

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018(2019年更新版)に準拠して作成

潰瘍性大腸炎治療剤
処方箋医薬品^(注)

ブデソニド注腸フォーム剤

レクタブル[®]2mg 注腸フォーム14回
RECTABUL[®] 2mg Rectal foam

(注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤形	注腸フォーム剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1プッシュ中ブデソニド2mg
一般名	和名:ブデソニド(JAN) 洋名:Budesonide(JAN、INN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載 ・販売開始年月日	製造販売承認年月日:2017年9月27日 薬価基準収載年月日:2017年11月22日 販売開始年月日:2017年12月7日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元:EAファーマ株式会社 プロモーション提携:キッセイ薬品工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	EAファーマ株式会社 くすり相談室 TEL:0120-917-719 医療関係者向けホームページ https://www.eapharma.co.jp/ キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター フリーダイヤル:0120-007-622 医療関係者向けホームページ https://med.kissei.co.jp/

本IFは2021年3月改訂の電子添文の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

(2020年4月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IF）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IFの提供は、電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文章等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	1
3. 製品の製剤学的特性	1
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
(1) 承認条件	2
(2) 流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2

II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名(命名法)	3
(2) 洋名(命名法)	3
(3) ステム	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名(命名法) 又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
(1) 外観・性状	4
(2) 溶解性	4
(3) 吸湿性	4
(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点	4
(5) 酸塩基解離定数	4
(6) 分配係数	4
(7) その他の主な示性値	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法、定量法	4

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	5
-------	---

(1) 剤形の区別	5
(2) 製剤の外観及び性状	5
(3) 識別コード	5
(4) 製剤の物性	5
(5) その他	5
2. 製剤の組成	5
(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤	5
(2) 電解質等の濃度	5
(3) 熱量	5
3. 添付溶解液の組成及び容量	5
4. 力価	6
5. 混入する可能性のある夾雑物	6
6. 製剤の各種条件下における安定性	6
7. 調整法及び溶解後の安定性	6
8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	6
9. 溶出性	6
10. 容器・包装	7
(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報	7
(2) 包装	7
(3) 予備容量	7
(4) 容器の材質	7
11. 別途提供される資材類	7
12. その他	8

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	9
2. 効能又は効果に関連する注意	9
3. 用法及び用量	9
(1) 用法及び用量の解説	9
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	9
4. 用法及び用量に関連する注意	9
5. 臨床成績	10
(1) 臨床データパッケージ	10
(2) 臨床薬理試験	11
(3) 用量反応探索試験	13
(4) 検証的試験	16
1) 有効性検証試験	16

2) 安全性試験	22	(6) 血漿蛋白結合率.....	32
(5) 患者・病態別試験	22	6. 代謝.....	33
(6) 治療の使用	22	(1) 代謝部位及び代謝経路	33
1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容	22	(2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率	33
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要	22	(3) 初回通過効果の有無及びその割合	34
(7) その他	22	(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	34
VI. 薬効薬理に関する項目		7. 排泄.....	34
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群.....	23	8. トランスポーターに関する情報	34
2. 薬理作用	23	9. 透析等による除去率	34
(1) 作用部位・作用機序.....	23	10. 特定の背景を有する患者.....	35
(2) 薬効を裏付ける試験成績	23	11. その他	35
(3) 作用発現時間・持続時間	27	VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目	
VII. 薬物動態に関する項目		1. 警告内容とその理由	36
1. 血中濃度の推移	28	2. 禁忌内容とその理由	36
(1) 治療上有効な血中濃度	28	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	36
(2) 臨床試験で確認された血中濃度	28	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	36
(3) 中毒域.....	29	5. 重要な基本的注意とその理由	36
(4) 食事・併用薬の影響.....	29	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	37
2. 薬物速度論的パラメータ	29	(1) 合併症・既往歴のある患者	37
(1) 解析方法.....	29	(2) 腎機能障害患者.....	38
(2) 吸収速度定数.....	29	(3) 肝機能障害患者.....	38
(3) 消失速度定数.....	29	(4) 生殖能を有する患者	38
(4) クリアランス	29	(5) 妊婦	38
(5) 分布容積.....	29	(6) 授乳婦.....	38
(6) その他	29	(7) 小児等.....	39
3. 母集団(ポピュレーション)解析	29	(8) 高齢者.....	39
(1) 解析方法.....	29	7. 相互作用	39
(2) パラメータ変動要因.....	29	(1) 併用禁忌とその理由.....	40
4. 吸収.....	30	(2) 併用注意とその理由.....	40
5. 分布.....	30	8. 副作用.....	40
(1) 血液-脳関門通過性	31	(1) 重大な副作用と初期症状	40
(2) 血液-胎盤関門通過性.....	31	(2) その他の副作用	41
(3) 乳汁への移行性.....	31	◆副作用頻度一覧表等	42
(4) 髄液への移行性.....	32	9. 臨床検査結果に及ぼす影響.....	43
(5) その他の組織への移行性	32	10. 過量投与	43
		11. 適用上の注意	43
		12. その他の注意.....	43
		(1) 臨床使用に基づく情報.....	43
		(2) 非臨床試験に基づく情報	43

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	44
(1) 薬効薬理試験	44
(2) 安全性薬理試験	44
(3) その他の薬理試験	45
2. 毒性試験	45
(1) 単回投与毒性試験	45
(2) 反復投与毒性試験	45
(3) 遺伝毒性試験	45
(4) がん原性試験	46
(5) 生殖発生毒性試験	46
(6) 局所刺激性試験	46
(7) その他の特殊毒性	46
1) 不純物の安全性評価	46
2) 眼粘膜刺激性、光毒性及び光アレルギー性、 皮膚感作性並びに抗原性	47

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	48
2. 有効期間	48
3. 包装状態での貯法	48
4. 取扱い上の注意	48
5. 患者向け資材	48
6. 同一成分・同効薬	49
7. 国際誕生年月日	49

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収 載年月日、販売開始年月日	49
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の 年月日及びその内容	49
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内 容	49
11. 再審査期間	49
12. 投薬期間制限に関する情報	49
13. 各種コード	49
14. 保険給付上の注意	49

XI. 文献

1. 引用文献	50
2. その他の参考文献	51

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	52
2. 海外における臨床支援情報	52

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたって の参考情報	55
(1) 粉砕	55
(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性	55
2. その他の関連資料	55

略語表

略語	略語内容
ACTH	adrenocorticotropic hormone : 副腎皮質刺激ホルモン
ALP	alkaline phosphatase : アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase : アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase : アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve : 濃度-時間曲線下面積
BCRP	breast cancer resistance protein : 乳癌耐性蛋白
C57BL	C57 black : 一般的な近交系実験用マウスの一種
CK	creatine phosphokinase : クレアチンフォスフォキナーゼ
CL/F	apparent total clearance of the drug from plasma after oral administration : 見かけの全身クリアランス
CYP	cytochrome P450 : チトクローム P450
ED ₃₀	30% effective dose : 30%有効用量
ED ₅₀	50% effective dose : 50%有効用量
EDTA	ethylenediamine tetraacetic acid : エチレンジアミン四酢酸
FAS	full analysis set : 最大の解析対象集団
HBs 抗原	hepatitis B surface : B型肝炎ウイルス表面抗原
hERG	human ether-à-go-go-related gene : ヒト ether-à-go-go 関連遺伝子
HEK293	human embryonic kidney cells 293 : ヒト胎児腎細胞 293
HPLC	high performance liquid chromatography : 高速液体クロマトグラフィー
IC ₅₀	50% inhibitory concentration : 50%阻害濃度
INN	International Nonproprietary Name : 医薬品国際一般名称
IUPAC	International Union of Pure and Applied Chemistry : 国際純正および応用化学連合
JAN	Japanese Accepted Names for Pharmaceuticals : 日本医薬品一般的名称
LDH	lactate dehydrogenase : 乳酸脱水素酵素
LD ₅₀	50% lethal dose : 50%致死量
LS180	ヒト大腸癌由来細胞株の一種
MDCK 細胞株	Madin-Darby canine kidney 細胞株 : イヌ腎臓尿細管上皮細胞由来細胞株
MMDAI	modified mayo disease activity index
MPO	myeloperoxidase : ミエロペルオキシダーゼ
OATP	organic anion transporting polypeptide : 有機アニオン輸送ポリペプチド
OD 錠	orally disintegrating tablets : 口腔内崩壊錠
P-gp	p-glycoprotein : P 糖タンパク
PPS	per protocol set : 治験実施計画書に適合した対象集団
PXR	pregnane X receptor : 核内受容体
RH	relative humidity : 相対湿度
RMP	risk management plan : リスク管理計画書
SD ラット	Sprague-Dawley ラット : SD ラット
SE	standard error : 標準誤差
SmPC	summary of product characteristics : 欧州製品情報概要
^{99m} Tc	technetium-99m : テクネチウム 99m
TNF- α	tumor necrosis factor alpha : 腫瘍壊死因子 α
Vd/F	volume of distribution/F : 見かけの分布容積
γ -GTP	γ -glutamyl transpeptidase : ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

潰瘍性大腸炎は、主として消化管粘膜を侵し、しばしばびらんや潰瘍を形成する原因不明の大腸のびまん性非特異性炎症である。病変が直腸から口側に伸展することや、再燃と寛解を繰り返し治療が長期に亘ることから、直腸やS状結腸等の病変の局所治療において、高い忍容性を有し、簡便に投与可能な注腸製剤が望まれていた。

レクタブル®2mg注腸フォーム14回は、1回のプッシュでブデソニド2mgを含むフォームを直腸からS状結腸に到達させる注腸フォーム剤である。ブデソニドはグルココルチコイド受容体親和性が高く、局所において高い抗炎症活性を有する一方、肝臓で代謝され、全身への曝露が少ないグルココルチコイドである。本剤は、フォーム剤の特性から腸管内における薬液の保持性が高く、投与後に肛門から薬液が漏れる事が少ない。また、1缶で14回までの投与が可能で、立位での投与が可能で、注腸治療の簡便性を向上させ、潰瘍性大腸炎の寛解導入治療における新たな選択肢として期待される。

本剤は、Dr. Falk Pharma GmbH社(ドイツ)で開発され、2006年にイギリスにて「直腸及びS状結腸に局限する活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入治療剤」として、2014年にアメリカにて「病変の進展が肛門縁から40cmまでの軽症～中等症の活動期遠位型潰瘍性大腸炎の寛解導入治療剤」として承認され、2022年5月時点で、36ヵ国にて承認されている。

本邦では、「潰瘍性大腸炎(重症を除く)」を効能又は効果として、2017年9月にEAファーマ株式会社が製造販売承認を取得した。

さらに、2022年4月にヘッドの変更に伴う一部変更承認を取得した。

2. 製品の治療学的特性

ブデソニドを有効成分とする潰瘍性大腸炎治療剤で、国内初の注腸フォーム剤である。

1. 本剤の1日2回6週間投与は、プラセボに対し有意に高い粘膜治癒率(尤度比検定; $p < 0.0001$)及び寛解率(プラセボ群との差の点推定値(24.5%)、両側95%信頼区間(8.8~38.6%))を示した。

「V.5.(4)検証的試験」の項参照

2. 有効成分ブデソニドのバイオアベイラビリティは約16%と推察され、体内に吸収後は肝臓で代謝を受ける。

「VII.4.吸収」の項参照

3. 国内で実施された潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験では、175例中95例(54.3%)に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は血中コルチゾール減少72例(41.1%)、血中コルチコトロピン減少62例(35.4%)であった。

「VIII.8.(2)その他の副作用」の項参照

3. 製品の製剤学的特性

国内初の注腸フォーム剤である。

1. フォームが直腸～S状結腸まで到達する。直腸～S状結腸に病変を有するすべての潰瘍性大腸炎(重症を除く)に投与可能である。

「IV.12.その他、VII.5.分布」の項参照

2. 立位で投与可能で、投与後に肛門から薬液が漏れる事が少なく、患者受容性のある製剤である。

「V.5.(3)用量反応探索試験、V.5.(4)検証的試験」の項参照

3. 1缶で14回投与可能で、注腸投与のためのディスポーザブルタイプのアプリーターが付属する製剤である。

「IV.10.(2)包装、IV.12.その他」の項参照

4. 使用感向上の目的でヘッド及びアプリーケーターの形状及び性状を変更した。

「IV.製剤に関する項目」の項参照

4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用推進ガイドライン等	有無、参照先
RMP	「I. 6.RMP の概要」の項参照
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2022年11月1日時点)

5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

(1) 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。

「I.6.RMPの概要」の項参照

(2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

6. RMP の概要

レクタブル®2mg 注腸フォーム 14 回に係る

医薬品リスク管理計画書 (RMP) の概要

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】
該当なし	糖質コルチコイド関連事象	該当なし
	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	
1. 2. 有効性に関する検討事項		
使用実態下における有効性		

↓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 of 医薬品安全性監視活動
追加 of 医薬品安全監視活動
特定使用成績調査
3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要
特定使用成績調査

↓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 of リスク最小化活動
追加 of リスク最小化活動
該当なし

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

レクタブル[®] 2mg注腸フォーム14回

(2) 洋名

RECTABUL[®] 2mg rectal foam

(3) 名称の由来

Rectum (直腸) と Bubble (泡) の組み合わせに由来

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ブデソニド(JAN)

