

潰瘍性大腸炎治療剤

レクタブル[®]2mg 注腸フォーム14回

RECTABUL[®] 2mg rectal foam

特定使用成績調査 最終集計結果

調査期間：2018年2月～2020年12月



製造販売元

EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号



プロモーション提携

キッセイ薬品工業株式会社
松本市芳野19番48号

謹啓

時下ますますご清祥の段、お慶び申し上げます。

平素は弊社製品に格別のご高配を賜り、厚く御礼申し上げます。

さて、2017年9月に製造販売承認を受けた「レクタブル®2mg注腸フォーム14回（以下、本剤）」について、2018年2月より、日常診療の使用下における本剤の安全性、有効性および受容性等を検討する目的でGPSP省令に基づいて「特定使用成績調査」を実施してまいりました。

今般、再審査結果が公表されたことに伴い、再審査資料のうち「特定使用成績調査」の結果に関する概要について本資料にまとめましたのでご報告申し上げます。

本資料が日常のご診療の一助となれば幸甚に存じます。

今後とも本剤の適正使用に対するご協力を賜りますようお願い申し上げます。

また、本剤を使用された患者さんに有害事象が認められた場合は、速やかに弊社医薬情報担当者までご連絡いただきますようお願い申し上げます。

謹白

2025年6月

EAファーマ株式会社
キッセイ薬品工業株式会社

目次

1.	はじめに	3
2.	結果の要約	3
2.1	調査期間及び症例数	3
2.2	投与状況	3
2.3	安全性	3
2.4	有効性	3
2.5	受容性(患者アンケート結果)	4
3.	特定使用成績調査の概要	4
4.	症例構成	5
5.	患者背景(安全性及び有効性解析対象症例)	5
5.1	患者背景	5
5.2	潰瘍性大腸炎の治療状況	7
6.	本剤の投与状況(安全性解析対象症例)	7
6.1	投与期間	7
6.2	投与状況	8
6.3	投与終了理由	8
7.	安全性(安全性解析対象症例)	9
7.1	副作用・感染症の発現状況	9
7.2	重篤な有害事象及び副作用・感染症の発現状況	10
7.3	「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	11
7.4	背景因子別の副作用・感染症の発現状況	11
7.4.1	特定の背景を有する患者における副作用・感染症の発現状況	11
7.4.2	患者背景別の副作用・感染症の発現状況	11
7.5	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」及び「重要な不足情報」)に該当する副作用・感染症の発現状況	13
8.	有効性(有効性解析対象症例)	14
8.1	部分的Mayo score及び各サブスコアの推移	14
8.2	背景因子(年齢別、病型別、重症度別、臨床経過別のサブグループ)における部分的Mayo scoreの推移	16
8.2.1	年齢別(65歳未満、65歳以上)	16
8.2.2	病型別	16
8.2.3	重症度別	17
8.2.4	臨床経過別	17
8.3	部分的Mayo scoreにおける寛解率及び改善率	18
8.4	内視鏡所見スコアの推移	19
8.5	カルプロテクチン、CRP及びヘモグロビンの推移	20
8.6	Visual Analogue Scale (VAS)を用いた「本日の健康状態」の数値の推移	20
8.7	効果の実感(患者アンケート結果)	21
9.	受容性(患者アンケート結果)(有効性解析対象症例)	21
10.	まとめ	22

1. はじめに

本調査結果は、EAファーマ株式会社とキッセイ薬品工業株式会社が、2018年2月1日より実施したレクタブル®2mg注腸フォーム14回特定使用成績調査の最終集計結果である。

なお、2023年12月の再審査申請の際に当局に提出した再審査資料(資料概要及び添付資料:製造販売後調査等の報告書)を基に作成しているため、承認された用法及び用量※の範囲外で使用された症例の情報も含まれる。

※承認された用法及び用量:通常、成人には1回あたり1プッシュ(ブデソニドとして2mg)、1日2回直腸内に噴射する。

2. 結果の要約

2.1 調査期間及び症例数

- 2018年2月1日～2020年12月31日までに調査票を入手した645例を集計した。
安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例は633例であった。

2.2 投与状況

- 本剤の平均投与期間は 55.0 ± 25.5 日(平均値 $\pm$ SD)であった。
- 投与開始から投与終了時まで継続して承認された用法及び用量「1回1プッシュ(ブデソニドとして2mg)1日2回投与」にて投与された症例は79.6%(504/633例)であった。
- 本剤の投与終了理由は「病状の改善」が69.5%(315/453例)であった。

2.3 安全性

- 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。
- 重篤な副作用は「サイトメガロウイルス性腸炎」及び「感染性腸炎」であり、転帰はいずれも回復であった。
- 死亡例及び死亡に至った副作用等は認められなかった。
- 安全性検討事項に該当する「糖質コルチコイド関連事象」の発現割合は1.11%(7/633例)であり、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。

2.4 有効性

- 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。 $(p < 0.0001)$ 。
- 6週時における寛解率及び改善率はそれぞれ73.5%(250/340例)、73.5%(250/340例)であり、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、26.0日であった。

- 「本日の健康状態」について、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た。(p<0.0001)
- 効果の実感について、69.5%が「実感あり(累積)」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。

2.5 受容性(患者アンケート結果)

- 指示された回数に対する使用状況についての回答は、最終評価時において「ほぼ指示された回数通りの使用ができている」70.0%、「時々忘れる」17.8%であった。
- 使用時の姿勢についての回答は、最終評価時において「立って使用している」78.1%、「しゃがんで、または、座って使用している」16.0%、「横になって使用している」4.9%であった。
- 最終評価時において「立って使用している」と回答した患者における利便性は「とても簡単」39.4%、「どちらかというと簡単」52.3%、「どちらかというと難しい」6.1%、「とても難しい」2.2%であった。
- 薬液の肛門からの漏れについての回答は、最終評価時において「全く無かった」63.4%、「ほとんど無かった」25.9%であった。
- アルミ製容器の操作性についての回答は、最終評価時において「とても簡単」37.0%、「どちらかというと簡単」51.8%であった。

3. 特定使用成績調査の概要

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(本剤)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、受容性等を検討する
再審査期間	6年間(2017年9月～2023年9月)
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)
症例数	調査予定:600例
観察期間	本剤の投与期間 ※本剤の投与中は患者の病態を十分観察し、投与開始6週間を目安に本剤の必要性を検討すること。6週間を超えて本剤の投与を継続した場合は、最大12週間とする
登録期間	2018年2月1日～2020年4月30日
調査期間	2018年2月1日～2020年12月31日
調査項目	患者背景、本剤の投与状況、前治療薬剤の使用状況、併用薬剤の使用状況、有害事象 部分的Mayo score及びサブスコア、内視鏡所見スコア、カルプロテクチン、CRP、ヘモグロビン、Visual Analogue Scaleを用いた「本日の健康状態」 受容性(効果の実感、指示された回数に対する使用状況、使用時の姿勢と利便性、薬液の肛門からの漏れ、アルミ製容器の操作性、ほか)

4. 症例構成

症例構成を図1に示す。

2018年2月1日～2020年4月30日の期間に、204施設204診療科で655例が登録された。そのうち2例が登録基準逸脱であった。また、医療機関の都合により調査票の入手ができなかった8例を除いた645例の調査票を入手した。このうち、本剤未投与5例及び初回以降来院せず7例の合計12例を除く633例を安全性解析対象症例とした。有効性解析対象除外症例はなく、633例を有効性解析対象症例とした。

