⁾	
			血便の非発現 症例数	血便の非発現率 (%)	血便の非発現 症例数	血便の非発現率 (%)
最終評価時	46	44	40	90.91	38	86.36

1) 寛解期 U32 試験における血便の非発現の条件

表 14 に示す。

寛解期 U32 試験の選択基準に合致する症例 (44 例) の血便の非発現率は 86.36% (38/44 例) であった。なお、投与開始後の血便の有無に関わらず、最終評価時において血便スコアが 0 であった症例は 40 例 (90.91%) であった。

(5) 病期分類の移行率

有効性解析対象症例 1667 例のうち、投与開始時の病期分類の移行率 (活動期から寛解期へ移行、及び寛解期から活動期へ移行した症例) を確認した。

投与開始時に活動期と判定された症例のうち、投与開始後の病期分類の判定がある 1285 例のうち、786 例 (61.17%) が最終評価時に寛解期と判定された。投与開始時に寛解期と判定されていた症例のうち、投与開始後の病期分類の判定がある 342 例のうち、59 例 (17.25%) が最終評価時に活動期と判定された。

(6) 有効性に影響を及ぼす患者背景因子

患者背景因子別の全般的有効性を表 15 に示す。患者背景因子の各項目について、それぞれカテゴリ間で全般的有効性を比較した。

有意差が認められた患者背景因子は、直近の活動期の重症度であった。

直近の活動期の重症度が「軽症」の集団では、有効 83.99% (640/762 例)、無効 10.50% (80/762 例)、判定不能 5.51% (42/762 例) であった。「中等症」の集団では、有効 77.19% (680/881 例)、無効 15.21% (134/881 例)、判定不能 7.60% (67/881 例) であった。「重症」の集団では、有効 60.00% (3/5 例)、無効 20.00% (1/5 例)、判定不能 20.00% (1/5 例) であった。直近の活動期の重症度が重度であるほど、全般的有効性の有効率が低値であったが、中等症、軽症の集団では、70% 以上で有効

性が認められた。

4 考 察

「潰瘍性大腸炎 (重症を除く)」の患者を対象に本剤の使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性の検討を目的とした本調査では、初回処方以降来院がなかった症例、初回処方日を含め 14 日以内に登録していない症例及びその他安全性解析対象として不適切と認めた症例を安全性解析対象外として、適応外使用症例を有効性解析対象外として取り扱ったが、その他に登録に関する制限は行っておらず、日常診療下での使用実態が反映されているものと考えられた。

安全性解析対象症例 1682 例中 111 例 (6.60%) に副作用が認められた。主な副作用 (0.5% 以上) は、潰瘍性大腸炎 (の悪化) 13 例 (0.77%)、発熱 12 例 (0.71%)、下痢 10 例 (0.59%) であった。本調査における副作用発現割合は国内第Ⅲ相試験 (MD 090111U31 試験, 寛解期 U32 試験, 活動期 U33 試験併合) における副作用発現割合 23.89% (97/406 例) より低く、また主な副作用は国内第Ⅲ相試験においても認められた事象であった。

重篤な副作用は安全性解析対象症例 1682 例中 13 例 (0.77%) に認められた。転帰が死亡の副作用は認められなかった。複数例認められた重篤な副作用は間質性肺疾患 2 例であった。なお間質性肺疾患は国内第Ⅲ相試験でも認められた副作用であった。

「使用上の注意」から予測できない副作用は、1682 例中 31 例 (1.84%) に認められた。最も多く認められた事象は、胸痛 3 例 (0.18%) であり、また複数例発現した重篤な副作用はなかった。

安全性解析対象の中で、投与開始時が活動期の症例で本剤投与開始日から本剤投与終了日まで 1 日

表 15 患者背景別全般的有効性 (最終評価時)