(2) 洋名(命名法)

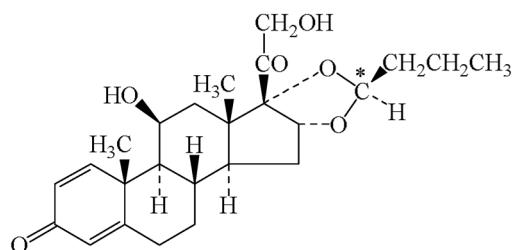
Budesonide(JAN、INN)

(3) ステム

-onide: アセタール誘導体の局所使用ステロイド

3. 構造式又は示性式

化学構造式:



*本品は22位の不斉炭素原子におけるエピマーの混合物である。

4. 分子式及び分子量

分子式: C₂₅H₃₄O₆

分子量: 430.53

5. 化学名(命名法) 又は本質

(+)-[(*RS*)-16 α , 17 α -butyridenedioxy-11 β , 21-dihydroxy-1, 4-pregnadiene-3, 20-dione]

(IUPAC命名法による)

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード: AJG511

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

本品は白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

本品はメタノールにやや溶けやすく、アセトニトリル又はエタノール(95)にやや溶けにくく、水にほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

該当資料なし

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点:約240℃(分解)

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

旋光度 $[\alpha]_D^{25}$: +102～+109° (0.25 g、メタノール、25 mL、100 nm)

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法、定量法

日本薬局方外医薬品規格「ブデソニド」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

注腸フォーム剤

(2) 製剤の外観及び性状

1プッシュ中の主薬量	2 mg(ブデソニドとして)
1容器の噴射回数	14回
外観及び性状	アルミニウム製のエアゾール容器に充填されている。 白色のクリーム状の泡沫が噴射される。

(3) 識別コード

なし

(4) 製剤の物性

該当資料なし

(5) その他

該当しない

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

有効成分	1プッシュ中ブデソニド2 mg
添加剤	プロピレングリコール、セトステアリルアルコール・ポリソルベート60混合ワックス、ポリオキシエチレン(10)ステアリルエーテル、セタノール、クエン酸水和物、エデト酸ナトリウム水和物、液化石油ガス

参考:1缶中にはブデソニド48 mgを含有している。

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当しない

3. 添付溶解液の組成及び容量

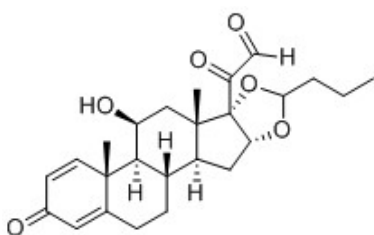
該当しない

4. 力価

該当しない

5. 混入する可能性のある夾雑物

次のような分解物が生成する可能性がある。

化合物名	構造式
21-dehydrobudesonide (エビマー)	

6. 製剤の各種条件下における安定性

表Ⅳ－１．製剤の安定性試験(保存状態:正立)

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃/75%RH	アルミニウム缶 /紙箱	6ヵ月	類縁物質 規格逸脱 含量 明確な品質の変化
中間的試験	30℃/75%RH		12ヵ月	規格に適合
長期保存試験	25℃/60%RH		24ヵ月	規格に適合

表Ⅳ－２．製剤の安定性試験(保存状態:横倒し)

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
加速試験	40℃/75%RH	アルミニウム缶 /紙箱	6ヵ月	類縁物質 規格逸脱 含量 明確な品質の変化
中間的試験	30℃/75%RH		12ヵ月	類縁物質 規格逸脱
長期保存試験	25℃/60%RH		24ヵ月	規格に適合

7. 調整法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化(物理化学的变化)

該当資料なし

9. 溶出性

該当しない

10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

20. 取扱い上の注意

20.1 保管、使用及び廃棄に関する注意

20.1.1 保管時には、正立状態で保管すること。

20.1.2 高圧ガスを使用した可燃性の製品であり、危険なため、下記の注意を守ること。

・炎や火気の近くで使用しないこと。

・高温にすると破裂の危険があるため、直射日光の当たる所や火気等の近くなどには置かないこと。

・アルミ容器は火中に投入しないこと。

20.1.3 廃棄する場合は、地方自治体により定められたアルミ容器の廃棄方法に従うこと。

20.1.4 手指や目などに付着した場合は、速やかに水で洗い流すこと。

(2) 包装

30.8g/缶 × 4本

(なお、1缶当たりアプリケーター14本を同梱している。)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

アルミニウム

11. 別途提供される資材類

該当資料なし

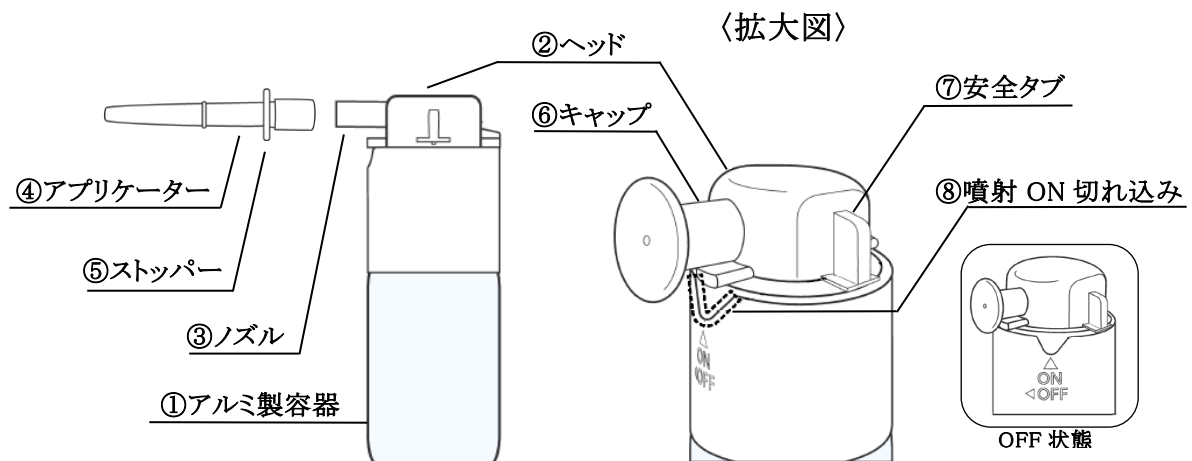
12. その他

本品は1缶につき、1回のプッシュ当たりブデソニド2mgに相当するフォームを14回投与できる。

本品は①アルミ製容器に③ノズル付きの②ヘッドが取り付けられており、この①アルミ製容器の中に、原液と噴射剤が充填されている。使用時、この③ノズルに、注腸投与するための用具である④アプリケーターを取り付けて使用する(図IV-1)。

使用に際しては、予め、(初回のみ⑦安全タブを折り)、①アルミ製容器の全体を手やワキの下で温めて振り、バシャバシャという音がすることを確認の上、引き続き、本体を15秒程度よく振ってから、⑥キャップを外し(図IV-2)、④アプリケーターを取り付ける。その後、②ヘッドを反時計回りにカチッと音が鳴るまで回し、③ノズルが⑧噴射ON切れ込みの真上になるように合わせ、逆さにした状態で②ヘッドを押すことにより、一定量の薬液(原液と噴射剤)が②ヘッドに満たされる。その後、②ヘッドを放すとこの部分の圧力が解放され、噴射剤が気化してフォームが形成され、③ノズルに装着した④アプリケーターの先からフォームが噴射され、患部へ到達する。

「Ⅷ.11.適用上の注意、XⅢ.備考 2.その他の関連資料」の項参照



図IV-1. アルミ製容器とアプリケーターの外観

図IV-2. アルミ製容器の上部構造

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

4. 効能又は効果

潰瘍性大腸炎（重症を除く）

2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意

本剤が腸内で到達する範囲は概ね S 状結腸部までであり、直腸部及び S 状結腸部の病変に対して使用すること。[16.8.2 参照]

（解説）

外国において、^{99m}Tc 標識ブデソニドを軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者12例に単回直腸内投与した時の腸内での到達範囲（平均値±標準偏差）は25.4±10.3cmであり、S状結腸の遠位半分には12例全例が到達し、近位半分には9例が到達した。下行結腸の遠位3分の1には7例が到達した¹⁾。12例中5例はS状結腸より口側には到達しなかったことから効能・効果に関連する使用上の注意を設定した。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

6. 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。

（解説）

「IV.12.その他、XIII.備考 2.その他の関連資料」の項参照

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

国内第II相試験にて活動期潰瘍性大腸炎患者に対して本剤の1日1回及び1日2回を6週間投与した時の有効性を確認した²⁾。主要評価項目である寛解率は、プラセボ群20.4%に対し、1日1回群50.9%及び1日2回群48.2%と本剤投与群が有意に高かった（Wald検定； $p=0.0015$ 、 $p=0.0029$ ）。また、副次評価項目のひとつである粘膜治癒率は、プラセボ群5.6%に対し、1日1回群23.6%及び1日2回群46.4%と有意に高く（Wald検定； $p=0.0159$ 、 $p<0.0001$ ）、1日2回群は1日1回群より高い値を示した。安全性については、本剤投与により有害事象として血中コルチゾール減少及び血中コルチコトロピン減少が発現し、1日2回投与が1日1回投与と比較し発現頻度が高かったが、本試験でのグルココルチコイドに関連する有害事象の発現率上昇は認められず、重篤な有害事象、重度な有害事象の発現はなかった。以上、潰瘍性大腸炎患者への本剤の1日1回又は1日2回6週間直腸内投与の忍容性は許容し得るものと考えられた。

「V.5.(3)用量反応探索試験」の項参照

4. 用法及び用量に関連する注意

7. 用法及び用量に関連する注意

本剤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し、漫然と投与を継続しないこと。[17.1.1参照]

(解説)

本剤は、国内第Ⅲ相試験で、本剤の有効性は、6週間投与で主要評価項目の粘膜治癒率について、プラセボに対する優越性が検証された(尤度比検定; $p < 0.0001$)³⁾。また、6週間投与で粘膜治癒に至らなかった場合、さらに6週間の計12週間投与で、粘膜治癒に至る患者がいることも確認された。安全性については、12週間投与までに認められた主な副作用は高血圧であり、許容可能であった³⁾。一方、本剤はステロイド製剤であり、長期投与した場合には副腎皮質機能抑制等の全身作用等が発現する可能性を否定できないこと、本剤を12週間を超えて投与した試験成績はないことから漫然と投与しないよう注意喚起が適切であることから設定した。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

以下の国内臨床試験の評価資料をもとに承認された。

試験区分 試験番号	試験デザイン	対象	例数	ブデソニド の用量	対照薬	投与期間
第Ⅰ相試験 ⁴⁾ AJG511/CP1	プラセボ対照 無作為化二重盲検	健康成人男性 (日本人)	26例	2mg/日 4mg/日	プラセボ	1日間(朝投与) + 4日間(朝夕投与)
第Ⅱ相試験 ²⁾ AJG511/ET1	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	活動期潰瘍性 大腸炎患者 (日本人)	165例	2mg/日 4mg/日	プラセボ	6週間
第Ⅲ相試験 ³⁾ AJG511/CT1	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	活動期潰瘍性 大腸炎患者 (日本人)	126例	4mg/日	プラセボ	6～12週間

また、以下の海外で実施された第Ⅰ相試験2試験、第Ⅱ相試験1試験、第Ⅲ相試験5試験を参考資料として臨床データパッケージに含めた。

試験区分 試験番号	試験デザイン	対象	例数	ブデソニド の用量	対照薬	投与期間
第Ⅰ相試験 (BUF-7/BIO)	非盲検単一施設単 回投与及び反復投 与	健康な男性 (外国人)	18例	2mg/日 4mg/日	-	5日
第Ⅰ相試験 (BUF-4/BIO)	非盲検単回投与	軽症から中等症 の活動期潰瘍性 大腸炎患者 (外国人)	12例	2mg/日	-	1日
海外第Ⅱb相試験 (BUF-5/UCA)	多施設無作為化 プラセボ対照二重 盲検並行群間試験	軽症から中等症の 活動期の潰瘍性 直腸炎又は潰瘍性 直腸S状結腸炎 (外国人)	222例	2mg/日 4mg/日	プラセボ	6週間
第Ⅲ相試験 (BUCF3001)	多施設無作為化 プラセボ対照二重 盲検並行群間試験		265例	2～4mg/日	プラセボ	6週間 (初めの2週間は1 日2回、次の4週間 は1日1回投与)
第Ⅲ相試験 (BUCF3002)	多施設無作為化 プラセボ対照二重 盲検並行群間試験		281例	2～4mg/日	プラセボ	6週間 (初めの2週間は1 日2回、次の4週間 は1日1回投与)
第Ⅲ相試験 (BUF-6/UCA)	多施設無作為化 実薬対照非盲検 並行群間試験		248例	2mg/日	ヒドロコ ルチゾン 酢酸エス テル100 mg	8週間
第Ⅲ相試験 (BUF-9/UCA)	多施設無作為化 実薬対照二重盲検 ダブルダミー並行 群間試験		535例	2mg/日	ブデソニド 注腸剤 2mg/日	4週間
第Ⅲ相試験 (BFPS3073)	多施設非盲検		114例	2～4 mg/日	-	6週間を1サイクル (初めの2週間は1 日2回、次の4週間 は1日1回投与)と し、最高8サイクルま で投与