※安全性解析対象症例及び有効性解析対象症例には、承認された用法及び用量の範囲外で使用された症例の情報を含む。

登録症例数	655例	医療機関数	204施設
調査票入手症例数	645例	登録基準逸脱症例数	2例
		調査票未入手症例数	8例
安全性解析対象症例数	633例	安全性解析対象除外症例数	12例
		本剤未投与	5例
		初回以降来院せず	7例
有効性解析対象症例数	633例	有効性解析対象除外症例数	0例

図1 症例構成

5. 患者背景(安全性及び有効性解析対象症例)

5.1 患者背景

安全性及び有効性解析対象症例633例の患者背景を表1に示す。

- 性別は「男性」53.7% (340/633例)、「女性」46.3% (293/633例)であり、「妊娠」症例は0.7% (2/293例)であった。
- 平均年齢は45.6±15.6歳(平均値±SD)であった。年齢区分は「15歳未満」0.5% (3/633例)、「65歳以上」13.9% (88/633例)であった。
- 罹病期間は「1年未満」18.3% (116/633例)、「1年以上5年未満」29.9% (189/633例)、「5年以上10年未満」22.6% (143/633例)、「10年以上20年未満」21.2% (134/633例)、「20年以上」7.6% (48/633例)、「不明」0.5% (3/633例)であった。
- 病型は「全大腸炎型」38.7% (245/633例)、「左側大腸炎型」39.5% (250/633例)、「直腸炎型」21.8% (138/633例)であった。
- 重症度は「軽症」31.0% (196/633例)、「中等症」67.3% (426/633例)であった。
- 臨床経過は「初回発作」14.8% (94/633例)、「再燃」68.4% (433/633例)、「慢性持続」16.7% (106/633例)であった。

表1 患者背景

背景因子		安全性解析対象症例		有効性解析対象症例	
		症例数	構成比(%)	症例数	構成比(%)
解析対象症例数		633		633	
性別	男	340	53.7	340	53.7
	女	293	46.3	293	46.3
	妊娠の有無 ^{※1}	291	99.3	291	99.3
	妊娠無 妊娠中	2	0.7	2	0.7
年齢(歳)	対象症例数 平均値±SD	633 45.6±15.6		633 45.6±15.6	
年齢区分	15歳未満	3	0.5	3	0.5
	15歳以上65歳未満	542	85.6	542	85.6
	65歳以上	88	13.9	88	13.9
BMI (kg/m ²)	対象症例数 平均値±SD	509 22.45±3.74		509 22.45±3.74	
診療区分	外来	611	96.5	611	96.5
	入院	22	3.5	22	3.5
罹病期間	1年未満	116	18.3	116	18.3
	1年以上5年未満	189	29.9	189	29.9
	5年以上10年未満	143	22.6	143	22.6
	10年以上20年未満	134	21.2	134	21.2
	20年以上	48	7.6	48	7.6
	不明	3	0.5	3	0.5
病型	全大腸炎型	245	38.7	245	38.7
	左側大腸炎型	250	39.5	250	39.5
	直腸炎型	138	21.8	138	21.8
重症度	軽症	196	31.0	196	31.0
	中等症	426	67.3	426	67.3
	その他 ^{※2}	11	1.7	11	1.7
臨床経過	初回発作	94	14.8	94	14.8
	再燃	433	68.4	433	68.4
	慢性持続	106	16.7	106	16.7
合併症	無	422	66.7	422	66.7
	有	211	33.3	211	33.3
	腎機能障害	629	99.4	629	99.4
	無	4	0.6	4	0.6
	肝機能障害	623	98.4	623	98.4
	無	10	1.6	10	1.6
既往歴	無	516	81.5	516	81.5
	有	111	17.5	111	17.5
	不明	6	0.9	6	0.9
過敏性素因	無	561	88.6	561	88.6
	有	47	7.4	47	7.4
	不明	25	3.9	25	3.9
喫煙習慣 ^{※3}	無	569	89.9	569	89.9
	有	62	9.8	62	9.8
本剤投与前の他の潰瘍性大腸炎治療薬の使用有無	無	45	7.1	45	7.1
	有	588	92.9	588	92.9
他の潰瘍性大腸炎治療薬との併用状況	単独投与例	21	3.3	21	3.3
	潰瘍性大腸炎治療薬との併用例	612	96.7	612	96.7

※1: 構成比の分母は女性の症例数とした。 ※2: 重症度データが欠測の症例は、「その他」として集計した。

※3: 有無が不明の症例は集計に含めないこととした。

5.2 潰瘍性大腸炎の治療状況

本剤投与前と投与期間中に使用した主な潰瘍性大腸炎治療薬を表2に示す。

表2 本剤投与前と投与期間中に使用した主な潰瘍性大腸炎治療薬

潰瘍性大腸炎に対する薬物治療	投与前		投与期間中	
	症例数	構成比(%)	症例数	構成比(%)
解析対象症例数	633		633	
無	45	7.1	21	3.3
有	588	92.9	612	96.7
経口5-ASA製剤	554	87.5	579	91.5
JAK阻害剤	3	0.5	5	0.8
免疫調整剤	105	16.6	118	18.6
ステロイド製剤（経口）	64	10.1	79	12.5
整腸剤	241	38.1	246	38.9
生物学的製剤	48	7.6	58	9.2
ステロイド製剤（注射）	8	1.3	6	0.9
注腸剤/坐剤	140	22.1	82	13.0

6. 本剤の投与状況（安全性解析対象症例）

6.1 投与期間

投与期間を2週ごとに区切った際の症例の割合を図2に示す。

- 観察期間を最大12週間とした本剤の投与期間は55.0±25.5日（平均値±SD）であった。

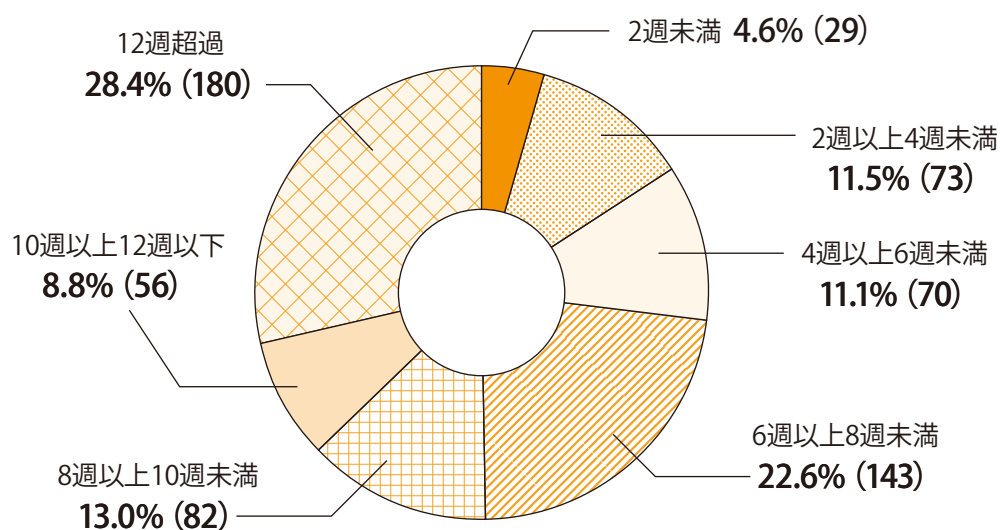


図2 投与期間

6.2 投与状況

本剤の投与状況の内訳を図3に示す。

- 投与開始から投与終了時まで継続して承認された用法及び用量「1回1プッシュ(ブデソニドとして2mg)を1日2回投与」にて投与された症例は79.6%(504/633例)であった。
- 観察期間中に一度でも承認された用法及び用量の範囲外で使用された症例は20.4%(129/633例)であった。
- 過量投与は認められなかった。