患者背景因子	最終評価時							検定結果 ^{D)}	
	有効性解析対象 症例数 (%)	評価可能症例数 (%)	全般的有効性		判定不能症例数 (%)	Fisher / χ^2	CMH		
			有効症例数 (%)	無効症例数 (%)					
解析対象症例数	1667 (100.00)	1667 (100.00)	1340 (80.38)	216 (12.96)	111 (6.66)	—	—		
性別									
男	900 (53.99)	900 (100.00)	724 (80.44)	114 (12.67)	62 (6.89)	p=0.7687	—		
女	767 (46.01)	767 (100.00)	616 (80.31)	102 (13.30)	49 (6.39)				
	妊娠なし	746 (100.00)	601 (80.56)	101 (13.54)	44 (5.90)				
	妊娠あり	15 (1.96)	11 (73.33)	1 (6.67)	3 (20.00)				
	妊娠不明	6 (0.78)	6 (100.00)	4 (66.67)	0 (0.00)				
年齢①									p = 0.2758
～<15歳	6 (0.36)	6 (100.00)	4 (66.67)	0 (0.00)	2 (33.33)				
15歳～<20歳	64 (3.84)	64 (100.00)	48 (75.00)	11 (17.19)	5 (7.81)				
20歳～<30歳	247 (14.82)	247 (100.00)	203 (82.19)	30 (12.15)	14 (5.67)				
30歳～<40歳	323 (19.38)	323 (100.00)	263 (81.42)	35 (10.84)	25 (7.74)				
40歳～<50歳	461 (27.65)	461 (100.00)	378 (82.00)	60 (13.02)	23 (4.99)				
50歳～<60歳	290 (17.40)	290 (100.00)	232 (80.00)	36 (12.41)	22 (7.59)				
60歳～<65歳	96 (5.76)	96 (100.00)	73 (76.04)	18 (18.75)	5 (5.21)				
65歳～	180 (10.80)	180 (100.00)	139 (77.22)	26 (14.44)	15 (8.33)				
年齢②									
～<15歳	6 (0.36)	6 (100.00)	4 (66.67)	0 (0.00)	2 (33.33)	p = 1.0000	—		
15歳～	1661 (99.64)	1661 (100.00)	1336 (80.43)	216 (13.00)	109 (6.56)				
年齢③									
～<65歳	1487 (89.20)	1487 (100.00)	1201 (80.77)	190 (12.78)	96 (6.46)	p = 0.4747	—		
65歳～	180 (10.80)	180 (100.00)	139 (77.22)	26 (14.44)	15 (8.33)				
使用目的									
潰瘍性大腸炎	1667 (100.00)	1667 (100.00)	1340 (80.38)	216 (12.96)	111 (6.66)	—	—		
その他	0 (0.00)	0 (—)	0 (—)	0 (—)	0 (—)				
受診区分									
入院	80 (4.80)	80 (100.00)	61 (76.25)	13 (16.25)	6 (7.50)	p = 0.3870	—		
外来	1587 (95.20)	1587 (100.00)	1279 (80.59)	203 (12.79)	105 (6.62)				
アレルギー歴									
なし	1423 (85.36)	1423 (100.00)	1145 (80.46)	183 (12.86)	95 (6.68)	p = 0.7158	—		
あり	170 (10.20)	170 (100.00)	141 (82.94)	20 (11.76)	9 (5.29)				
不明・未記載	74 (4.44)	74 (100.00)	54 (72.97)	13 (17.57)	7 (9.46)				
喫煙歴									
なし	1122 (67.31)	1122 (100.00)	910 (81.11)	140 (12.48)	72 (6.42)	p = 0.9691	—		
あり	114 (6.84)	114 (100.00)	94 (82.46)	14 (12.28)	6 (5.26)				
過去にあり	208 (12.48)	208 (100.00)	165 (79.33)	24 (11.54)	19 (9.13)				
不明・未記載	223 (13.38)	223 (100.00)	171 (76.68)	38 (17.04)	14 (6.28)				