(2) 臨床薬理試験

第Ⅰ相試験(AJG511/CP1)⁴⁾

日本人健康成人男性を対象に、本剤又はプラセボを1日1回(1日間)及び1日2回4日間直腸内投与し、薬物動態及び薬力学を検討した。併せて、安全性についても確認した。

本剤1日2回の直腸内投与で、ブデソニドの蓄積性は認められなかった。本剤投与で、プラセボに比較し、顆粒球数のAUCは増加したが、リンパ球数のAUCは変化しなかった。血漿中コルチゾールは本剤投与で、減少傾向が認められたが、各投与日の投与開始後24時間(翌日の午前8時)の血漿中コルチゾールは、1日2回の投与期間中に、大きな変動は認められなかった。ブデソニドの血中からの代謝により、血漿中コルチゾールへの影響は翌日まで持ち越されないと推察された。

本剤投与で発現した主な有害事象は血中コルチゾール異常であり、他の有害事象も含めていずれも軽度であった。治験薬との因果関係が関連ありと判定された有害事象は、本剤群の血中コルチゾール異常2/18例(11.1%)であった。2例ともコルチゾールの低下がみられたが、血漿中ACTH濃度の変動と

連動していることから、本剤投与によるネガティブフィードバックのためと推察された。投与終了後7日目には血漿中コルチゾール濃度、血漿中ACTH濃度ともに基準値内に回復した。これらのことから、本剤の忍容性は良好であると判断された。

(3) 用量反応探索試験

第Ⅱ相試験 (AJG511/ET1) ²⁾

目的	活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、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2mg/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する。
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
対象	活動期の潰瘍性大腸炎患者
主な登録基準	①Modified Mayo Disease Activity Index (以下、MMDAIとする)のサブスコアに関する基準値 【仮登録日(-1週)】以下の条件をすべて満たす患者 「排便回数スコア」が0~2点 「血便スコア」が1~2点、かつ、調査対象日のすべての日において1点以上 「内視鏡所見スコア」が2点 【本登録日(0週)】以下の条件をすべて満たす患者 「排便回数スコア」が0~2点 「血便スコア」が1~2点、かつ、調査対象日のすべての日において1点以上 ②大腸内視鏡検査にて現在の病変が直腸からS状結腸の範囲を超えない患者 ③同意取得時の満年齢が16歳以上70歳未満の外来患者(性別は不問) 等
主な除外基準	①治験薬投与開始前の一定期間内に、一定用量を超えるメサラジン製剤、副腎皮質ホルモン製剤、免疫調節剤、抗TNF- α 抗体製剤、潰瘍性大腸炎治療目的の抗生物質、抗菌剤等の投与や血球成分除去療法を受けた患者 ②ブデソニドにアレルギー反応の既往を有する患者 等
投与量・投与方法及び投与期間	本剤(ブデソニドとして2mg/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週間投与する。ただし、本剤の1日1回投与群は朝にプラセボを、夜に本剤を投与する。
被験者数 (解析対象集団)	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) Per protocol set (PPS): 141例(1日1回群48例、1日2回群48例、プラセボ群45例) 安全性解析対象集団: 165例(1日1回群55例、1日2回群56例、プラセボ群54例)
評価項目	有効性: (1) 主要評価項目 寛解率【6週】: 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 \leq 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 (2) 副次評価項目 ①粘膜治癒率: 内視鏡所見スコア=0点の被験者の割合 ②MMDAI \leq 1点の被験者の割合 ③血便スコアが0点の被験者の割合 等 安全性: ・有害事象 ・副作用 その他: ・受容性アンケート
解析方法	主要評価項目: 主解析はFASを対象とし、投与群ごとに寛解率【6週】の点推定値及び両側95%信頼区間を算出する。寛解率【6週】を目的変数、投与群及び下記の割付因子を説明変数としたロジスティック回帰モデルを構築し、プラセボ群に対する本剤各投与群の寛解オッズ比を求める。群間の評価はWald検定を用いる。 ・本登録日の排便回数スコア、血便スコア、内視鏡所見スコアの合計(3点以上4点以下、5点以上6点以下) ・今回の活動期における寛解導入療法の期間(4週未満、4週以上) ・病変部位による分類(直腸のみ、直腸からS状結腸まで)

注) 本剤の承認された用法及び用量は、成人には1回あたり1プッシュ、1日2回直腸内噴射である。

<結果>

[主要評価項目(寛解率)]

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(図V-1)。

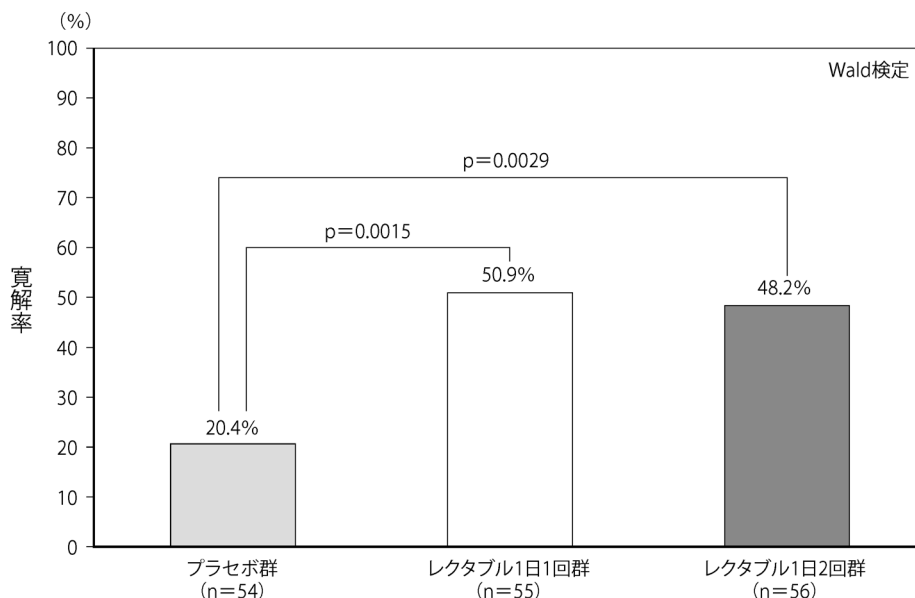


図 V-1

[副次評価項目(粘膜治癒率)]

投与6週後の粘膜治癒率(FAS)は、本剤1日1回群23.6% (14.4~36.3%) (以下、両側95%信頼区間)、本剤1日2回群46.4% (34.0~59.3%)、プラセボ群5.6% (1.9~15.1%)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5.143 (1.516~23.716)、15.553(4.850~70.232)で、両側95%信頼区間の下限値は1を上回った(図V-2)。

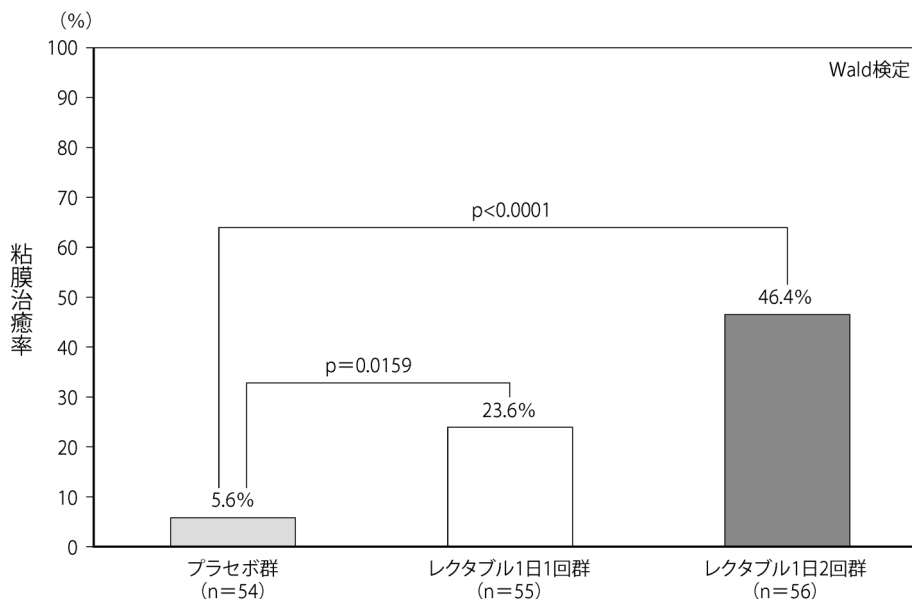
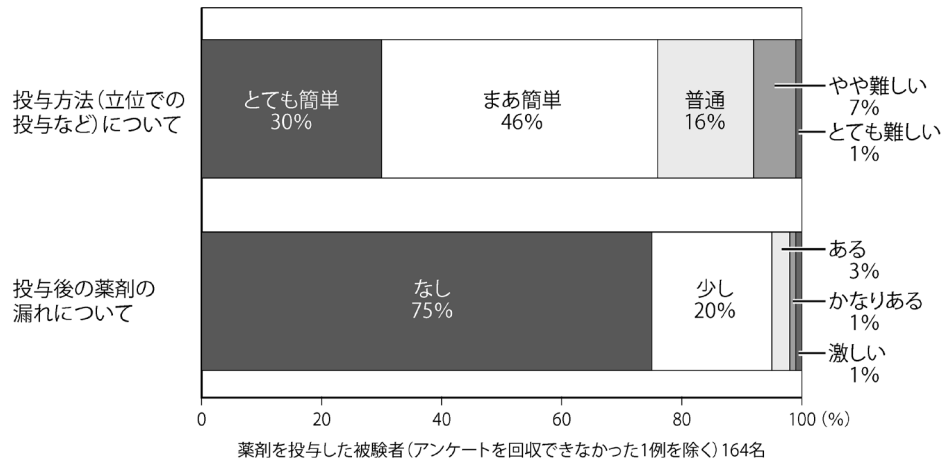


図 V-2

[受容性アンケート]

投与方法(立位での投与など)については、「とても簡単」から「普通」が92.7%、「やや難しい」、「とても難しい」が合わせて8%であった。また、投与後の薬剤の漏れについては、「なし」から「少し」が95%、「ある」以上が5%であった。(図V-3)



図V-3

[安全性]

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。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

第Ⅲ相試験 (AJG511/CT1) ³⁾

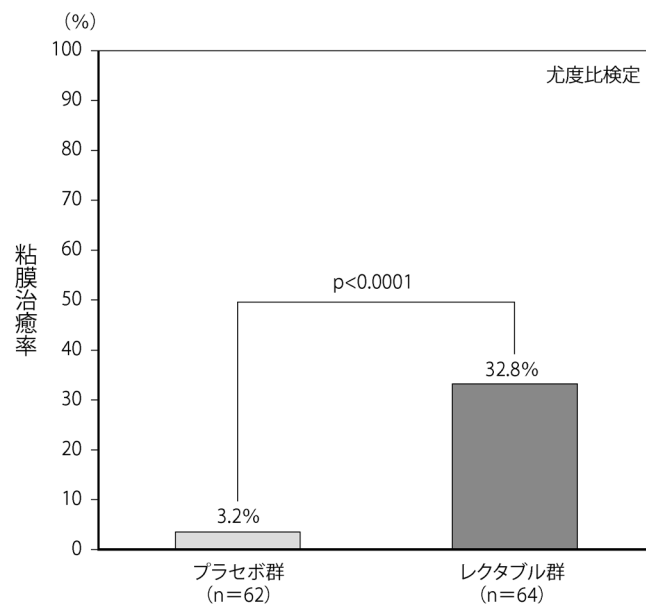
目的	活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、プラセボを対照とした二重盲検比較試験により本剤2mg(ブデソニドとして)を1日2回6週間直腸内投与した際の粘膜治癒率を主要評価項目としてプラセボに対する優越性を検証するとともに安全性を検討する。 また、6週間投与にて治療反応が認められたが粘膜治癒には至らなかった患者を対象に、本剤を更に6週間継続投与した際の安全性及び有効性を検討する。
試験デザイン	プラセボ対照無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較試験
対象	活動期の潰瘍性大腸炎患者
主な登録基準	①Modified Mayo Disease Activity Index(以下、MMDAIとする)の排便回数スコアの平均が0～2点の患者 ②MMDAIの血便スコアの平均が1～2点かつすべての日において1点以上の患者 ③MMDAIの内視鏡所見スコアが直腸からS状結腸において最も活動性の高い部位で2点かつS状結腸を超えた口側の部位で1点以下の患者 ④同意取得時の満年齢が16歳以上の外来患者(性別は不問) 「継続投与の対象患者」 ①適格性判定時に活動性が高いと特定した部位について、当該部位の6週時の内視鏡所見スコアが1点と治験責任医師又は治験分担医師により判定された患者 ②対象疾患の症状から、治験責任医師又は治験分担医師により継続投与が必要と判断された患者 等
主な除外基準	①治験薬投与開始前の一定期間内に、一定用量を超えるメサラジン製剤、副腎皮質ホルモン製剤、免疫調節剤、抗TNF- α 抗体製剤、潰瘍性大腸炎治療目的の抗生物質、抗菌剤等の投与や血球成分除去療法を受けた患者 ②ブデソニドにアレルギー反応の既往を有する患者 等
投与量・投与方法及び投与期間	本剤(ブデソニドとして2mg/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噴射し投与する。投与期間は6週間とし、継続投与する場合はさらに6週間とする。
被験者数(解析対象集団)	[6週投与例] FAS:126例(本剤群64例、プラセボ群62例) PPS:118例(本剤群60例、プラセボ群58例) 安全性解析対象集団:126例(本剤群64例、プラセボ群62例) [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) 安全性解析対象集団:39例(本剤群20例、プラセボ群19例)
評価項目	有効性: (1)主要評価項目 粘膜治癒率【6週】:内視鏡所見スコア*0点の被験者の割合 (2)副次評価項目 ①寛解率【6週】:以下の3つの条件をすべて満たす被験者の割合 ・血便スコア=0点 ・内視鏡所見スコア* \leq 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 ②血便スコアが0点の被験者の割合【2週、4週、6週] 等 *中央判定委員会判定値 安全性: ・有害事象