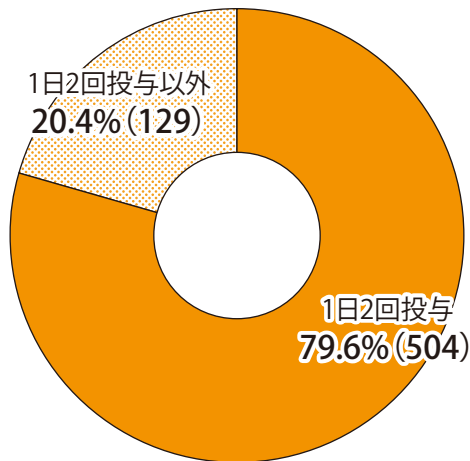


図3 本剤の投与状況

6.3 投与終了理由

投与終了理由の内訳を図4に示す。

- 観察期間中(最大12週間)に本剤の投与を終了した症例は71.6%(453/633例)であった。
- 本剤の主な投与終了理由は「病状の改善」が69.5%(315/453例)、「無効」が15.2%(69/453例)、「有害事象」が2.4%(11/453例)であった。

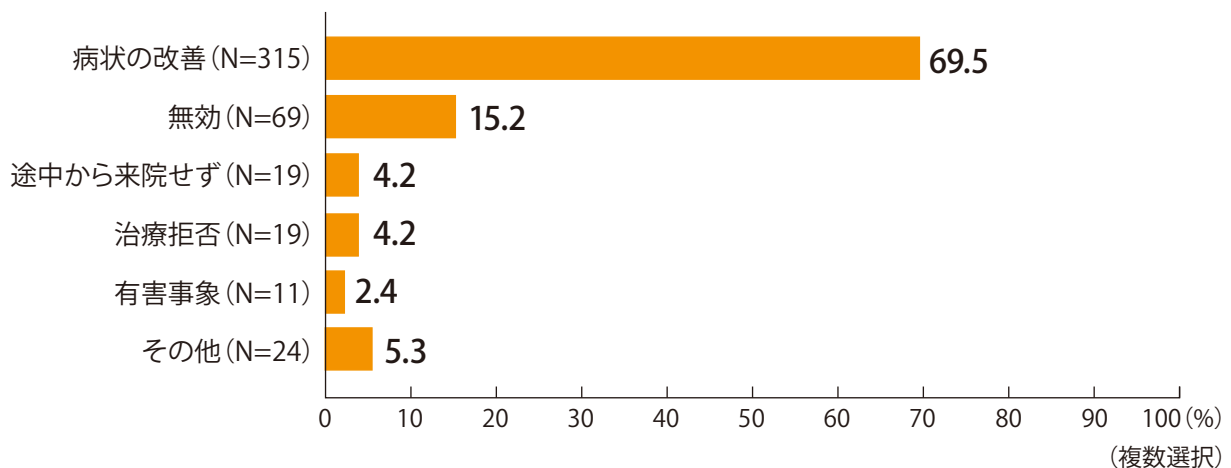


図4 投与終了理由

7. 安全性(安全性解析対象症例)

7.1 副作用・感染症の発現状況

報告された副作用・感染症(以下、副作用等)の発現状況を表3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。
- 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。

表3 副作用・感染症の発現状況(1/2)

副作用・感染症の発現状況		
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	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

表3 副作用・感染症の発現状況 (2/2)

副作用等の種類	発現症例数	発現割合 (%)
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
筋痙攣	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)

7.2 重篤な有害事象及び副作用・感染症の発現状況

重篤な有害事象の発現状況を表4に示す。

- 重篤な有害事象のうち重篤な副作用と判断されたのは、「サイトメガロウイルス性腸炎」及び「感染性腸炎」であり、転帰はいずれも回復であった。

表4 重篤な有害事象の発現状況

重篤な有害事象の発現状況	
安全性解析対象症例数	633
発現症例数	8
発現割合 (%)	1.26

重篤な有害事象の種類	発現症例数	発現割合 (%)
感染症および寄生虫症	3	0.47
サイトメガロウイルス性腸炎	1	0.16
ブドウ球菌性敗血症	1	0.16
感染性腸炎	1	0.16
血液およびリンパ系障害	1	0.16
貧血	1	0.16
胃腸障害	3	0.47
潰瘍性大腸炎	3	0.47
肝胆道系障害	1	0.16
胆管結石	1	0.16
筋骨格系および結合組織障害	1	0.16
若年性特発性関節炎	1	0.16

MedDRA/J version (24.0)

7.3 「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

「使用上の注意」から予測できない副作用等の発現状況を表5に示す。

- 「使用上の注意」から予測できない副作用等のうち重篤な副作用と判断されたのは、「サイトメガロウイルス性腸炎」及び「感染性腸炎」であり、転帰はいずれも回復であった。

表5 「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		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	14	14	2	2	12	12
感染症および寄生虫症	6	6	2	2	4	4
膀胱炎	1	1	0	0	1	1
胃腸炎	1	1	0	0	1	1
ウイルス性胃腸炎	1	1	0	0	1	1
上咽頭炎	1	1	0	0	1	1
サイトメガロウイルス性腸炎	1	1	1	1	0	0
感染性腸炎	1	1	1	1	0	0
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2	2	0	0	2	2
上気道の炎症	2	2	0	0	2	2
胃腸障害	2	2	0	0	2	2
腹部膨満	1	1	0	0	1	1
便秘	1	1	0	0	1	1
皮膚および皮下組織障害	2	2	0	0	2	2
脱毛症	1	1	0	0	1	1
多毛症	1	1	0	0	1	1
筋骨格系および結合組織障害	1	1	0	0	1	1
滑液包炎	1	1	0	0	1	1
生殖系および乳房障害	1	1	0	0	1	1
性器出血	1	1	0	0	1	1

MedDRA/J version (24.0)

7.4 背景因子別の副作用・感染症の発現状況

背景因子別の副作用等の発現状況を表6に示す。

7.4.1 特定の背景を有する患者における副作用・感染症の発現状況

- 「特定の背景を有する患者として、「小児（15歳未満）」3例、「妊婦」2例、「腎機能障害を有する患者」4例が収集され、いずれも副作用等は認められなかった。「高齢者（65歳以上）」の副作用等の発現割合は3.41%（3/88例）であった。「肝機能障害を有する患者」の副作用等の発現割合は、10.00%（1/10例）であった。