既往歴	なし	1250 (74.99)	1250 (100.00)	1016 (81.28)	164 (13.12)	70 (5.60)	p = 0.5349	-
	あり	265 (15.90)	265 (100.00)	210 (79.25)	29 (10.94)	26 (9.81)		
	不明・未記載	152 (9.12)	152 (100.00)	114 (75.00)	23 (15.13)	15 (9.87)		
併存症	なし	1210 (72.59)	1210 (100.00)	978 (80.83)	155 (12.81)	77 (6.36)	p = 0.7417	-
	あり	457 (27.41)	457 (100.00)	362 (79.21)	61 (13.35)	34 (7.44)		
併存症：肝機能障害	なし	1625 (97.48)	1625 (100.00)	1307 (80.43)	209 (12.86)	109 (6.71)	p = 0.4867	-
	あり	42 (2.52)	42 (100.00)	33 (78.57)	7 (16.67)	2 (4.76)		
併存症：腎機能障害	なし	1652 (99.10)	1652 (100.00)	1329 (80.45)	214 (12.95)	109 (6.60)	p = 0.6995	-
	あり	15 (0.90)	15 (100.00)	11 (73.33)	2 (13.33)	2 (13.33)		
罹病期間	～<1年	349 (20.94)	349 (100.00)	265 (75.93)	49 (14.04)	35 (10.03)	p = 0.4124	p = 0.7885
	1年 ≤ ～<5年	396 (23.76)	396 (100.00)	325 (82.07)	44 (11.11)	27 (6.82)		
	5年 ≤ ～<10年	346 (20.76)	346 (100.00)	285 (82.37)	45 (13.01)	16 (4.62)		
	10年 ≤ ～<15年	171 (10.26)	171 (100.00)	141 (82.46)	21 (12.28)	9 (5.26)		
	15年 ≤ ～<20年	106 (6.36)	106 (100.00)	89 (83.96)	11 (10.38)	6 (5.66)		
	20年 ≤ ～	122 (7.32)	122 (100.00)	91 (74.59)	21 (17.21)	10 (8.20)		
	不明・未記載	177 (10.62)	177 (100.00)	144 (81.36)	25 (14.12)	8 (4.52)		
	初回発作型	344 (20.64)	344 (100.00)	279 (81.10)	39 (11.34)	26 (7.56)	p = 0.0893	-
	再燃寛解型	1024 (61.43)	1024 (100.00)	832 (81.25)	127 (12.40)	65 (6.35)		
	慢性維持型	299 (17.94)	299 (100.00)	229 (76.59)	50 (16.72)	20 (6.69)		
急性劇症型	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)			
現在の活動期の 症状の発現時期 (活動期のみ)	～<1年	1099 (83.70)	1099 (100.00)	862 (78.43)	157 (14.29)	80 (7.28)	p = 0.7093	p = 0.3333
	1年 ≤ ～<5年	77 (5.86)	77 (100.00)	62 (80.52)	10 (12.99)	5 (6.49)		
	5年 ≤ ～<10年	3 (0.23)	3 (100.00)	3 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)		
	10年 ≤ ～<15年	4 (0.30)	4 (100.00)	4 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)		
	15年 ≤ ～<20年	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)		
	20年 ≤ ～	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)	0 (0.00)		
	不明・未記載	130 (9.90)	130 (100.00)	103 (79.23)	15 (11.54)	12 (9.23)		
	～<1年	127 (35.88)	127 (100.00)	111 (87.40)	10 (7.87)	6 (4.72)	p = 0.9154	p = 0.7668
	1年 ≤ ～<5年	120 (33.90)	120 (100.00)	104 (86.67)	14 (11.67)	2 (1.67)		
	5年 ≤ ～<10年	17 (4.80)	17 (100.00)	15 (88.24)	2 (11.76)	0 (0.00)		
10年 ≤ ～<15年	3 (0.85)	3 (100.00)	3 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)			
15年 ≤ ～<20年	1 (0.28)	1 (100.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)			
20年 ≤ ～	1 (0.28)	1 (100.00)	1 (100.00)	0 (0.00)	0 (0.00)			
不明・未記載	85 (24.01)	85 (100.00)	71 (83.53)	8 (9.41)	6 (7.06)			