	<ul style="list-style-type: none"> ・副作用 ・血症コルチゾール濃度の推移 <p>その他</p> <ul style="list-style-type: none"> ・受容性アンケート
解析方法	<p>主要評価項目： 主解析はFASを対象とし、投与群ごとに粘膜治癒率【6週】の点推定値及び95%信頼区間を求める。 粘膜治癒率【6週】について、本剤群とプラセボ群の対比を、下記の割付因子を共変量としたロジスティック回帰モデルで設定し、尤度比検定により優越性の検定を行う。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 今回の活動期の治療における局所製剤を使用有無（無し、有り） ・ 本登録日の排便スコア、血便スコア、内視鏡所見スコアの合計（4以下、5以上） ・ 原疾患の病変部位による分類（直腸及びS状結腸に限局、S状結腸を超えて口側に伸展）

<結果>

[主要評価項目(粘膜治癒率)]

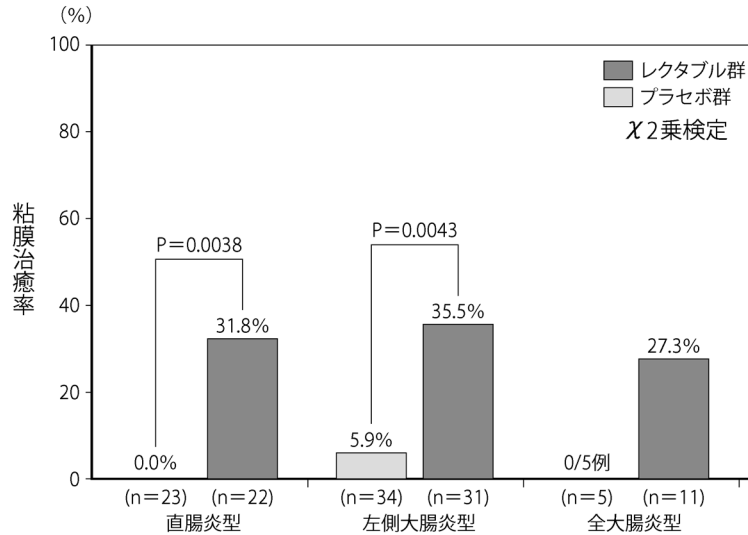
投与6週後の粘膜治癒率(FAS)は、本剤群32.8% (22.6~45.0%) (以下、両側95%信頼区間)、プラセボ群3.2% (0.9~11.0%)であった。本剤群のプラセボ群に対するオッズ比の点推定値(両側95%信頼区間)は、17.20(4.50~114.38)で、両側95%信頼区間の下限値は1を上回った(図V-4)。



図V-4

[病変の拡がりによる分類別の粘膜治癒率(直腸からS状結腸にかけての病変部位を判定)]

病変の拡がりによる分類別の粘膜治癒率は、直腸炎型、左側大腸炎型、全大腸炎型の順で、本剤群が31.8% (7/22例)、35.5% (11/31例)、27.3% (3/11例)、プラセボ群が0% (0/23例)、5.9% (2/34例)、0% (0/5例)であった。それぞれの部分集団におけるプラセボ群との差の点推定値(両側95%信頼区間)は31.8% (10.8~52.7%)、29.6% (10.1~47.7%)、27.3% (-19.6~56.6%)であった(図V-5)。



図V-5

[副次評価項目(寛解率)]

投与6週後の寛解率(FAS)は、本剤群40.6% (29.5~52.9%) (以下、両側95%信頼区間)、プラセボ群16.1% (9.0~27.2%)であった。プラセボ群との差の点推定値(両側95%信頼区間)は24.5% (8.8~38.6%)であり、本剤群はプラセボ群と比較し有意に高値であった。

[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^{※1}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。

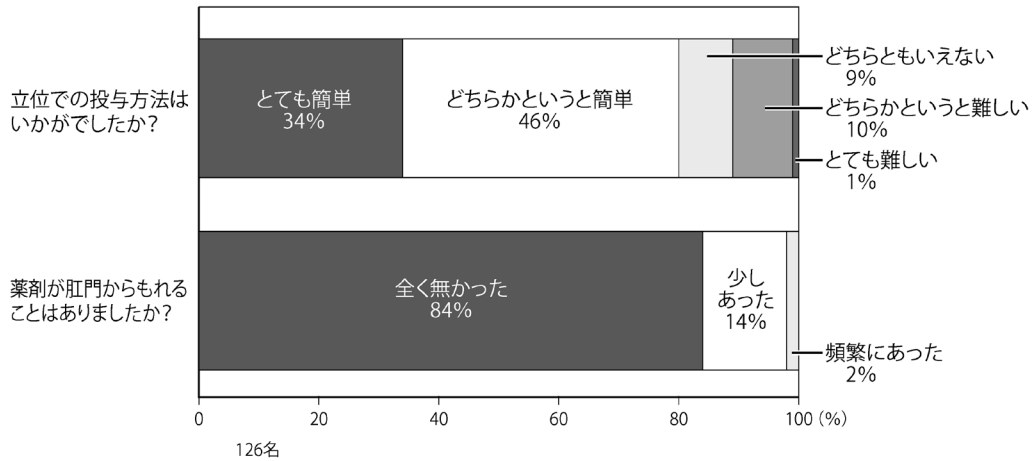
なお、12週間投与終了時に大腸内視鏡検査が実施できた被験者は28例で、内視鏡所見スコアが0点となった被験者数は、本剤群が40% (6/15例)、プラセボ群が0% (0/13例)であった。

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。

^{※1}16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

[受容性アンケート]

「立位での投与方法はいかがでしたか」の問いに対して、「とても簡単」から「どちらともいえない」が89%、「どちらかという難しい」、「とても難しい」が合わせて11%であった。また、「治験薬投与期間中に薬液が肛門からもれることはありましたか」の問いに対して、「全く無かった」から「少しあった」が98%、「頻繁にあった」が2%であった(図V-6)。



図V-6

[安全性]※2

①6週投与例(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。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。

表V-1. 副作用発現頻度

	プラセボ群	本剤群
対象症例数	62	64
副作用発現症例数(%)	6(9.7)	11(17.2)
<感染症および寄生虫症>	1(1.6)	0
鼻咽頭炎	1(1.6)	0
<代謝及び栄養障害>	2(3.2)	0
高尿酸血症	1(1.6)	0
高アマラーゼ血症	1(1.6)	0
<精神障害>	0	1(1.6)
不眠症	0	1(1.6)
<血管障害>	1(1.6)	3(4.7)
高血圧	1(1.6)	3(4.7)
<胃腸障害>	0	3(4.7)
痔核	0	1(1.6)
便秘	0	1(1.6)
肛門そう痒症	0	1(1.6)
<生殖系および乳房障害>	0	1(1.6)
性器出血	0	1(1.6)
<一般・全身障害および投与部位の状態>	1(1.6)	1(1.6)
末梢性浮腫	0	1(1.6)
炎症	1(1.6)	0
<臨床検査>	2(3.2)	2(3.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	1(1.6)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	1(1.6)
白血球数減少	1(1.6)	0
白血球数増加	1(1.6)	0

※副作用の分類名、副作用名は MedDRA/J(ver17.1)の器官別大分類、基本語を用いて表示。

②12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。なお、本試験において、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。

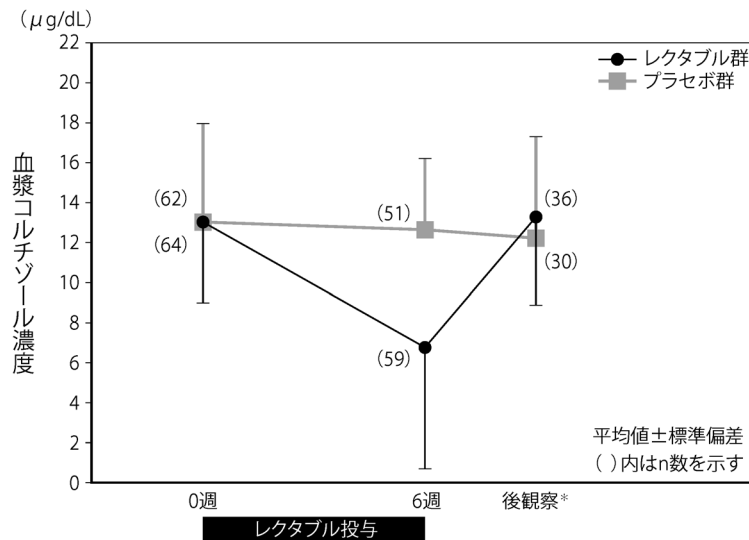
時期別の副作用発現率(初回発現)は、治験期間1~14日、15~28日、29~42日、43~56日、57~70日、71~84日、85日以上の順で、本剤群が5.0%、0%、5.0%、0%、5.0%、0%、0%、プラセボ群が0%、0%、5.3%、5.3%、0%、0%、0%であり、いずれの群も6週以降、発現率が高くなる傾向は認められなかった。

※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。

③ 血漿コルチゾール濃度への影響

・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(図V-7-1)。

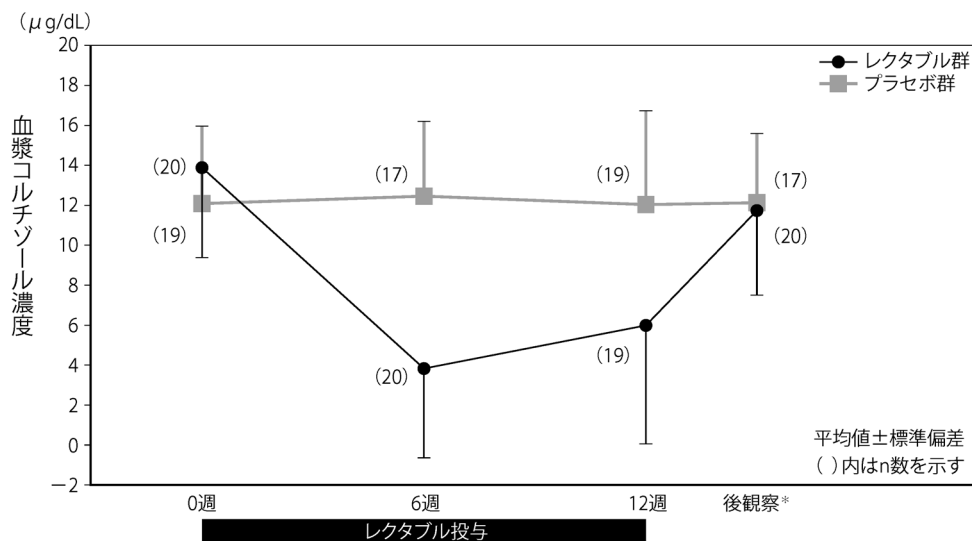


*後観察(6週投与終了後14~27日に実施)は、6週投与で試験を終了した患者のデータである。

図 V-7-1

・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(図V-7-2)。



*後観察(12週投与終了後14~28日に実施)は、12週で試験を終了した患者のデータである。

図 V-7-2

2) 安全性試験

該当資料なし

(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

- 1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

- 2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当資料なし

(7) その他

該当しない

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

プレドニゾロン、ベタメタゾン、ベクロメタゾンなどのグルコルチコイド

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位: 腸管粘膜

作用機序: グルコルチコイド受容体を介した抗炎症作用

(2) 薬効を裏付ける試験成績

① *In vitro* における作用

①-1) 受容体結合親和性

グルコルチコイド耐性を含むグルコルチコイド療法に対する個人の反応性は、グルコルチコイド受容体密度及び受容体結合親和性に依存している可能性があり、グルコルチコイド受容体結合親和性は臨床使用に当たって特に重要である⁵⁾。グルコルチコイドは受容体結合親和性によって分類することができ、局所での抗炎症活性は、グルコルチコイド受容体結合親和性と相関することが示されている⁶⁾。

ヒトのグルコルチコイド受容体結合親和性を比較した試験⁵⁾においてブデソニドはデキサメタゾンよりも約9倍高いグルコルチコイド受容体結合親和性を有することが報告されている(表VI-1)。また、本剤はブデソニドの22R体と22S体のエピマーの約1:1の混合物であるが、ラット耳介浮腫形成抑制試験及びヒトにおける皮膚ブランピング試験において、22R-ブデソニドは22S-ブデソニドより約2倍高い活性を示すことが報告されている⁷⁾。