7.4.2 患者背景別の副作用・感染症の発現状況

- 背景因子別の副作用等の発現状況を検討した結果、影響を与える因子は認められなかった（95%信頼区間）。

表6 背景因子別の副作用・感染症の発現状況

背景因子		N	副作用発現状況		95%信頼区間
			症例数	発現割合(%)	
安全性解析対象症例数		633	27	4.27	[2.95,6.13]
性別	男	340	13	3.82	[2.25,6.43]
	女	293	14	4.78	[2.87,7.86]
	妊娠の有無※1	291	14	4.81	[2.89,7.91]
	妊娠無 妊娠中	2	0	0.00	[0.00,65.76]
年齢区分	15歳未満	3	0	0.00	[0.00,56.15]
	15歳以上65歳未満	542	24	4.43	[2.99,6.50]
	65歳以上	88	3	3.41	[1.17,9.55]
BMI (kg/m ²)	18.5未満	60	3	5.00	[1.71,13.70]
	18.5以上25.0未満	343	15	4.37	[2.67,7.09]
	25.0以上	106	8	7.55	[3.87,14.19]
診療区分	外来	611	26	4.26	[2.92,6.16]
	入院	22	1	4.55	[0.81,21.80]
罹病期間	1年未満	116	3	2.59	[0.88,7.33]
	1年以上5年未満	189	7	3.70	[1.81,7.45]
	5年以上10年未満	143	8	5.59	[2.86,10.65]
	10年以上20年未満	134	6	4.48	[2.07,9.42]
	20年以上	48	3	6.25	[2.15,16.84]
	不明	3	0	0.00	[0.00,56.15]
病型	全大腸炎型	245	12	4.90	[2.82,8.36]
	左側大腸炎型	250	9	3.60	[1.91,6.70]
	直腸炎型	138	6	4.35	[2.01,9.16]
重症度	軽症	196	11	5.61	[3.16,9.77]
	中等症	426	16	3.76	[2.32,6.01]
	その他※2	11	0	0.00	[0.00,25.88]
臨床経過	初回発作	94	4	4.26	[1.67,10.44]
	再燃	433	19	4.39	[2.83,6.75]
	慢性持続	106	4	3.77	[1.48,9.30]
合併症	無	422	12	2.84	[1.63,4.90]
	有	211	15	7.11	[4.36,11.40]
	腎機能障害	629	27	4.29	[2.97,6.17]
	無有	4	0	0.00	[0.00,48.99]
	肝機能障害	623	26	4.17	[2.86,6.04]
	無有	10	1	10.00	[1.79,40.42]
既往歴	無	516	20	3.88	[2.52,5.91]
	有	111	7	6.31	[3.09,12.45]
	不明	6	0	0.00	[0.00,39.03]
過敏性素因	無	561	21	3.74	[2.46,5.65]
	有	47	4	8.51	[3.36,19.93]
	不明	25	2	8.00	[2.22,24.97]
喫煙習慣※3	無	569	24	4.22	[2.85,6.20]
	有	62	2	3.23	[0.89,11.02]

※1:発現割合の分母は女性の症例数とした。

※2:重症度データが欠測の症例は、「その他」として集計した。

※3:有無が不明の症例は集計に含めないこととした。

7.5 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」及び「重要な不足情報」)に該当する副作用・感染症の発現状況

「重要な潜在的リスク」として設定している「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」の副作用等の発現状況を表7に示す。

- 「糖質コルチコイド関連事象」1.11% (7/633例) であり、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。
- 「重篤な感染症」0.32% (2/633例) であり、「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。

表7 「重要な潜在的リスク」に該当する副作用・感染症の発現状況

副作用・感染症の発現状況		
安全性解析対象症例数	633	
副作用等の種類	発現症例数	発現割合 (%)
糖質コルチコイド関連事象	7	1.11
ざ瘡	1	0.16
膀胱炎	1	0.16
胃腸炎	1	0.16
ウイルス性胃腸炎	1	0.16
高血圧	1	0.16
不眠症	1	0.16
上咽頭炎	1	0.16
浮腫	1	0.16
重篤な感染症	2	0.32
サイトメガロウイルス性腸炎	1	0.16
感染性腸炎	1	0.16
B型肝炎ウイルスの再活性化	0	0.00
水痘ウイルス又は麻疹ウイルス感染時の重篤化	0	0.00

MedDRA/J version (24.0)

8. 有効性(有効性解析対象症例)

8.1 部分的Mayo score及び各サブスコアの推移

投与開始時、2週時、4週時、6週時、継続投与終了時^{※1}及び最終評価時^{※2}における部分的Mayo score及び各サブスコアの推移を図5～8に示す。

- 部分的Mayo score及び、各サブスコア(排便回数スコア、血便スコア、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、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 継続投与終了時:6週以降12週までの間で投与を終了した時点。