1) 有意差検定

Fisher : Fisher の正確検定, χ^2 : χ^2 検定, CMH : Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (相関統計量)

患者背景因子「不明・未記載」症例および全般的有効性「判定不能」症例は検定の対象には含まなかった。

表 15 患者背景別全般的有効性 (最終評価時) (つづき)

患者背景因子	最終評価時							検定結果 ¹⁾	
	有効性解析対象 症例数 (%)	評価可能症例数 (%)	全般的有効性			判定不能症例数 (%)	Fisher / χ^2	CMH	
			有効症例数 (%)	無効症例数 (%)	判定不能症例数 (%)				
直近の活動期の 病変範囲による 分類	直腸炎型	369 (22.14)	369 (100.00)	312 (84.55)	39 (10.57)	18 (4.88)	p = 0.3118	-	
	左側大腸炎型	601 (36.05)	601 (100.00)	481 (80.03)	79 (13.14)	41 (6.82)			
	全大腸炎型	640 (38.39)	640 (100.00)	502 (78.44)	92 (14.38)	46 (7.19)			
	右側大腸炎型	17 (1.02)	17 (100.00)	12 (70.59)	1 (5.88)	4 (23.53)			
	区域性大腸炎型	16 (0.96)	16 (100.00)	15 (93.75)	1 (6.25)	0 (0.00)			
	不明・未記載	24 (1.44)	24 (100.00)	18 (75.00)	4 (16.67)	2 (8.33)			
	軽症	762 (45.71)	762 (100.00)	640 (83.99)	80 (10.50)	42 (5.51)			p = 0.0021
直近の活動期の 重症度	中等症	881 (52.85)	881 (100.00)	680 (77.19)	134 (15.21)	67 (7.60)	p = 0.0086	-	
	重症	5 (0.30)	5 (100.00)	3 (60.00)	1 (20.00)	1 (20.00)			
	不明・未記載	19 (1.14)	19 (100.00)	17 (89.47)	1 (5.26)	1 (5.26)			
	0回	551 (33.05)	551 (100.00)	460 (83.48)	61 (11.07)	30 (5.44)			p = 0.2626
	1回	385 (23.10)	385 (100.00)	306 (79.48)	59 (15.32)	20 (5.19)			
	2回	254 (15.24)	254 (100.00)	205 (80.71)	30 (11.81)	19 (7.48)			
	3回	106 (6.36)	106 (100.00)	84 (79.25)	17 (16.04)	5 (4.72)			
4回	39 (2.34)	39 (100.00)	29 (74.36)	8 (20.51)	2 (5.13)				
5回以上	32 (1.92)	32 (100.00)	24 (75.00)	4 (12.50)	4 (12.50)				
不明・未記載	300 (18.00)	300 (100.00)	232 (77.33)	37 (12.33)	31 (10.33)				
再燃回数 (投与開始前2年間)	0回	2 (0.12)	2 (100.00)	1 (50.00)	1 (50.00)	0 (0.00)	p = 0.1737	p = 0.1216	
	1回	919 (55.13)	919 (100.00)	754 (82.05)	107 (11.64)	58 (6.31)			
	2回	432 (25.91)	432 (100.00)	351 (81.25)	56 (12.96)	25 (5.79)			
	3回	131 (7.86)	131 (100.00)	95 (72.52)	24 (18.32)	12 (9.16)			
	4回	29 (1.74)	29 (100.00)	23 (79.31)	4 (13.79)	2 (6.90)			
	5回以上	28 (1.68)	28 (100.00)	24 (85.71)	4 (14.29)	0 (0.00)			
	不明・未記載	126 (7.56)	126 (100.00)	92 (73.02)	20 (15.87)	14 (11.11)			
正常時の排便回数	なし	390 (23.40)	390 (100.00)	312 (80.00)	48 (12.31)	30 (7.69)	p = 0.7937	-	
	あり	1233 (73.97)	1233 (100.00)	992 (80.45)	163 (13.22)	78 (6.33)			
	不明・未記載	44 (2.64)	44 (100.00)	36 (81.82)	5 (11.36)	3 (6.82)			
	併用薬	599 (35.93)	599 (100.00)	484 (80.80)	70 (11.69)	45 (7.51)			
前治療薬	あり	1068 (64.07)	1068 (100.00)	856 (80.15)	146 (13.67)	66 (6.18)	p = 0.3197	-	
	なし	599 (35.93)	599 (100.00)	484 (80.80)	70 (11.69)	45 (7.51)			
併用薬	あり	1068 (64.07)	1068 (100.00)	856 (80.15)	146 (13.67)	66 (6.18)	p = 0.3197	-	
	なし	599 (35.93)	599 (100.00)	484 (80.80)	70 (11.69)	45 (7.51)			