表VI-1. 代表的なグルコルチコイドのヒトのグルコルチコイド受容体結合親和性の比較
(デキサメタゾンの受容体結合親和性を100として表示)

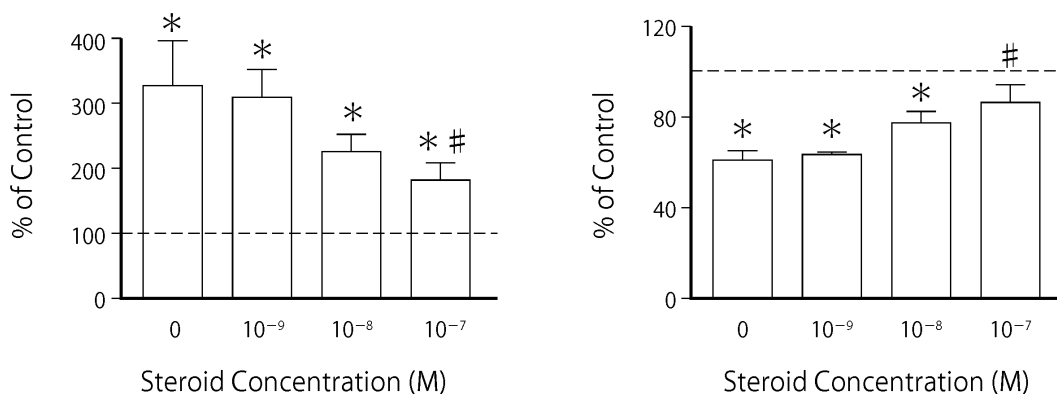
グルコルチコイド	相対的受容体結合親和性
ブデソニド	935 ^a
ヒドロルチゾン	9 ^b
トリアムシノロン	9 ^b
プレドニゾロン	16 ^b
メチルプレドニゾロン	42 ^b
ベタメタゾン	58 ^b
デキサメタゾン	100
フルニソリド	190 ^a
トリアムシノロンアセトニド	233 ^b
ベクロメタゾンモノプロピオネート	1022 ^a
フルチカゾン	1800 ^a

a: ヒト滑膜組織、b: ヒト肺組織

①-2) *In vitro* 抗炎症作用

単層培養したヒト結腸上皮細胞T84株にエンドトキシンで活性化したヒト末梢血単球を添加して作製した*in vitro*炎症モデルに対するブデソニドの作用が、上皮細胞のイオン分泌の変化(短絡電流)及び上皮細胞の透過性(経上皮電気抵抗)を指標として検討されている⁸⁾。

ブデソニドは 10^{-9} ~ 10^{-7} Mの濃度において濃度依存的に炎症上皮細胞の異常、すなわち上昇した短絡電流を減少させ、経上皮電気抵抗の低下を正常化し、*in vitro*での炎症モデルにおいて抗炎症作用を示した(図VI-1)。



図VI-1. ヒト結腸上皮細胞 *in vitro* 炎症モデルに対するブデソニドの作用

左図: 短絡電流に対する影響、右図: 経上皮電気抵抗に対する影響

図中のバーは標準誤差を示す。# $p < 0.05$ (ブデソニド無添加群との比較、Newman-Keuls comparison)、

* $p < 0.05$ (正常細胞との比較、Newman-Keuls comparison)

② *In vivo* における作用

②-1) 抗炎症作用

各種炎症動物モデルに対するコルチコステロイドの局所投与及び全身投与(皮下投与)における抗炎症作用が比較検討されている⁹⁾。

ブデソニドの各種炎症動物モデルに対する抗炎症作用は、フルオシノロンアセトニドと比較して弱かったが、ベタメタゾン吉草酸エステル、ヒドロコルチゾン酢酸エステル及びヒドロコルチゾン酪酸エステルよりも強い抗炎症作用を示した(表VI-2)。

表VI-2. 各種炎症動物モデルに対するコルチコステロイドの抗炎症作用

試験方法(動物種)	相対的抗炎症作用 (ブデソニド=1)							
	ベタメタゾン 吉草酸エステル		ヒドロコルチゾン 酢酸エステル		ヒドロコルチゾン 酪酸エステル		フルオシノロン アセトニド	
	全身	局所	全身	局所	全身	局所	全身	局所
カラゲニン足浮腫(ラット)	0.03	0.125	<0.01	0.005	0.03	0.02	11	>1
クロトン油耳介浮腫(ラット)	<1	0.09	<1	<1	<1	<1	>1	>1
綿球肉芽腫(ラット)	<0.03	0.26	ND	ND	ND	ND	ND	ND
アジュバント関節炎(ラット)	0.21	ND	ND	ND	ND	ND	ND	ND
クロトン油皮膚炎(ラット)	ND	0.12	ND	ND	ND	ND	ND	ND
接触性皮膚炎(マウス)	0.15	<1	0.01	<1	0.03	<1	0.67	>1

ND: 検討されていない

また、マウスの接触性皮膚炎における皮下投与後の胸腺萎縮作用（全身性作用）のED₃₀値とマウス耳介の浮腫形成抑制作用（抗炎症作用）のED₅₀値との比は、ブデソニドでは24.50であり、他のコルチコステロイドと比較して約8倍高く、全身性作用と抗炎症作用が最も乖離していた（表VI-3）。

表VI-3. マウス接触性皮膚炎に対するブデソニド及び他のコルチコステロイド皮下投与における全身性作用と抗炎症作用の比

コルチコステロイド	耳介浮腫形成抑制作用 (ED ₅₀ , mg/kg)	胸腺萎縮作用 (ED ₃₀ , mg/kg)	全身性作用/抗炎症作用
ブデソニド	0.02	0.49	24.50
ベタメタゾン吉草酸エステル	0.13	0.40	3.08
ヒドロコルチゾン酢酸エステル	1.41	1.37	0.97
ヒドロコルチゾン酪酸エステル	0.70	0.64	0.91
フルオシノロンアセトニド	0.03	0.07	2.33

また、ラット耳介浮腫モデルにおいて各種グルココルチコイドを局所投与したときの治療係数[局所の抗炎症作用（ラット耳介の浮腫形成抑制）/全身性作用（胸腺萎縮）の比と定義したもの]を比較した結果が報告^{10,11)}されており、ブデソニドの治療係数はプレドナシロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノロンアセトニド及びフルニソリドの治療係数と比較して11~20倍高かった（表VI-4）。

表VI-4. ラットにコルチコステロイドを局所投与後のブデソニドに対する相対的作用及び治療係数

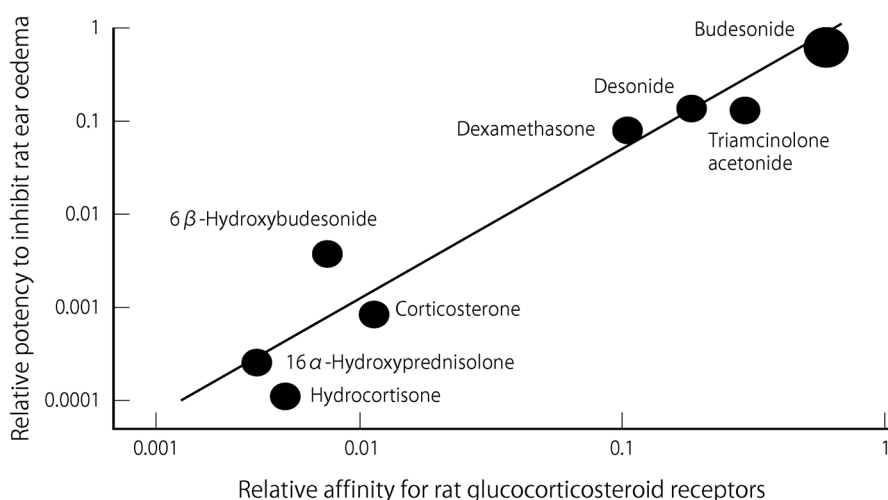
作用	相対的作用(ブデソニド=1)			
	プレドナシロン	トリアムシノロン アセトニド	フルオシノロン アセトニド	フルニソリド
局所作用 (耳介浮腫形成抑制)	0.2	0.3	0.7	0.7
全身性作用 (胸腺萎縮)	2.2	5.3	8.5	12.8
治療係数 ^a	0.09	0.06	0.08	0.05

a: 治療係数=局所作用及び全身性作用の相対的作用の比

ブデソニドの有する高い治療係数は、グルココルチコイド受容体に対する高い親和性及び全身吸収後の肝臓における効率的な代謝不活化によるものと考えられており^{7,11)}、ブデソニドは抗炎症作用と全身性作用の比が優れていることから、多くの適応症において臨床試験が実施されている^{10,12)}。

別の試験によると、ブデソニドをラット耳介に局所投与したときの浮腫形成抑制作用（抗炎症作用）のED₅₀値は約100 ng/cm²であったが、同じ投与経路による胸腺萎縮作用（全身性作用）のED₅₀値は約100 μg/cm²であった⁷⁾。これは、ブデソニドの治療用量と有害作用を発現する用量の間に約1000倍の開きがあることを示している。

グルココルチコイド受容体結合親和性とラット耳介浮腫モデルにおけるグルココルチコイドの局所投与による抗炎症効力の相関性が報告¹³⁾されており、グルココルチコイド受容体親和性と抗炎症効力の間に直線的な比例関係があることが示された。ブデソニドは比較薬としたトリアムシノロンアセトニド、デキサメタゾン、プレドナシロン（デソニド）、6β-ヒドロキシブデソニド、コルチコステロン、16α-ヒドロキシプレドニゾロン及びヒドロコルチゾンよりも高いグルココルチコイド受容体結合親和性を示し、それに比例した強い抗炎症作用が認められた（図VI-2）。



図VI-2. ラットグルココルチコイド受容体結合親和性とラット耳介浮腫モデルにおける局所投与による抗炎症効力の相関

②-2) 実験的腸炎に対する作用

酢酸により実験的に誘発したラット大腸炎モデルにおけるブデソニドの抗炎症作用が検討されている¹⁴⁾。酢酸誘発大腸炎ラットにブデソニド5 mL (10^{-5} M)を1日2回、3日間結腸内投与、又は0.75 mg/kgを1日1回3日間皮下投与した。酢酸投与4日目に大腸炎症組織の病理組織学的検査、MPO活性及び血漿滲出量の測定を行った。

その結果、ブデソニドの結腸内投与 (10^{-5} M: 全量が吸収されたとして0.17 mg/kgに相当)及び皮下投与によって、大腸炎の特徴である結腸のMPO活性の上昇、血漿滲出及び病理組織学的変化の統計学的に有意な抑制が認められた(表VI-5)。

表VI-5. 酢酸誘発ラット大腸炎モデルにおけるブデソニドの作用

群	病理組織学的スコア ^a	MPO 活性 (units/g 組織乾燥重量)	血漿滲出量 (μ L/min/g 組織乾燥重量)
無処置群	1.5 \pm 0.2*	83.8 \pm 5.5###	0.28 \pm 0.05###
大腸炎対照群	14.8 \pm 0.8	258.6 \pm 23.4	1.68 \pm 0.18
ブデソニド: 結腸内投与、 10^{-5} M (1日2回)	3.5 \pm 0.4*	109.1 \pm 8.3###	0.56 \pm 0.08###
ブデソニド: 皮下投与、 0.75mg/kg	3.0 \pm 0.4*	-	0.58 \pm 0.09###

表中の値は平均値 \pm 標準誤差で示す(n=6)。

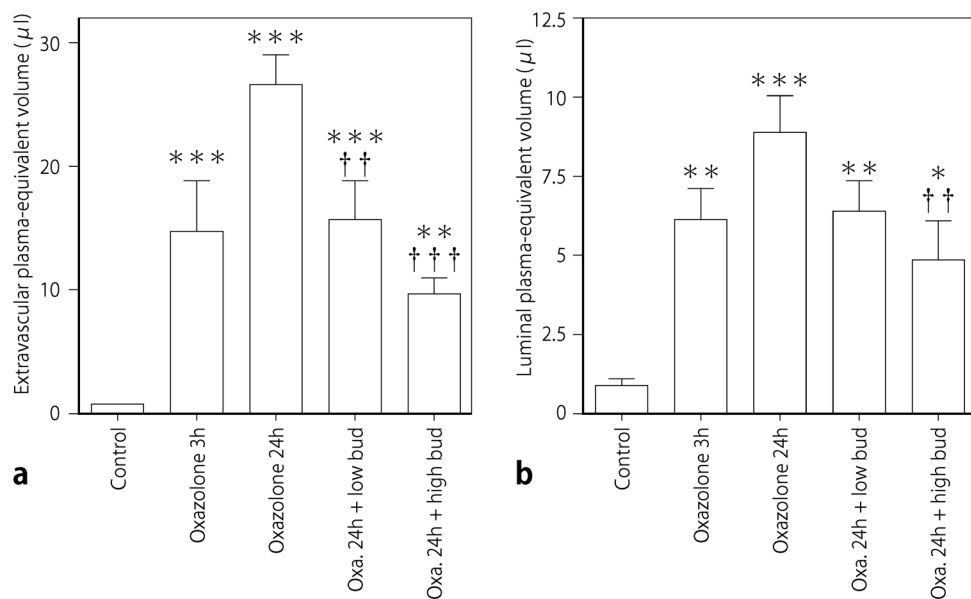
a: 潰瘍、粘膜細胞枯渇、腺窩膿瘍、炎症性包囊、粘膜萎縮、浮腫、炎症性細胞浸潤及び血管拡張についてそれぞれ重症度に従い 0~3 のスコアを付けた。