※2 最終評価時:各症例の評価対象期間における最終の評価。

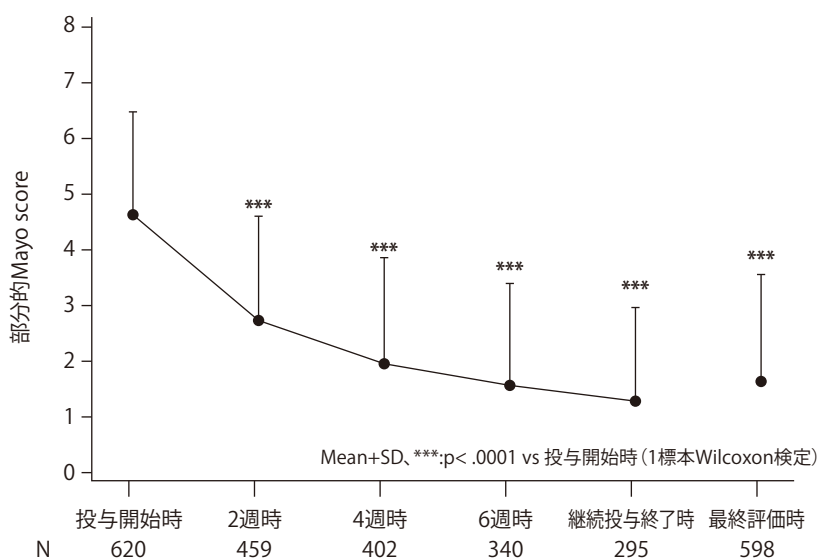


図5 部分的Mayo scoreの推移

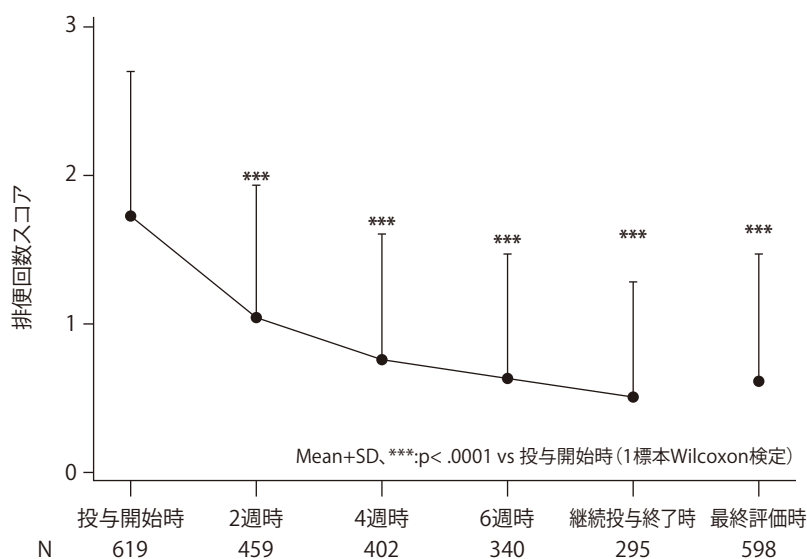


図6 排便回数スコアの推移

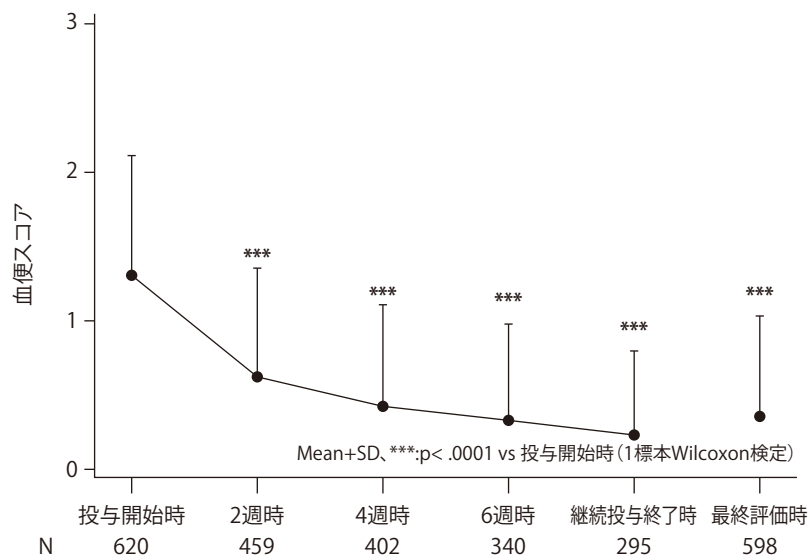


図7 血便スコアの推移

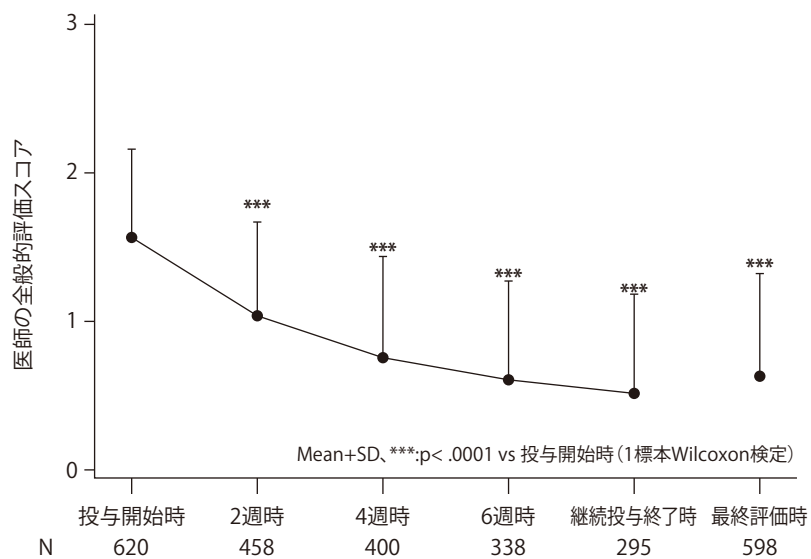


図8 医師の全般的評価スコアの推移

8.2 背景因子 (年齢別、病型別、重症度別、臨床経過別のサブグループ) における部分的Mayo scoreの推移

8.2.1 年齢別 (65歳未満、65歳以上)

年齢別 (65歳未満、65歳以上) の部分的Mayo scoreの推移を図9に示す。

- 部分的Mayo scoreの変化量は、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両集団ともに、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 ($p < 0.0001$)。

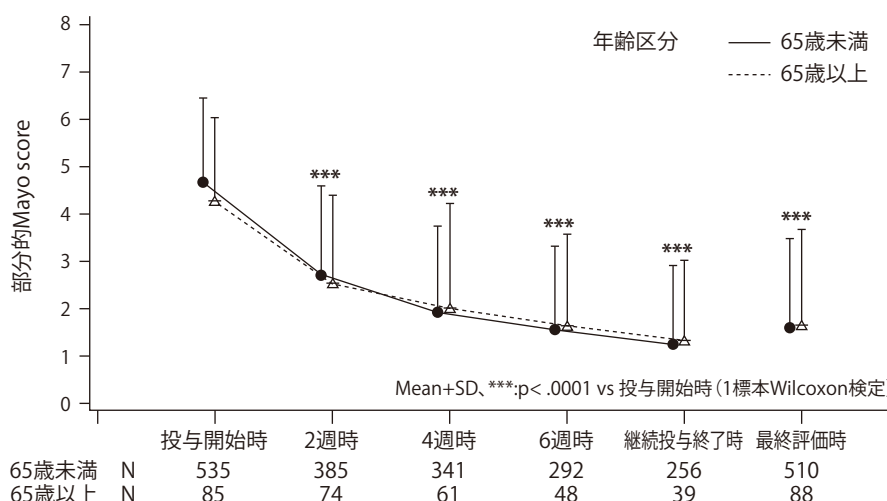


図9 部分的Mayo scoreの推移 (年齢別)

8.2.2 病型別

病型別の部分的Mayo scoreの推移を図10に示す。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。

- 部分的Mayo scoreの変化量は、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 ($p < 0.0001$)。

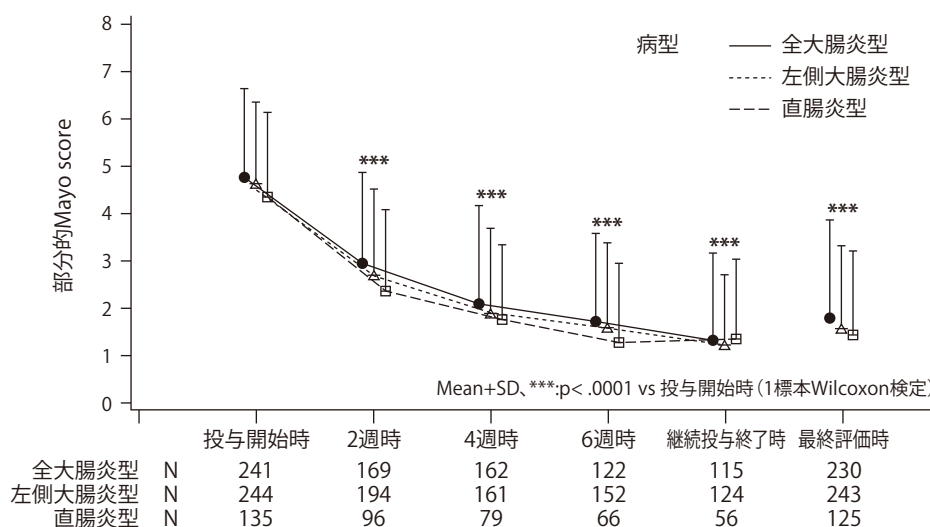


図10 部分的Mayo scoreの推移 (病型別)

8.2.3重症度別

重症度別の部分的Mayo scoreの推移を図11に示す。重症度のサブグループは、「軽症」及び「中等症」とした。

- 部分的Mayo scoreの変化量は、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 ($p<0.0001$)。

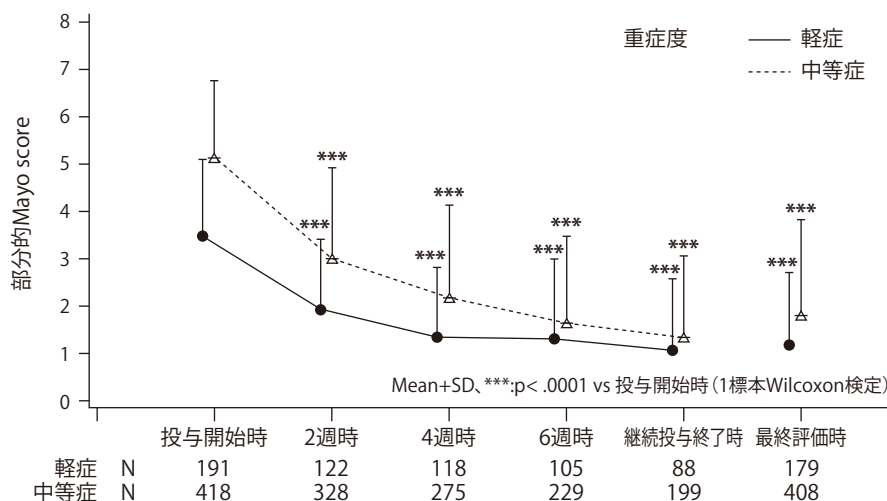


図11 部分的Mayo scoreの推移(重症度別)