1) 有意差検定

Fisher : Fisher の正確検定, χ^2 : χ^2 検定, CMH : Cochran-Mantel-Haenszel 検定 (相関統計量)

患者背景因子「不明・未記載」症例および全般的有効性「判定不能」症例は検定の対象には含まなかった。

4,800 mgのみ投与された症例は988例であり、これらの症例において本剤投与開始から本剤投与8週以内に副作用が認められた症例は51例(5.16%)であった。投与開始時が活動期で本剤投与開始日から本剤投与終了日まで1日4,800 mgのみ投与された症例のうち8週を超えて本剤を継続した症例は835例であり、これらの症例において投与8週超に19例(2.28%)の副作用が認められた。また8週以内に認められた副作用と、8週を超えた際に認められた副作用の種類は大きく異ならなかった。

本調査において、本剤を8週間を超えて4,800 mg/日を投与される患者の安全性について確認したが、8週を超えて本剤を継続したことによる副作用発現の増加、発現傾向の変化は認められなかった。

患者背景因子別の副作用発現割合について有意差が認められた患者背景因子は、年齢(1)、受診区分、既往歴の有無、併存症の有無、潰瘍性大腸炎に対する前治療薬の有無、罹病期間、病型、再燃回数(投与開始前2年間)であった。主な副作用の種類や重篤性等について検討したが、各カテゴリ間の発現状況で問題となるような傾向は認められず、特筆すべきリスクはないと考えられた。

RMPに基づく安全性検討事項を評価した結果、本調査において、「心膜炎、筋炎、胸膜炎」及び「睪炎」に該当する副作用は認められず、「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」、「間質性肺炎(間質性肺炎、器質性肺炎、胞隔炎、好酸球性肺炎等)」に関して、死亡に至った症例はなかった。これらの安全性検討事項について国内臨床試験の発現状況を上回るリスクは示唆されず、新たな懸念は認められなかった。

「メサラジンによる過敏症状(発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等)」に該当する副作用は安全性解析対象症例1682例中32例(1.90%)に認められ、そのうち重篤な副作用は3例(薬物不耐性、発熱、腹部症状)であった。重篤な副作用はいずれも軽快または回復に至っており、死亡に至った症例はなかった。

32例について本剤の発現時投与量の分布を確認し、28例(87.50%)は発現時の投与量が4,800 mgであったが、本調査全体の投与量の分布も同程度で

あり、メサラジンによる過敏症状が認められた症例の発現時投与量は本調査における本剤投与状況の分布と大きく異なることが確認された。

32例37件の副作用のうち、33件は本剤投与後4週以内に発現した。発熱や下痢は、メサラジン不耐の症状として知られている事象である。メサラジン不耐については、「潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和4年度(令和5年3月31日)改訂版厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患政策研究事業『難治性炎症性腸管障害に関する調査研究』(久松班) 令和4年度分担研究報告書」¹¹⁾にて、「5-アミノサリチル酸製剤(5-Aminosalicylic acid: 5-ASA)を開始後早期に(多くは2週間以内)、急な発熱、腹痛や下痢など腹部症状の悪化、関節痛、頭痛などが認められたら、5-ASA製剤による症状の悪化(5-ASA不耐)を考慮し薬剤の中止を検討する。」が記載されている。また本剤の添付文書においては「メサラジンにより過敏症状(発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等)が発現することがあり、また、潰瘍性大腸炎が悪化することがあるため、異常が認められた場合には、減量又は投与を中止するなどの適切な処置を行うこと。」を記載し注意喚起している。本剤投与後にメサラジンによる過敏症状(発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等)が認められた32例について、大半が投与後4週以内に発現しており、すでに知られている5-ASA製剤の副作用の発現傾向と同様であった。また発現後の転帰も不明・未記載の1例を除き、軽快または回復であり、更なる注意喚起を要する情報はないと判断した。