*p<0.05 (大腸炎対照群との比較、Wilcoxon rank sum test)、###p<0.001 (大腸炎対照群との比較、Student's t-test)

また、オキサゾロンにより実験的に誘発したラット大腸炎モデルにおけるブデソニドの抗炎症作用が報告されている¹⁵⁾。オキサゾロン誘発大腸炎ラットにブデソニド60 nmol/kg (0.029 mg/kg) 及び300 nmol/kg (0.129 mg/kg)を直腸内投与し、直腸内に投与した⁵¹Cr-EDTAの血漿中濃度から吸収透過性を、静脈内投与した¹²⁵I-アルブミン及びエバンスブルーの組織中及び血漿中濃度から血漿滲出反応を測定した。また、大腸の局所血流量を測定した。

その結果、ブデソニド0.129 mg/kgの投与により大腸炎により増大した吸収透過性の抑制がみられたが統計学的に有意な差ではなかった。大腸組織及び大腸管腔内の血漿滲出反応に対してブデソニドは0.029 又は0.129 mg/kgの用量で統計学的に有意な抑制作用を示した(図VI-3)。

また、ブデソニドは0.129 mg/kgの用量で大腸炎により増大した結腸の局所血流量を統計学的に有意に抑制した。



図VI-3. オキサゾロン誘発ラット大腸炎モデルにおける血漿滲出反応に対するブデソニドの効果

a: 大腸組織、b: 大腸管腔内、low bud=0.029 mg/kg、high bud=0.129 mg/kg、図中のバーは標準誤差を示す (n=5~14)。*p<0.05、**p<0.01、***p<0.001(対照群との比較、Fisher protected least significant difference test)、††p<0.01、†††p<0.001(オキサゾロン24時間処置群との比較、Fisher protected least significant difference test)

(3) 作用発現時間・持続時間

「VII.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

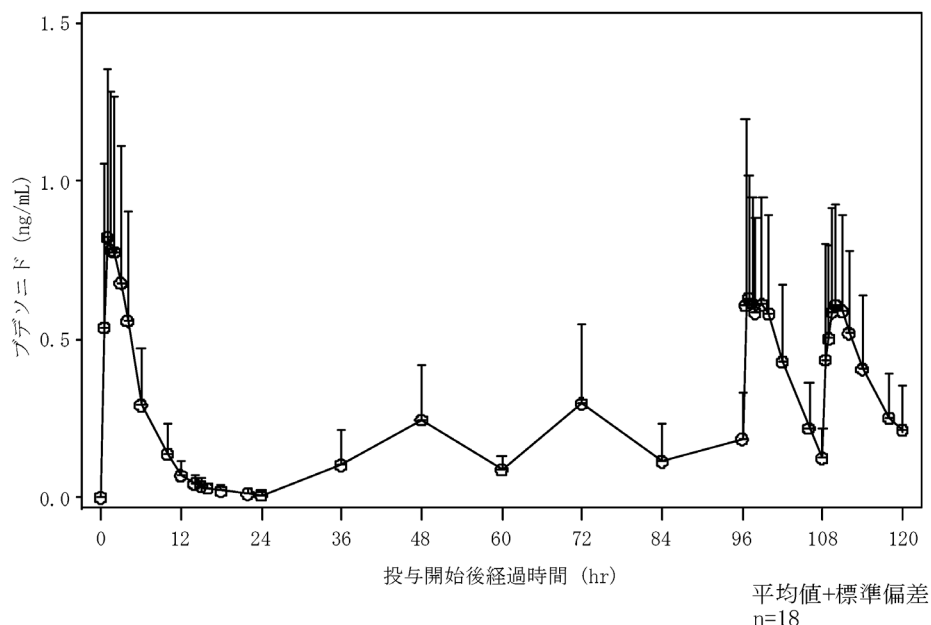
(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

直腸内単回または反復投与した際の血清中濃度

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(0.908743±0.554142 ng/mL)に達し、半減期は約4時間であった⁴⁾。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 T_{max} 、及び C_{max} は単回投与時と大きな違いはなかった⁴⁾。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(図VII-1、表VII-1)。



図VII-1. 直腸内投与時の血清中ブデソニド濃度の推移

表VII-1. 日本人健康成人男性に本剤(ブデソニドとして2mg)を直腸内へ単回または反復投与した時の血清中ブデソニド濃度

	C_{max} (ng/mL)	T_{max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	$t_{1/2}$ (hr)	Vd/F (L)	CL/F (L/min)
1日目 (単回投与)	0.908743 ±0.554142	1.472 ±0.757(1.50)	4.930 ±2.888	3.996 ±2.241	2912.128 ±1793.759	8.535 ±3.969
5日目 (1回目投与) ^{a)}	0.776802 ±0.525239	2.167 ±1.706(2.00)	4.936 ±2.697			
(2回目投与) ^{b)}	0.692492 ±0.372510	2.139 ±0.997(2.00)	4.812 ±2.521	6.516 ±2.032		

n=18、平均値±標準偏差(T_{max} :中央値)

a) C_{max} (0-12h)、 AUC_{0-12} 、 T_{max} (0-12h)

b) C_{max} (12-24h)、 AUC_{12-24} 、 T_{max} (12-24h)、 $t_{1/2}$ (12h-t)

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

① 食事の影響

グレープフルーツジュース

② 併用薬の影響

CYP3A4阻害剤

「Ⅷ.7.(2)併用注意とその理由」の項参照

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

1-コンパートメントモデル

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

日本人健康成人男性18例に単回投与した時の消失速度定数は $0.206 \pm 0.069 \text{ hr}^{-1}$ であった。

(4) クリアランス

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クリアランス(CL/F)は $8.535 \pm 3.969 \text{ L/min}$ であった。

「Ⅶ.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(5) 分布容積

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分布容積(Vd/F)は $2912.128 \pm 1793.759 \text{ L}$ であった。

「Ⅶ.1.(2)臨床試験で確認された血中濃度」の項参照。

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

[バイオアベイラビリティ]

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、及び外国人に静脈内投与時のクリアランス値¹⁶⁾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。

5. 分布

[腸内における到達範囲 (外国人データ) ¹⁾]

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*フォーム(ブデソニド 2mg/20mL)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。

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11~40cm、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(表VII-2)。

「V.1.効能又は効果」の項参照

*:「ブデノファルク」は登録商標である。

表VII-2. ^{99m}Tc 標識ブデソニドブデノファルクフォーム単回直腸内投与後の
症例毎の直腸内の到達位置と到達までの時間

直腸からの到達位置	最大到達までの時間	病変部位の診察
11 cm	4 hr	左側大腸炎
40 cm	4 hr	左側大腸炎
12 cm	1 hr	左側大腸炎
36 cm	4 hr	左側大腸炎
25 cm	4 hr	左側大腸炎
33 cm	6 hr	S状結腸炎
29 cm	6 hr	左側大腸炎
30 cm	4 hr	左側大腸炎
18 cm	0.5 hr	左側大腸炎
27 cm	4 hr	左側大腸炎
23 cm	6 hr	左側大腸炎
38 cm	4 hr	左側大腸炎

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

<参考:マウス>

雄有色及び妊娠マウス(C57BL)に³H-ブデソニドを、雄は1.94 mg/kg及び2.58～2.71 mg/kg、雌は1.64～2.11 mg/kgの用量で単回静脈内投与し、所定の時間に全身オートラジオグラフィー法による放射能の組織分布を検討した¹⁷⁾。わずかながら血液－脳関門を通過し、脳室、脈絡叢、小脳へ分布した。大脳への分布は認められなかった。

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考:マウス>

妊娠マウス(C57BL)に³H-ブデソニドを1.64～2.11 mg/kgの用量で単回静脈内投与し、所定の時間に全身オートラジオグラフィー法による放射能の組織分布を検討した¹⁷⁾。その結果、胎児の副腎で高い放射能が認められ、放射能の胎児移行が認められた。

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

<参考>

本剤の有効成分であるブデソニドの吸入剤において、わずかに、母乳中にブデソニドが移行するとの結果が得られたとの報告がある。

1) 血漿及び母乳中の濃度(外国人データ)

気管支喘息を有する産後1～6カ月の授乳婦8例に、200又は400 μ gのブデソニドをドライパウダー吸入器により1日2回、少なくとも3カ月吸入させた試験で、吸入後8時間にわたって得られた乳汁中のブデソニドの最高濃度(C_{max})はそれぞれの用量で0.39及び0.78 nmol/Lであり、母乳中に移行する結果が得られた¹⁸⁾。

2) ラット

授乳中ラット(Sprague-Dawley)に³H-ブデソニドを0.1 mg/kgの用量で単回皮下投与し、投与後1、2、4、6及び24時間における乳汁並びに血液中放射能濃度を測定した¹⁹⁾。

乳汁中放射能は投与後6時間に最高濃度(210 ng eq./mL)に達し、24時間後では最高濃度の7%にまで減少した。また、乳汁中放射能濃度はいずれの時点においても血液中放射能濃度より高く(投与後6時間では39.3倍)、³H-ブデソニドは乳汁へ移行することが示された。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考:ラット>

表Ⅶ-3. 雄ラットに ³H-ブデソニド 0.1 mg/kg を 1 日 1 回反復皮下投与したときの放射能の組織分布

組織名	最終投与後 24 時間			最終投与後 48 時間	
	単回	7 回	21 回	単回	21 回
血清	0.70 ± 0.02	1.88 ± 0.03	1.40 ± 0.16*	0.46 ± 0.03	1.09 ± 0.21
血液	0.70 ± 0.08	7.71 ± 2.29	5.77 ± 0.90*	1.13 ± 0.40	10.66 ± 4.35
大脳	0.19 ± 0.01	1.18 ± 0.13	2.60 ± 0.95	0.26 ± 0.03	1.30 ± 0.11**
小脳	0.20 ± 0.02	1.09 ± 0.06	1.68 ± 0.11**	0.22 ± 0.01	1.36 ± 0.09**
下垂体	5.01 ± 0.37	18.02 ± 0.74**	ND	5.40 ± 1.00	ND
甲状腺	4.29 ± 0.71	18.34 ± 0.11	9.60 ± 0.41**	3.12 ± 0.56	6.68 ± 2.39
眼球	0.32 ± 0.04	1.27 ± 0.09	1.16 ± 0.02**	0.33 ± 0.07	0.97 ± 0.13*
顎下腺	2.30 ± 0.09	6.82 ± 0.84	5.84 ± 0.63*	1.21 ± 0.11	4.80 ± 1.51
胸腺	0.89 ± 0.04	8.10 ± 0.59	12.05 ± 6.07	1.13 ± 0.57	24.39 ± 16.59
心臓	0.60 ± 0.11	3.31 ± 0.79*	2.43 ± 0.34**	0.55 ± 0.06	3.13 ± 0.85
肺	1.72 ± 0.40	7.43 ± 1.77*	4.85 ± 0.50**	1.29 ± 0.10	7.46 ± 3.82
肝臓	3.24 ± 1.30	11.83 ± 2.82**	9.21 ± 0.83*	2.39 ± 0.36	7.88 ± 2.29
腎臓	4.02 ± 1.38	16.33 ± 1.53	17.14 ± 2.54*	3.20 ± 0.21	17.88 ± 5.45
副腎	27.24 ± 20.15	16.38 ± 0.99	20.51 ± 5.57	3.47 ± 0.28	13.34 ± 1.73*
脾臓	1.05 ± 0.18	4.99 ± 0.62	4.73 ± 0.62**	0.81 ± 0.11	5.34 ± 1.92
膵臓	2.41 ± 1.07	8.27 ± 1.50	7.20 ± 2.28	2.52 ± 0.42	6.40 ± 2.38
筋肉	0.51 ± 0.04	2.35 ± 0.20	2.65 ± 0.46*	0.53 ± 0.08	2.45 ± 0.48*
白色脂肪	39.13 ± 7.82	149.16 ± 9.54	199.10 ± 15.11**	37.94 ± 3.13	228.49 ± 96.23
皮膚	53.89 ± 49.75	27.44 ± 1.56	35.82 ± 9.14	5.18 ± 0.36	25.99 ± 3.33*
褐色脂肪	9.14 ± 1.49	63.64 ± 12.73*	82.67 ± 36.03	7.81 ± 1.75	70.88 ± 32.31
前立腺	7.62 ± 1.43	19.23 ± 1.16	24.74 ± 7.45	2.92 ± 0.23	9.07 ± 2.93
膀胱	1.60 ± 0.22	7.00 ± 1.16	6.75 ± 1.37*	1.06 ± 0.13	5.46 ± 1.34
精巣	0.24 ± 0.02	1.51 ± 0.25	1.98 ± 0.50	0.26 ± 0.01	1.69 ± 0.25*
胃	2.24 ± 0.36	6.04 ± 0.58	8.88 ± 3.21	1.55 ± 0.36	9.24 ± 3.13
小腸	14.26 ± 5.79	20.38 ± 2.11	18.06 ± 3.74	2.07 ± 0.12	17.20 ± 5.40
大腸	18.87 ± 10.56	30.39 ± 7.38	31.21 ± 6.96	4.40 ± 0.43	18.10 ± 5.67