8.2.4臨床経過別

臨床経過別の部分的Mayo scoreの推移を図12に示す。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。

- 部分的Mayo scoreの変化量は、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 ($p<0.0001$)。

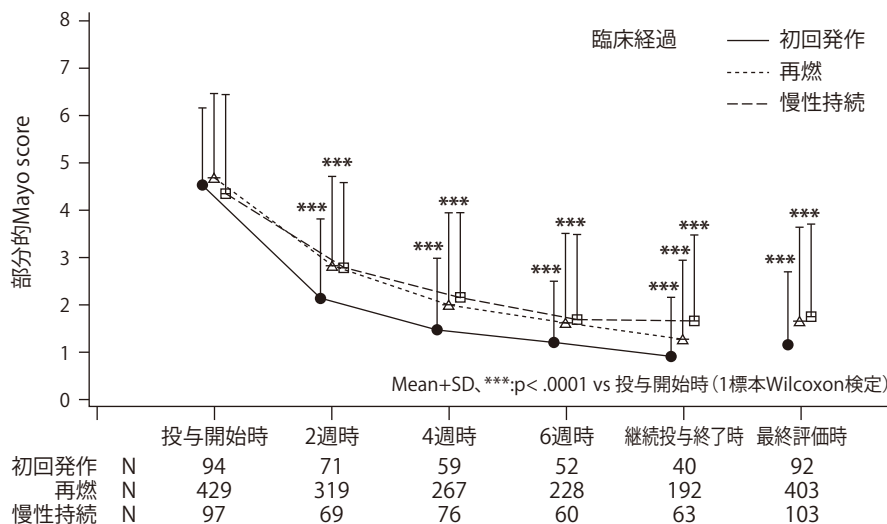


図12 部分的Mayo scoreの推移(臨床経過別)

8.3 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、改善率を図13、図14に、Kaplan-Meier法を用いて推定した累積寛解率を図15に、累積改善率を図16に示す。

- 部分的Mayo scoreにおける寛解率は、2週時、6週時及び最終評価時において、それぞれ、46.8% (215/459例)、73.5% (250/340例)、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、6週時及び最終評価時において、それぞれ、60.3% (277/459例)、73.5% (250/340例)、69.7% (417/598例) であった。
- 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%信頼区間〕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%信頼区間〕は26.0日〔21.0、29.0〕であった。

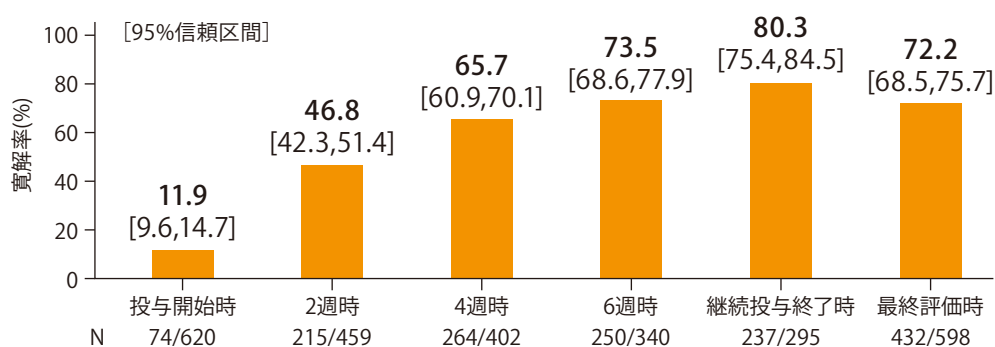


図13 部分的Mayo scoreにおける寛解率

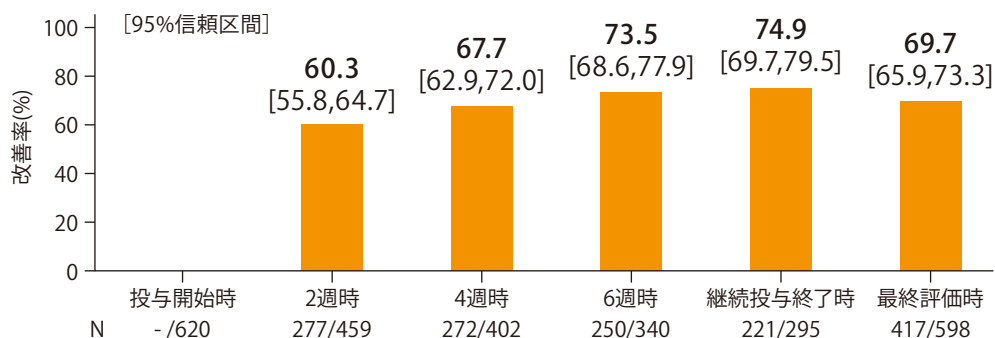


図14 部分的Mayo scoreにおける改善率

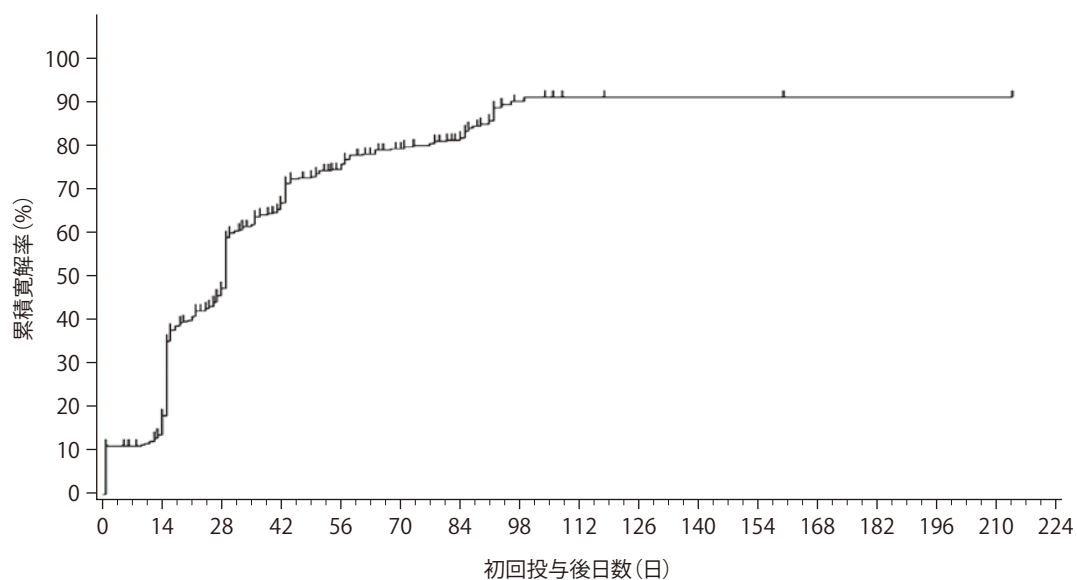


図15 部分的Mayo scoreにおける累積寛解率の推定 (Kaplan-Meier法)

