

**リアルダ錠 1200mg に係る
医薬品リスク管理計画書**

持田製薬株式会社

リアルダ錠 1200mg に係る
医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

販売名	リアルダ錠 1200mg	有効成分	メサラジン
製造販売業者	持田製薬株式会社	薬効分類	872399
提出年月日		令和5年7月3日	

1.1. 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】
間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全	メサラジンによる過敏症状 (発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等)	なし
肝機能障害、肝炎、黄疸		
再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症		
心膜炎、心筋炎、胸膜炎		
間質性肺疾患 (間質性肺炎、器質化肺炎、胞隔炎、好酸球性肺炎等)		
膝炎		
中毒性表皮壊死融解症 (Toxic Epidermal Necrolysis : TEN)、皮膚粘膜眼症候群 (Stevens-Johnson 症候群)、薬剤性過敏症症候群		

1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下における長期使用時の有効性	
--------------------	--

↓上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要
通常の医薬品安全性監視活動
追加の医薬品安全性監視活動
該当なし
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
該当なし

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要
通常のリスク最小化活動
追加のリスク最小化活動
なし

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式 1)

医薬品リスク管理計画書

会社名：持田製薬株式会社

品目の概要			
承認年月日	2016年9月28日	薬効分類	872399
再審査期間	6年	承認番号	22800AMX00689000
国際誕生日	2006年12月13日		
販売名	リアルダ錠 1200 mg		
有効成分	メサラジン		
含量及び剤形	1錠中メサラジン (mesalazine) として 1,200 mg 含有する錠剤		
用法及び用量	通常、成人にはメサラジンとして1日1回2,400 mgを食後経口投与する。活動期は、通常、成人にはメサラジンとして1日1回4,800 mgを食後経口投与するが、患者の状態により適宜減量する。		
効能又は効果	潰瘍性大腸炎（重症を除く）		
承認条件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。		
備考	再審査期間中：2016年9月28日～2022年9月27日		

変更の履歴

前回提出日：

令和3年6月17日

変更内容の概要：

1. 通知に基づく様式変更（軽微変更）。
2. 「1. 医薬品リスク管理計画の概要」「1.1 安全性検討事項 重要な特定されたリスク」に「中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、薬剤性過敏症症候群」を追加。

変更理由：

1. 「医薬品リスク管理計画の策定及び公表について」（令和4年3月18日付薬生薬審発0318第2号・薬生安発0318第1号）に従い様式を変更したため。
2. 国内市販後における発現状況等を踏まえ、「中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson 症候群）、薬剤性過敏症症候群」を重要な特定されたリスクとしたため。

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1 安全性検討事項

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	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">・国内臨床試験での報告はないが、外国で本剤服用により間質性腎炎、ネフローゼ症候群、腎不全の報告があるため重要な特定されたリスクに設定した。・国内の他の経口メサラジン製剤の添付文書では「重要な基本的注意」において、投与中は腎機能を検査するなど、患者の状態を十分に観察すること、及び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について注意喚起されており、また「重大な副作用」においても注意喚起しているため、本剤においても重要な特定されたリスクに設定した。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動の実施を検討することが適切と判断したため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意 腎機能障害患者」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
肝機能障害、肝炎、黄疸	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none">・国内臨床試験において重篤な副作用は認められなかったが、外国で本剤服用により肝機能障害、肝炎、黄疸の報告があることから重要な特定されたリスクに設定した。・国内の他の経口メサラジン製剤の添付文書では「重要な基本的注意」において、投与中はAST（GOT）、ALT（GPT）等の肝機能をモニターするなど、患者の状態を十分に観察すること、及び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について注意喚起されており、また「重大な副作用」においても注意喚起しているため、本剤においても重要な特定されたリスクに設定した。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none">● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動の実施を検討することが適切と判断したため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」「重要な基本的注意」「特定の背景を有する患者に関する注意 肝機能障害患者」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
<p>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</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国内臨床試験での報告はないが、外国で本剤服用により再生不良性貧血、汎血球減少症、無顆粒球症、白血球減少症、好中球減少症、血小板減少症の報告があることから、重要な特定されたリスクに設定した。 ・国内の他の経口メサラジン製剤の添付文書では「重大な副作用」において注意喚起しているため、本剤においても重要な特定されたリスクに設定した。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動の実施を検討することが適切と判断したため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
<p>心膜炎、心筋炎、胸膜炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・潰瘍性大腸炎を対象とした国内臨床試験で、本剤の投与終了後に本剤との因果関係を否定できない重篤な心膜炎が1例発現したこと、また、外国で本剤服用により心筋炎、心膜炎、胸膜炎の報告があることから、重要な特定されたリスクに設定した。 ・国内の他の経口メサラジン製剤の添付文書では「重大な副作用」において注意喚起しているため、本剤においても重要な特定されたリスクに設定した。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動の実施を検討することが適切と判断したため。</p>