以上、本調査において、本剤の安全性に関して使用実態下における副作用の発生状況、投与継続状況、長期投与時の安全性、安全性に影響を与えると考えられる要因、安全性検討事項の検討を実施し、临床上問題となる事項は認められなかった。

有効性解析対象症例1667例を対象とし、全般的有効性を評価した結果、投与8週時(OC)では有効88.84%(1290/1452例)、投与52週時(OC)では有効91.29%(1058/1159例)、最終評価時では有効80.38%(1340/1667例)であった。いずれの時点においても、全体の80%以上で本剤が有効であることが確認された。

本調査の有効性の結果のうち、UC-DAIスコア及び臨床的寛解率については活動期U33試験と比較

し、血便の非発現率については寛解期 U32 試験と比較した。

活動期 U33 試験の選択基準に合致する症例での投与開始時からの UC-DAI スコアの変化量(平均値±標準偏差)は、投与8週時(OC, 22例)で -3.5 ± 2.99 であった。なお活動期 U33 試験の投与8週時(OC, 127例)の UC-DAI スコア変化量は -2.7 ± 2.37 であった。UC-DAI スコアの算出には内視鏡検査の実施が必要であり、実臨床における内視鏡検査の頻度が限られているため、本調査における UC-DAI スコアの評価可能症例数に制限はあるものの本調査における UC-DAI 変化量は、本剤の国内臨床試験成績を下回る結果ではないと判断した。

臨床的寛解率は、活動期 U33 試験の選択基準に合致する症例では、8週時(OC)で61.18%(156/255例)であった。活動期 U33 試験の投与8週時(OC)の臨床的寛解率は40.44%(55/136例)であり、本調査における臨床的寛解率は本剤の国内臨床試験成績を下回る結果ではないと判断した。

血便の非発現率は、寛解期 U32 試験の選択基準に合致する症例44例のうち投与開始時から最終評価時までの全ての評価において血便スコアが0(寛解期 U32 試験において血便の非発現とした条件)であった症例は38例であり、血便の非発現率は86.36%(38/44例)であった。国内臨床試験(寛解期 U32 試験, 補完なし)での血便の非発現率は48週投与症例において84.85%(84/99例)であり、本調査における血便の非発現率は本剤の国内臨床試験成績を下回る結果ではないと判断した。

患者背景因子別の全般的有効性の比較において、直近の活動期の重症度に有意差が認められた。直近の活動期の重症度が「軽症」の集団での有効率は83.99%(640/762例)、「中等症」の集団での有効率は77.19%(680/881例)、「重症」の集団での有効率は60.00%(3/5例)であった。直近の活動期の重症度が重度であるほど、全般的有効性の有効率が低値であったが、中等症及び軽症の集団では、70%以上で有効性が認められた。「潰瘍性大腸炎・クローン病 診断基準・治療指針 令和4年度(令和5年3月31日)改訂版厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業『難治性炎症性腸管障害に関する調査研究』(久松班) 令和4年度分担研究報告書」¹¹⁾においてメサラジン製剤は軽症・中等症の

潰瘍性大腸炎患者に適用されることが推奨されており、本調査で得られた結果はこの治療指針と大きく異ならなかった。

以上、本剤の有効性に関し、有効性解析対象集団を対象とした全般的有効性の結果より全体の80%以上の患者において本剤の有効性が認められた。UC-DAI スコア変化量、臨床的寛解率及び血便の非発現率について国内臨床試験結果と比較し、本調査における有効性の結果は本剤の国内臨床試験成績を下回る結果ではないと判断した。有効性に影響を与えると考えられる患者背景因子について確認し、直近の活動期が軽度・中等度の患者において高い有効性が認められたが、この傾向はすでに知られているメサラジン製剤の特性と矛盾しない結果であった。