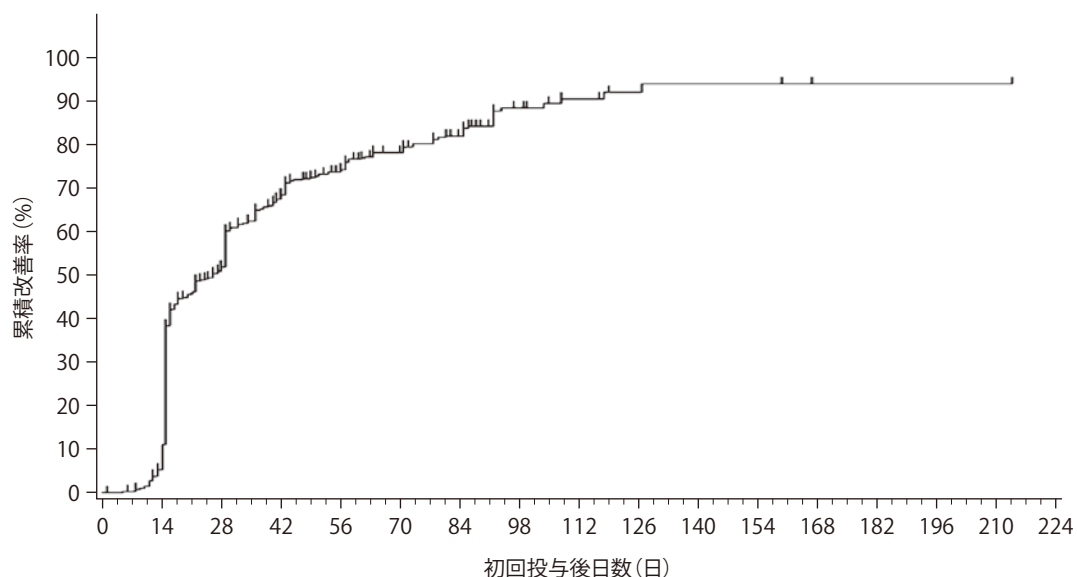


図16 部分的Mayo scoreにおける累積改善率の推定 (Kaplan-Meier法)

8.4 内視鏡所見スコアの推移

内視鏡所見スコアの推移を表8に示す。

- 内視鏡所見スコアの変化量は、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 $p < 0.0001$ ）

表8 内視鏡所見スコアの推移

	評価時期	実測値			変化量			1標本Wilcoxon 検定
		N	Mean	SD	N	Mean	SD	
内視鏡 所見スコア	投与開始時	288	1.9	0.5				
	投与期間中	82	1.5	0.8	33	-0.5	1.0	$p = 0.0033$
	投与終了時	70	1.0	1.0	50	-1.3	0.9	$p < .0001$

投与期間中：各症例の投与開始日の翌日から投与終了日の前日まで。

投与終了時：各症例の投与終了日以降14日以内。

8.5 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及びヘモグロビンの推移を表9に示す。

- カルプロテクチンの変化量は、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変化は認められなかった。
- CRP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低下が認められた ($p < 0.0001$)。
- ヘモグロビンの変化量は、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 ($p = 0.0440$)。

表9 カルプロテクチン、CRP及びヘモグロビンの推移

	評価時期	実測値			変化量			1標本Wilcoxon 検定
		N	Mean	SD	N	Mean	SD	
カルプロ テクチン [$\mu\text{g/g}$]	投与開始時	23	2069.6	3201.9				
	投与期間中	30	1149.9	1753.9	1	-366.2	-	$p = 1.0000$
	投与終了時	15	1466.3	3430.2	4	-4716.4	7206.2	$p = 0.1250$
CRP [mg/dL]	投与開始時	367	0.69	1.50				
	投与期間中	308	0.38	0.80	214	-0.54	1.65	$p < .0001$
	投与終了時	233	0.33	0.91	174	-0.36	1.20	$p < .0001$
ヘモグロビン [g/dL]	投与開始時	372	13.3	1.8				
	投与期間中	313	13.1	1.8	220	0.0	0.9	$p = 0.5745$
	投与終了時	242	13.0	1.8	183	-0.1	1.1	$p = 0.0440$

投与期間中:各症例の投与開始日の翌日から投与終了日の前日まで。

投与終了時:各症例の投与終了日以降14日以内。

8.6 Visual Analogue Scale (VAS)を用いた「本日の健康状態」の数値の推移

潰瘍性大腸炎による本日の健康状態について、想像できるもっともよい状態を100、想像できるもっとも悪い状態を0としたときの点数をVASを用いて収集した。VASの数値の変化量の推移を図17に示す。

- VASの数値の変化量は、2週時、4週時、6週時及び継続投与終了時において、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 ($p < 0.0001$)。

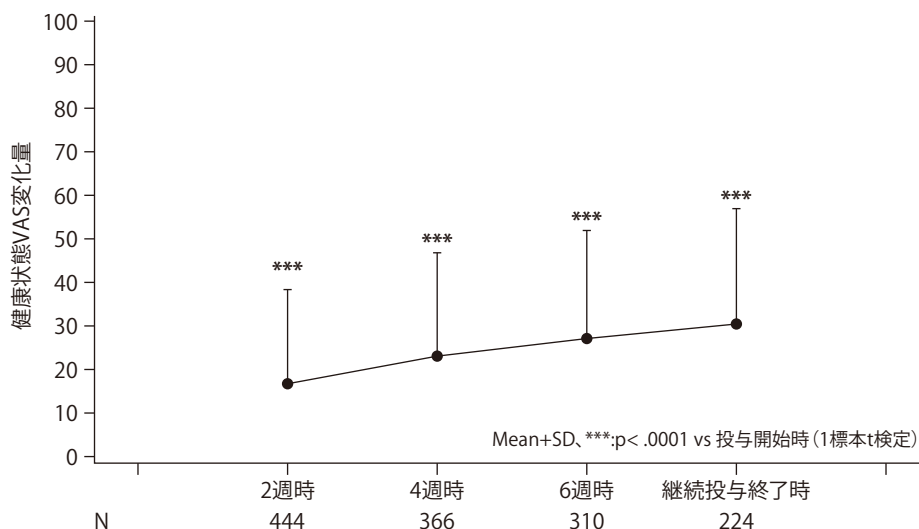


図17 VASを用いた「本日の健康状態」の数値の変化量の推移

8.7 効果の実感(患者アンケート結果)