値はブデソニド換算濃度 (ng eq./g 又は mL) を 3 例平均 ± SE で示し、全例で放射能が検出されなかった場合は ND (検出されず) と表示した。

*, **: 単回投与後の値に比べて有意差あり ($p < 0.05$, $p < 0.01$)

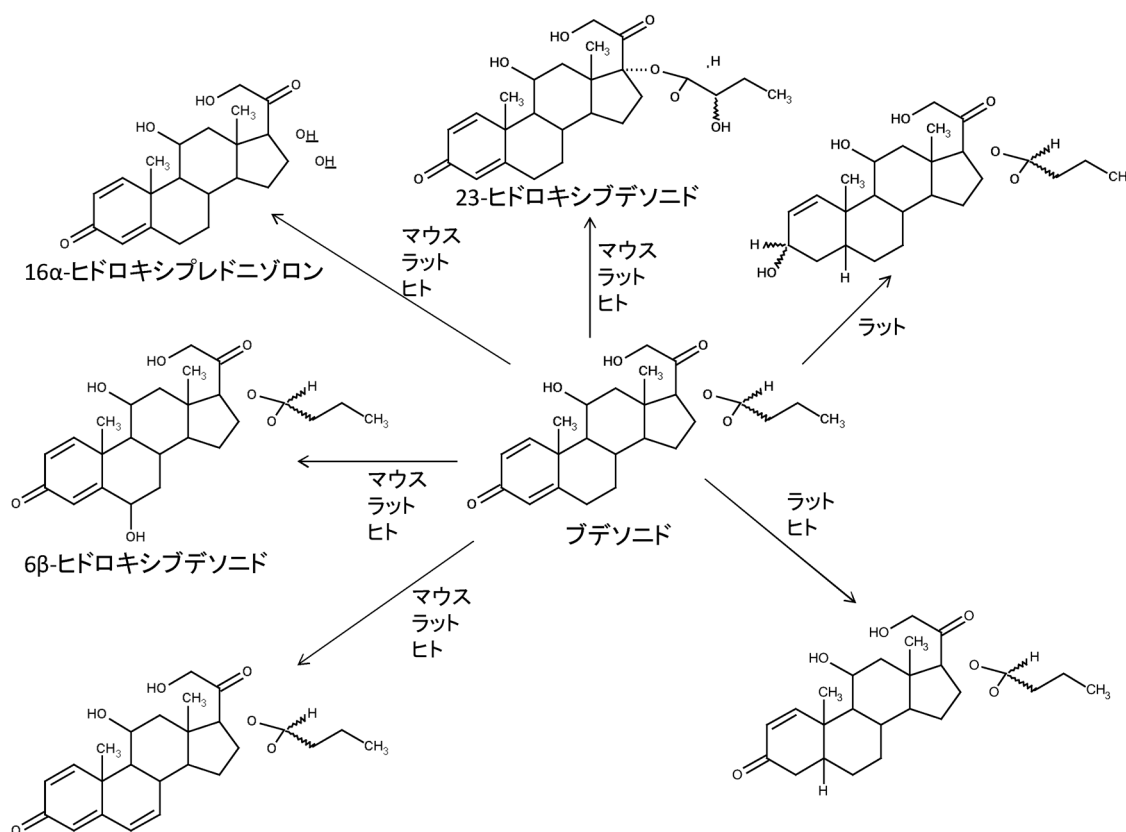
(6) 血漿蛋白結合率

ヒトにおけるブデソニドの血漿蛋白結合率は 88.3% であると報告されている¹⁶⁾。

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

ブデソニドの代謝経路をヒト肝 S9を用いた *in vitro* 試験で検討したところ、4種の代謝物が生成し、そのうち主代謝物は6β-ヒドロキシブデソニド及び16α-ヒドロキシプレドニゾンと同定された²⁰⁾。 *In vivo* 試験でも血漿中の HPLC パターンは類似しており、代謝物プロファイルに質的な差は認められなかった。また、マウス、ラット及びヒト肝 S9を用いてブデソニドのエピマーである22R-ブデソニドと22S-ブデソニドの代謝を検討したところ、各エピマーは肝 S9により代謝され、以下に示す多種の代謝物を生成した²¹⁾ (図VII-2)。



Edsbäcker 1987 Fig 1 より作成

図VII-2. ブデソニドの推定代謝

(2) 代謝に関与する酵素(CYP 等)の分子種、寄与率

ブデソニドはヒト肝ミクロソーム中のCYP3Aにより代謝される²²⁾。

ヒト肝ミクロソームを用いて、ブデソニドによるCYP分子種(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6、CYP2E1及びCYP3A4/5)の阻害作用を検討したところ、検討を実施した最高濃度(1130ng/mL)で、CYP3A4/5に対してのみ、直接阻害作用が認められたが、IC₅₀は1130 ng/mL以上であることが推測された。その他の分子種に対する阻害は、ほとんど又は全く認められなかった。時間依存的阻害及び代謝依存的阻害は、全ての分子種に対してほとんど又は全く認められなかった。

ブデソニドはヒト培養肝細胞を用いたCYP分子種(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C9及びCYP3A4/5)の酵素誘導試験において、最高9 μ mol/Lの濃度までどの分子種に対しても顕著な誘導能は有しないことが示唆された。一方、ブデソニドはヒト LS180細胞及びマウスにおいてPXRを活性化することが報告されているが、これらはいずれも臨床におけるC_{max}または投与量と比べて極めて高濃度又は高投与量での効果であることから、ブデソニドにより臨床的に問題となる酵素誘導が生じる可能性は低いと考えられる。

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

ブデソニドの主代謝物である6 β -ヒドロキシブデソニド及び16 α -ヒドロキシプレドニゾロンの薬理活性はブデソニドの1/100～1/50程度との報告がある²³⁾。

7. 排泄

該当資料なし

<参考:マウス、ラット、イヌ>

マウスに³H-ブデソニド(雄では1.94及び2.58～2.71 mg/kg、雌では1.64～2.11 mg/kg)を単回静脈内投与したところ、投与後1分で胆汁中に高い放射能濃度が認められた¹⁷⁾。ラットに³H-ブデソニド(0.1 mg/kg)を21日間反復皮下投与したときの、21回投与後168時間までの投与放射能の排泄率は、尿で21.3%、糞で59.8%であった¹⁹⁾。また、イヌに³H-ブデソニドを静脈内又は経口投与した場合、いずれの投与においても放射能は主に糞中に排泄された²⁴⁾。これらのことから、ブデソニドの主な排泄経路は、胆汁を介した糞中であると考えられた。

8. トランスポーターに関する情報

ブデソニドが取り込み及び排出トランスポーターの基質又は阻害剤であるか否かについて*in vitro*で検討した。

ヒトP-gp、BCRPについては各トランスポーターを発現したMDCK II細胞とその対照となる細胞を用いて、OATP1B1及びOATP1B3については各トランスポーターを発現したHEK293細胞とその対照となる細胞を用いて検討した。その結果、ブデソニドはP-gpの弱い基質である可能性が、またBCRPの基質で無いことが示された。また、ブデソニドはOATP1B1については弱い基質または、基質では無いことが、またOATP1B3の基質では無いことが示された。

一方、P-gp及びBCRPに対する阻害作用を、Caco-2細胞単層膜及びBCRP発現MDCK II細胞を用いて検討した。その結果、IC₅₀はそれぞれ、9.78及び43.1 μ mol/Lであった。また、OATP1B1及びOATP1B3に対する阻害作用を、各トランスポーターを発現したHEK293細胞を用いて検討した。その結果、0.3～300 nmol/Lの濃度範囲ではこれらのトランスポーターに対する阻害作用は示されなかった。

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

設定されていない

2. 禁忌内容とその理由

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2. 1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 2 デスマ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)を投与中の患者[10.1 参照]

(解説)

1. 医薬品全般における一般的な注意事項として設定した。本剤の成分に対して過敏症を起こしたことがある患者においては、再度本剤を使用することで、同様の症状が発現する可能性がある。本剤の投与に際しては、問診等を十分に行い、本剤の成分に対して過敏症のある患者には本剤を投与しないこと。
2. 令和元年6月18日に製造販売承認されたデスマプレシン酢酸塩水和物OD錠25 μ g、同OD錠50 μ g(男性における夜間多尿による夜間頻尿)について、本剤を含む「副腎皮質ステロイド剤(注射剤、経口剤、吸入剤、注腸剤、坐剤)を投与中の患者」との併用により低ナトリウム血症が発現するおそれがあるとの理由で併用禁忌とされたことから、同剤に関する記載を追記した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

「V. 2. 効能又は効果に関連する注意」を参照すること。

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

- 8.1 本剤は副腎皮質ステロイドであり、誘発感染症、続発性副腎皮質機能不全、クッシング症候群、骨密度の減少、消化管潰瘍、糖尿病、白内障、緑内障、精神障害等の重篤な副作用があらわれる可能性がある。本剤の投与にあたっては、次の注意が必要である。
 - 8.1.1 投与中は、副作用の発現に対し、常に十分な配慮と観察を行い、また、患者をストレスから避けるようにし、事故、手術等の場合には当該患者の副腎皮質機能の低下に留意し、全身性ステロイド剤の投与など適切な処置を行うこと。
 - 8.1.2 特に、免疫抑制状態の患者が、水痘又は麻疹に感染すると、致命的な経過をたどることがあるので、次の注意が必要である。
 - ・ 本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認すること。
 - ・ 水痘又は麻疹の既往のない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう常に十分な配慮と観察を行うこと。感染が疑われる場合や感染した場合には、直ちに受診するよう指導し、適切な処置を講ずること。

- ・水痘又は麻疹の既往や予防接種を受けたことがある患者であっても、本剤投与中は、水痘又は麻疹を発症する可能性があるので留意すること。

8.1.3 免疫抑制状態の患者では、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、本剤投与中の患者に生ワクチンを接種する場合、免疫機能を検査の上、十分な注意を払うこと。

(解説)

本剤は注腸フォーム剤であり、主に局所で作用する薬剤であるので、全身性ステロイド剤と同様の副作用発現の可能性は低いと考えられる。しかしながら各種の条件によっては全身性ステロイド剤同様の副作用発現の可能性もあるので、重要な基本的注意としてこれらの注意喚起を図っている。

1) 一般的に全身性の副腎皮質ステロイド剤を長期間投与されている患者では、視床下部-下垂体-副腎皮質系の経路の抑制(副腎皮質機能の抑制)又は副腎皮質の萎縮が起きている可能性があり、この状況下では、手術における侵襲等のストレス時に十分にコルチゾールが分泌されず、急性副腎不全を起こし、生命を脅かす重篤な状態へとつながる危険性があることが知られている。

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、本剤の副腎皮質機能抑制に伴う、体内のコルチゾール不足が生じた場合、事故、手術等の強いストレスを誘因として急性副腎不全が惹起される可能性が否定できない。手術等の強いストレスが生じる場合には、必要に応じて一時的に全身性のステロイド剤の投与を行うなど、適切な処置を行うこと。

2) 副腎皮質ステロイド剤を投与中に水痘又は麻疹に感染し、副腎皮質ステロイド剤の免疫抑制作用により症状が増悪・重篤な経過をたどったとの報告がある²⁵⁾。

本剤投与前に水痘又は麻疹の既往や予防接種の有無を確認し、既往がない又は予防接種を受けたことがない患者においては、水痘又は麻疹への感染を極力防ぐよう、常に十分な配慮と観察をお願いします。なお、感染が疑われる場合には、直ちに受診するように指導し、適切な処置を行うこと。

3) 他のステロイド注腸剤において、「長期あるいは大量投与中の患者、又は投与中止後6ヵ月以内の患者で、免疫機能が低下していることがあり、生ワクチンの接種により、ワクチン由来の感染を増強又は持続させるおそれがあるので、これらの患者には生ワクチンを接種しないこと。」との注意喚起が成されている。本剤投与中の患者であっても生ワクチンの接種が必要な場合は、免疫機能検査をするなど、十分な注意を払うこと。

6. 特定の背景を有する患者に関する注意

(1) 合併症・既往歴のある患者

9. 1 合併症・既往歴のある患者

9.1.1 感染症の患者

症状が増悪するおそれがある。

9.1.2 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者

本剤の投与期間中及び投与終了後は継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなど、B 型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。B 型肝炎ウイルスの増殖による肝炎があらわれることがある。なお、投与開始前に HBs 抗原陰性

の患者において、他の副腎皮質ステロイド剤投与後に B 型肝炎ウイルスによる肝炎を発症した症例が報告されている。

(解説)

9.1.1 全身性の副腎皮質ステロイド剤に比べて、本剤による影響は少ないと考えられるが、副腎皮質ステロイド剤の免疫抑制作用により、症状が増悪し、全身感染等の重症化を引き起こすことは否定できない。