	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
<p>間質性肺炎患（間質性肺炎、器質化肺炎、胞隔炎、好酸球性肺炎等）</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・潰瘍性大腸炎を対象とした国内臨床試験で、本剤との因果関係を否定できない間質性肺炎および器質化肺炎が各1例発現したこと、また、外国で本剤服用により間質性肺炎、アレルギー性胞隔炎、好酸球性肺炎の報告があることから、重要な特定されたリスクに設定した。 ・国内の他の経口メサラジン製剤の添付文書では「重大な副作用」において注意喚起しているため、本剤においても重要な特定されたリスクに設定した。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動の実施を検討することが適切と判断したため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
<p>膝炎</p>	
	<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国内臨床試験での報告はないが、外国で本剤の服用により膝炎の報告があることから、重要な特定されたリスクに設定した。 ・国内の他の経口メサラジン製剤の添付文書では「重大な副作用」において注意喚起しているため、本剤においても重要な特定されたリスクに設定した。
	<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動の実施を検討することが適切と判断したため。</p>
	<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p>

<p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「重要な基本的注意」及び「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
<p>中毒性表皮壊死融解症（Toxic Epidermal Necrolysis：TEN）、皮膚粘膜眼症候群（Stevens-Johnson症候群）、薬剤性過敏症症候群</p>
<p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国内臨床試験での報告はないが、国内市販後において本剤との因果関係を否定できない皮膚粘膜眼症候群が報告されている。 ・国内の他のメサラジン製剤において、因果関係の否定できない症例が報告されている。 ・既に他の5-アミノサリチル酸製剤で同様に注意喚起されている。 <p>以上のことから、重要な特定されたリスクに設定した。</p>
<p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動の実施を検討することが適切と判断したため。</p>
<p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常 of リスク最小化活動として、添付文書の「重大な副作用」の項に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
<p>重要な潜在的リスク</p>
<p>メサラジンによる過敏症状（発熱、腹痛、下痢、好酸球増多等）</p>
<p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <ul style="list-style-type: none"> ・国内の他の経口メサラジン製剤の添付文書では「重要な基本的注意」において、メサラジンにより過敏症状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ことから、異常が認められた場合には減量又は投与の中止をするよう注意喚起されている。 ・外国の本剤の添付文書では、炎症性腸疾患の再燃との区別が困難な急性不耐性症候群を伴うことがあること、正確な頻度は明らかにされていないが、メサラジンまたはスルファサラジンの比較対象臨床試験で3%の患者に発現することが記載されている。また、症状として腹部の痙攣、急性腹痛及び血性下痢、ときに発熱、頭痛及び発疹が見られ、急性不耐性症候群が疑われる場合、すみやかに投与を中止するよう注意喚起されている。

	<p>・一方、メサラジン製剤投与後に発熱、腹痛、下痢等の症状が認められた症例において、潰瘍性大腸炎の悪化がアレルギーであるとする報告¹⁾、メサラジン投与による下痢は水分の吸収動態の変化に起因すると考察している報告²⁾がある。現時点でメサラジンによる潰瘍性大腸炎の悪化の機序は不明であるが¹⁾、メサラジンに対する過敏症による症状と、潰瘍性大腸炎の再燃は類似していることより、両者を鑑別することは困難である。なお、本剤の国内臨床試験では、12例の潰瘍性大腸炎の悪化が発現し、うち2例が重篤な副作用として報告されている。</p> <p>以上のことから、原疾患の再燃との区別は困難であるが、メサラジン製剤において、過敏症状が発現することが知られており、本剤の減量あるいは中止を要することから重要な潜在的リスクに設定した。</p> <p>1) 稲土修嗣, 中嶋隆彦, 芳尾幸松, 圓谷朗雄, 岡田和彦. メサラジンにより腸炎の急性増悪に類似した副作用を呈した潰瘍性大腸炎の1例. 日消誌 2004; 101: 989-92.</p> <p>2) Ding H, Liu XC, Mei Q, Xu JM, Hu XY, Hu J. Ulcerative colitis flair induced by mesalamine suppositories hypersensitivity. World J Gastroenterol. 2014; 20(13): 3716-8.</p> <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常の医薬品安全性監視活動 <p>【選択理由】</p> <p>通常の医薬品安全性監視活動による安全性情報収集を行い、必要に応じて新たなリスク最小化活動の実施を検討することが適切と判断したため。</p> <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p>【内容】</p> <ul style="list-style-type: none"> ● 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」「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 合併症・既往歴等のある患者」に記載して注意喚起する。 <p>【選択理由】</p> <p>医療従事者に対し確実に情報提供し、適正な使用に関する理解を促し、安全性の確保を図るため。</p>
重要な不足情報	
該当なし	

1.2 有効性に関する検討事項

使用実態下における長期使用時の有効性	
	<p>有効性に関する検討事項とした理由：</p> <p>本剤は、長期に使用されることが想定されるが、国内臨床試験における症例数は限られていたことから、使用実態下での長期使用時の有効性を確認するため。</p> <p>有効性に関する調査・試験の名称：</p> <p>該当なし</p> <p>調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：</p> <p>該当なし</p>

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常 の医薬品安全性監視活動
通常 の医薬品安全性監視活動の概要： 自発報告による副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討。
追加 の医薬品安全性監視活動
該当なし

3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

該当なし

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書による情報提供
追加のリスク最小化活動
該当なし

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
自発報告による副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討。				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査	長期使用時(52週間) の症例として300例	・再審査申請時 ・安全性定期報告時	終了	作成済み(令和3年5月提出)

5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・ 試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
特定使用成績調査	長期使用時(52週間) の症例として300例	・再審査申請時 ・安全性定期報告時	終了	作成済み(令和3年5月提出)

5.3 リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる 予定の時期	実施状況
該当なし		