効果の実感についてのアンケート結果を図18に示す。

- 「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。

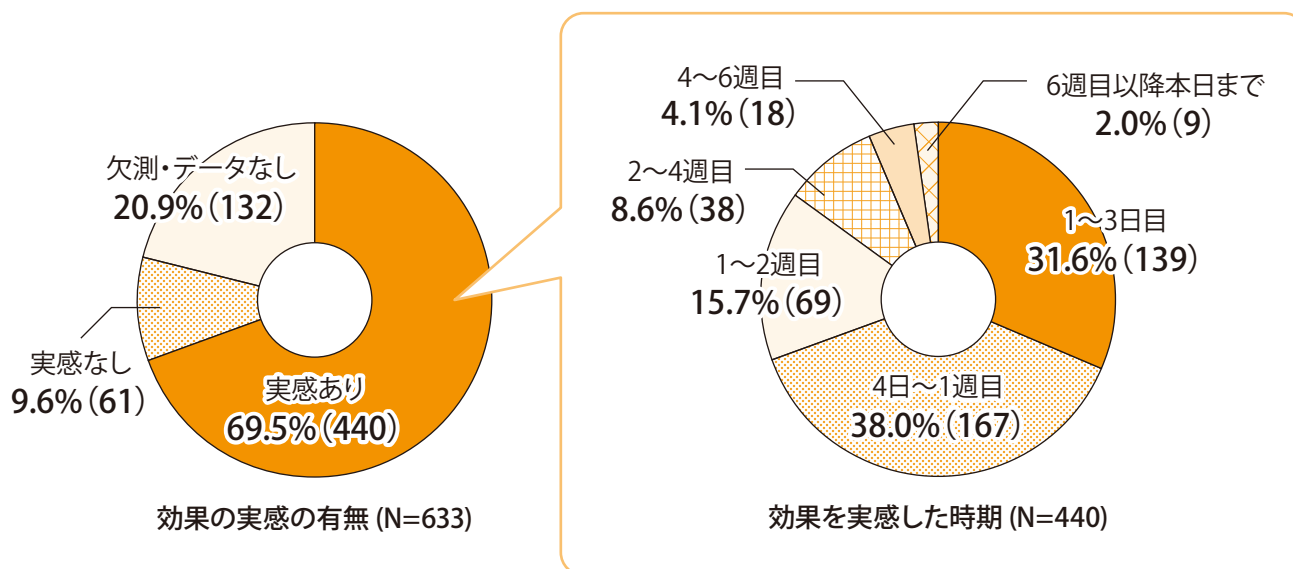


図18 「効果の実感」に関する患者アンケート結果

9. 受容性(患者アンケート結果)(有効性解析対象症例)

受容性(指示された回数に対する使用状況、使用時の姿勢と利便性、薬液の肛門からの漏れ、アルミ製容器の操作性)についてのアンケート結果(最終評価時)を図19に示す。

- 指示された回数に対する使用状況についての回答は、最終評価時において「ほぼ指示された回数通りの使用ができている」70.0%、「時々忘れる」17.8%、「指示された回数の半分程度の使用ができている」10.4%、「ほとんど指示された回数通りの使用ができている」1.7%であった。
- 使用時の姿勢についての回答は、最終評価時において「立って使用している」78.1%、「しゃがんで、または、座って使用している」16.0%、「横になって使用している」4.9%、「その他」1.0%であった。また、「立って使用している」と回答した患者における利便性は「とても簡単」39.4%、「どちらかというと簡単」52.3%、「どちらかというと難しい」6.1%、「とても難しい」2.2%であった。
- 薬液の肛門からの漏れについての回答は、最終評価時において「全く無かった」63.4%、「ほとんど無かった」25.9%、「少しあった」9.5%、「頻繁にあった」1.1%であった。
- アルミ製容器の操作性についての回答は、最終評価時において「とても簡単」37.0%、「どちらかというと簡単」51.8%、「どちらかというと難しい」9.3%、「とても難しい」1.9%であった。

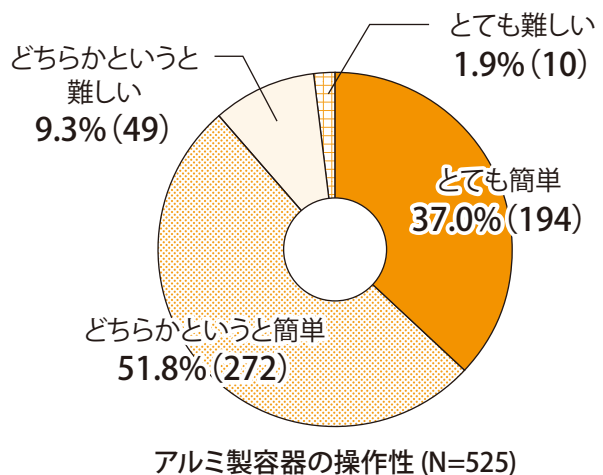
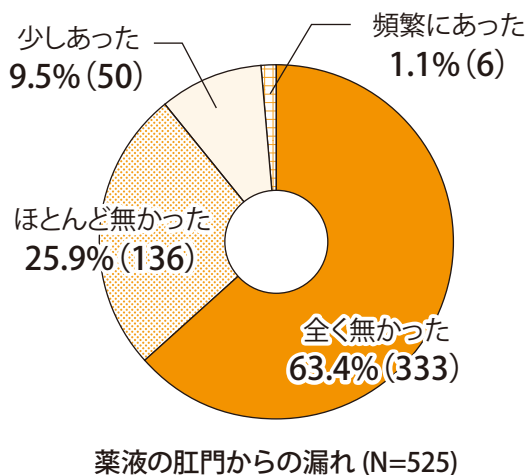
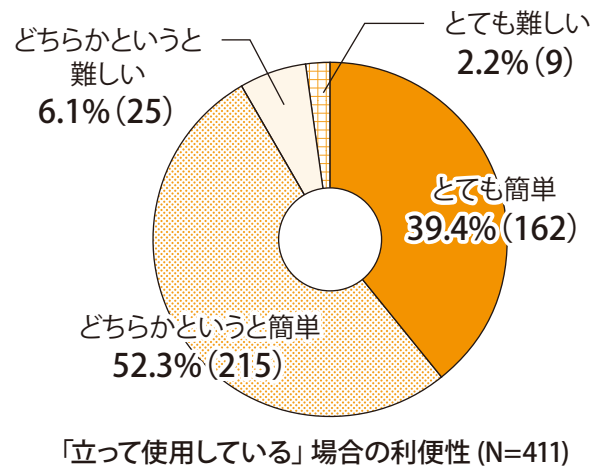
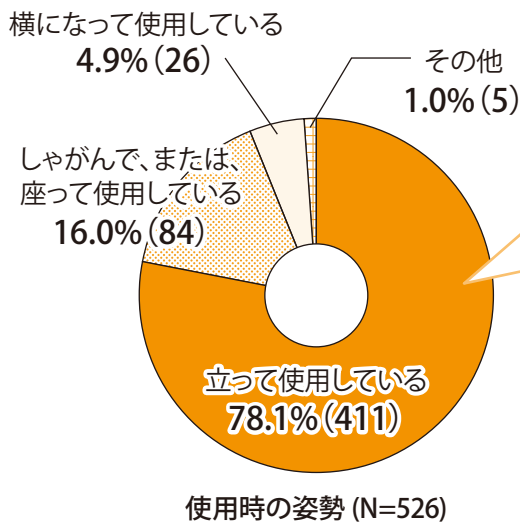
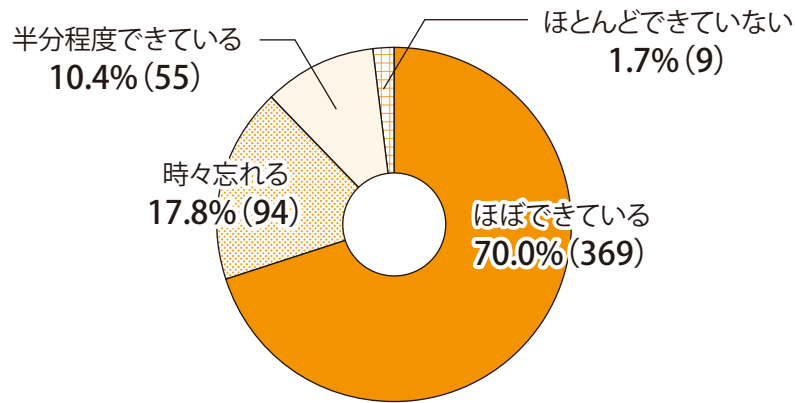


図19 受容性(患者アンケート結果)

10.まとめ

本調査の結果、本剤の安全性、有効性及び受容性の観点において、特に問題となる点は認められず、新たな懸念はないものと考えられました。
 今後も本剤の使用に際しては電子添文等をご活用いただき、適正使用にご協力賜りますようお願い申し上げます。