5 結 論

「潰瘍性大腸炎(重症を除く)」の患者を対象に本剤の使用実態下における長期使用時の安全性及び有効性の検討を目的として使用成績調査を実施した。安全性については、使用実態下における副作用の発生状況、投与継続状況、長期投与時の安全性、安全性に影響を与えると考えられる要因、安全性検討事項等において、臨床上問題となる事項は見出されなかった。有効性については、国内臨床試験の組み入れ基準に相当する集団において、国内臨床試験結果と同程度の有効性が認められた。また有効性に影響を与える患者背景因子において、有効性に関する新たな懸念は認められないと判断した。

以上、本調査において、国内臨床試験結果と比べ安全性及び有効性に関して懸念となる事項は認められなかった。

6 C O I

本調査及び論文作成は持田製薬株式会社が実施したものであり、河田裕治、杉浦仁美、櫛谷千奈津、浅川佳代子は持田製薬株式会社の社員である。

7 謝 辞

本調査にご協力を賜り、貴重なデータをご提供いただきました全国の調査担当医師の方々に厚く御礼申し上げます。

8 文 献

- 1) 藤井俊光, 渡辺 守. 炎症性腸疾患の疾患概念と変遷. 日本臨牀. 2012; 70(suppl 1); 5-9.
- 2) 井上拓也, 村野実之, 梅垣英次, 樋口和秀. 炎症性腸

- 疾患の臨床症状. 日本臨牀. 2012; **70** (suppl 1); 185-188.
- 3) 潰瘍性大腸炎治療指針. 平成26年度分担研究報告書別冊. 1-7.
 - 4) Frieri G, Giacomelli R, Pimpo M, et al. Mucosal 5-aminosalicylic acid concentration inversely correlates with severity of colonic inflammation in patients with ulcerative colitis. *Gut*. 2000; **47** (3): 410-414.
 - 5) Myers B, Evans DN, Rhodes J, et al. Metabolism and urinary excretion of 5-amino salicylic acid in healthy volunteers when given intravenously or released for absorption at different sites in the gastrointestinal tract. *Gut*. 1987; **28** (2): 196-200.
 - 6) 医薬品医療機器総合機構: リアルダ[®]錠 1200 mg 申請資料 概要. <https://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20161021001/index.html> (2023年7月5日閲覧).
 - 7) 医薬品医療機器総合機構: リアルダ[®]錠 1200 mg 審査報告書. https://www.pmda.go.jp/drugs/2016/P20161021001/790005000_22800AMX00689_A100_1.pdf (2023年7月5日閲覧).
 - 8) Sutherland LR, Martin F, Greer S, et al. 5-Aminosalicylic acid enema in the treatment of distal ulcerative colitis, proctosigmoiditis, and proctitis. *Gastroenterology*. 1987; **92** (6): 1894-1898.
 - 9) Ogata H, Aoyama N, Mizushima S, et al. Comparison of efficacy of multimatrix mesalazine 4.8 g/day once-daily with other high-dose mesalazine in active ulcerative colitis: a randomized, double-blind study. *Intest Res*. 2017; **15** (3): 368-379.
 - 10) Ogata H, Ohori A, Nishino H, et al. Comparison of efficacies of once-daily dose multimatrix mesalazine and multiple-dose mesalazine for the maintenance of remission in ulcerative colitis: a randomized, double-blind study. *Intest Res*. 2017; **15** (3): 358-367.
 - 11) 久松理一, 他. 令和4年度 (令和5年3月31日) 改訂版 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 難治性疾患政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」(久松班) 令和4年度分担研究報告書. <http://www.ibdjapan.org/pdf/doc15.pdf> (2023年7月5日閲覧).
-