「感染症の患者」に投与する必要がある場合には、患者の状態を十分に観察しながら慎重に投与し、症状の増悪が認められた場合には、適切に処置を行うこと。

9.1.2 B 型肝炎ウイルスキャリアの患者に副腎皮質ステロイド剤を投与することにより、B 型肝炎ウイルスの増殖(再活性化)のリスクがあることが知られている^{26,27)}。

全身性の副腎皮質ステロイド剤に比べて、本剤による影響は少ないと考えられるが、本剤の投与期間中及び投与終了後は、継続して肝機能検査値や肝炎ウイルスマーカーのモニタリングを行うなどし、B 型肝炎ウイルス増殖の徴候や症状の発現に注意すること。異常が認められた場合には、本剤の減量を考慮し、抗ウイルス剤を投与するなど適切な処置を行うこと。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する患者

設定されていない

(5) 妊婦

9. 5妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験で催奇形性及び胚・胎児への影響が認められている^{28,29)}。

(解説)

妊婦、又は妊娠している可能性のある女性への投与は、動物試験の結果より考察し設定した。

「IX.2.(5)生殖発生毒性試験」の項参照

(6) 授乳婦

9. 6授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁中へ移行するとの報告がある¹⁸⁾。

(解説)

本剤の有効成分であるブデソニドの吸入剤を用いた外国人のデータで、わずかに、母乳中にブデソニドが移行するとの結果が得られたとの報告がある¹⁸⁾。

授乳婦への投与は避け、やむを得ず、投与する場合には、授乳を中止させること。

「VII.5.(3)乳汁への移行性」の項参照

(7) 小児等

9. 7小児

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

国内の臨床試験では小児等に対する試験は実施されていないため設定した。

<参考>喘息罹患児の平均身長(外国人データ)

海外で実施された吸入ブデソニド剤による二重盲検試験において、ブデソニド群(本剤1日400 μ g)を投与された軽～中程度の喘息罹患児(5～13歳)の平均身長が2年後にはプラセボ群に比べて低かったことが明らかにされており、小児の成長障害が認められたとの報告がある³⁰⁾。

(8) 高齢者

9. 8高齢者

患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下している。

(解説)

承認時までには実施された臨床試験では、年齢によって安全性が明らかに異なる傾向は認められていない。しかしながら、高齢者においては、一般に、生理機能が低下していることが多いため、薬物代謝機能が低下し、結果として、ステロイドの全身作用が強くなり発現し、副作用の発現に繋がる可能性が考えられることから設定した。

7. 相互作用

10. 相互作用

本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される^{22,31)}。[16.4 参照]

(1) 併用禁忌とその理由

10. 1併用禁忌(併用しないこと)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
デスマプレシン酢酸塩水和物(ミニリンメルト)(男性における夜間多尿による夜間頻尿)[2.2 参照]	低ナトリウム血症が発現するおそれがある。	機序不明。

(解説)

「Ⅷ.2.禁忌内容とその理由」の項参照。

(2) 併用注意とその理由

10. 2併用注意(併用に注意すること)		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A4 阻害剤 イトラコナゾール エリスロマイシン シクロスポリン コビシスタット等 [16.7 参照]	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	CYP3A4 による本剤の代謝が阻害されることにより、本剤の血中濃度が上昇する可能性がある。
グレープフルーツジュース	本剤の血中濃度が上昇するおそれがあり、副腎皮質ステロイド剤を全身投与した場合と同様の症状があらわれる可能性がある。	発現機序の詳細は不明であるが、グレープフルーツジュースに含まれる成分が、CYP3A4 を抑制するためと考えられる。

(解説)

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。

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。本剤と併用する場合には、本剤の投与間隔を空ける等により、患者の状態を十分観察しながら慎重に投与すること。

「Ⅶ. 5. (2)代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種」の項参照。

8. 副作用

11.副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	1~5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症				アナフィラキシー
代謝及び栄養障害				クッシング症候群
肝臓		肝機能異常(ALT、AST、 γ -GTP、ALP 増加)		
精神神経系			頭痛、不眠症、めまい	嗅覚錯誤、頭蓋内圧亢進症、気分動揺、うつ病、易刺激性、多幸感、精神運動亢進、不安
循環器		高血圧		
消化器			痔核、胃潰瘍	悪心、腹痛、消化不良、鼓腸、腹部の錯感覚、裂肛、アフタ性口内炎、排便回数増加、直腸出血、直腸灼熱感、直腸痛、膝炎、十二指腸潰瘍
血液・免疫系			白血球増加症	貧血、血沈亢進、感染リスクの増加
筋・骨格系				筋肉痛、関節痛、筋力低下、筋痙攣、骨粗鬆症
皮膚			ざ瘡	多汗、そう痒症、皮疹、アレルギー性皮膚炎、点状出血、創傷治癒遅延、接触性皮膚炎
眼				霧視
泌尿器				尿路感染
その他	血中コルチゾール減少(41.1%)、血中コルチコトロピン減少(35.4%)	血中トリグリセリド増加、LDH 増加、CK 増加	末梢性浮腫	無力症、発熱、食欲亢進、体重増加、アミラーゼ増加

(解説)

その他の副作用は、国内の臨床試験において本剤が投与された患者で1%以上に認められた副作用を記載した。

一方、外国からの報告(欧州の製品情報概要(Budenofalk 2mg/dose rectal foamのSummary of Product Characteristics(SmPC))に記載されている副作用)については、頻度不明としたが、国内の臨床試験でも認められている場合には、その頻度で記載した。

◆副作用頻度一覧表等

表Ⅷ－1. 併合解析結果

	本剤		合計
	1日1回群	1日2回群	
症例数	55	120	175
副作用発現症例数(%)	22(40.0)	73(60.8)	95(54.3)

副作用の種類			
<感染症および寄生虫症>	1(1.8)	2(1.7)	3(1.7)
肛門カンジダ症	0	1(0.8)	1(0.6)
咽頭炎	0	1(0.8)	1(0.6)
大腸菌感染	1(1.8)	0	1(0.6)
<精神障害>	0	1(0.8)	1(0.6)
不眠症	0	1(0.8)	1(0.6)
<神経系障害>	1(1.8)	2(1.7)	3(1.7)
頭痛	0	1(0.8)	1(0.6)
失神寸前の状態	0	1(0.8)	1(0.6)
浮動性めまい	1(1.8)	0	1(0.6)
<血管障害>	0	3(2.5)	3(1.7)
高血圧	0	3(2.5)	3(1.7)
<胃腸障害>	1(1.8)	4(3.3)	5(2.9)
便秘	0	1(0.8)	1(0.6)
胃潰瘍	0	1(0.8)	1(0.6)
痔核	0	1(0.8)	1(0.6)
肛門そう痒症	0	1(0.8)	1(0.6)
腹部不快感	1(1.8)	0	1(0.6)
<肝胆道系障害>	1(1.8)	1(0.8)	2(1.1)
肝機能異常	1(1.8)	1(0.8)	2(1.1)
<皮膚および皮下組織障害>	0	2(1.7)	2(1.1)
ざ瘡	0	1(0.8)	1(0.6)
湿疹	0	1(0.8)	1(0.6)
<生殖系および乳房障害>	0	1(0.8)	1(0.6)
性器出血	0	1(0.8)	1(0.6)
<一般・全身障害および投与部位の状態>	0	2(1.7)	2(1.1)
倦怠感	0	1(0.8)	1(0.6)
末梢性浮腫	0	1(0.8)	1(0.6)
<臨床検査>	21(38.2)	63(52.5)	84(48.0)
血中コレチゾール減少	13(23.6)	59(49.2)	72(41.1)
血中コレチコトロピン減少	16(29.1)	46(38.3)	62(35.4)
血中乳酸脱水素酵素増加	0	2(1.7)	2(1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0	1(0.8)	1(0.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	1(0.8)	1(0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1(1.8)	1(0.8)	2(1.1)
血圧上昇	0	1(0.8)	1(0.6)
血中トリグリセリド増加	1(1.8)	1(0.8)	2(1.1)
血中尿酸増加	0	1(0.8)	1(0.6)
白血球数異常	0	1(0.8)	1(0.6)
血中コレステロール増加	1(1.8)	0	1(0.6)
肝機能検査異常	1(1.8)	0	1(0.6)
<傷害、中毒および処置合併症>	0	1(0.8)	1(0.6)
直腸損傷	0	1(0.8)	1(0.6)

※副作用の分類名、副作用名は MedDRA/J(ver19.0)の器官別大分類、基本語を用いて表示。

※承認時までの国内臨床試験 AJG511/ET1 並びに AJG511/CT1 の集計結果を併合。

※本剤の承認された用法及び用量は、成人には1回あたり1プッシュ、1日2回直腸内噴射である。

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

13 過量投与

過量投与により副腎皮質系機能が低下するおそれがある。

(解説)

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、過量投与により、血中濃度が上昇することにより、全身性の作用が現れる可能性がある。このような場合には、患者の症状を十分に観察しながら適切な処置を行うこと。

11. 適用上の注意

14 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

患者に本剤を交付する際には、患者用説明文書<レクタブル®2mg注腸フォーム14回を使用される方へ>を渡し、使用方法を指導すること。

14.2 薬剤投与時の注意

本剤は、接触性皮膚炎を誘発する可能性のあるセタノール並びにプロピレングリコールを含有することから、接触性皮膚炎誘発を防ぐため、腸管外へ漏出した場合には、速やかにふき取ること。また、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

(解説)

14.2 欧州の製品情報概要 (SmPC) に局所の皮膚刺激性がある旨、記載されており、本事項を参考として適用上の注意に設定した。

なお、本剤に含まれるセタノールは外用医薬部外品や外用医薬品としてだけでなく、クリームや乳液等の化粧品にも用いられており、プロピレングリコールも、注射剤や内用剤の溶解補助剤や軟膏基剤に用いられる等、医薬品の添加剤として広く一般に用いられている。

しかしながら、ごくまれに、セタノールはうつ血性皮膚炎患者のアレルギー性遅延型過敏症に関連しているとの報告³²⁾やプロピレングリコールによる皮膚炎³³⁾が認められたとの報告があることから、本剤を投与し、腸管外への漏出があった場合で特に異常が認められた場合には、適切な処理が必要である。

12. その他の注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

(2) 安全性薬理試験

hERGチャネルに及ぼす影響について、HEK293細胞を用いたホールセルパッチクランプ法による*in vitro*試験³⁴⁾を実施した。また、ブデソニドの一般薬理試験³⁵⁾が報告されている。それらの結果から安全性薬理作用を評価した。

中枢神経系に対しては、マウスを用いた評価では、最大電撃痙攣に対しては、10.0mg/kg, i.v. で痙攣の増強が認められたが、自発運動に対する作用、正常体温に及ぼす影響、筋協調作用、麻酔強化作用、鎮痛作用およびペンテトラゾール誘発痙攣に対する作用は 10.0mg/kg, i.v. まで認められなかった。ウサギを用いた評価では、正常体温に及ぼす影響は 10.0mg/kg, i.v. まで認められなかった。ネコを用いた評価では、脊髄反射及び脳波に対する影響は 10.0mg/kg, i.v. まで認められなかった。

心血管系及び呼吸器系に対して、hERGチャネルに及ぼす影響では、ブデソニドはhERGカリウム電流を濃度依存的に阻害し、4.5、15、45、150 μ Mでそれぞれ、約4、14、31、58%阻害し、IC₅₀ 値は106 μ Mであった(*in vitro*)。また、無麻酔ビーグル犬を用いた評価では、呼吸、心血管系及び行動に対して 10.0mg/kg, i.v. まで明らかな変化は認められなかった。麻酔ネコを用いた評価では、アドレナリン及びアセチルコリン血圧反応に対しても 10.0mg, i.v. まで作用は認められなかった。

自律神経系及び平滑筋に対して、*in vivo*試験では、ラットの生体位子宮に対して 10.0mg/kg, i.v. で収縮力の抑制が認められたが、マウスの腸管炭末輸送能に対する作用及びラットの胃腸粘膜刺激作用は 10.0mg/kg, i.v. まで認められなかった。ラットの胃液分泌に対しては 1.0mg/kg, i.v. 以上で胃液pHの上昇及び総酸度の減少が認められたが、ラットの胆汁分泌及びウサギの唾液分泌、ネコの瞬膜収縮に対しては 10.0mg/kg, i.v. まで作用は認められなかった。

一方、*in vitro*試験で、ウサギ摘出回腸では 10⁻⁴ g/mLで軽度の弛緩が、モルモット摘出回腸では 10⁻⁴ g/mL で抗アセチルコリン及び抗ヒスタミン作用が軽度に認められたが塩化バリウムに対する作用は認められなかった。ラット摘出輸精管、モルモット摘出気管、ウサギ摘出大動脈に対しては 10⁻⁴ g/mLまで作用は認められなかったが、ラット摘出子宮では 10⁻⁵ g/mLで非妊娠子宮での自発運動の停止が、妊娠子宮では10⁻⁴ g/mLで軽度の弛緩がそれぞれ認められた。

その他、末梢神経系に対してはラットの横隔膜神経筋標本において 10⁻⁴ g/mLまで作用は認められず、血液系に対しては、ラットの血液凝固系及びマウスの出血時間に対する作用も 10.0mg/kg まで作用が認められなかった。一方、ラットの腎機能に対して 0.01mg/kg 以上でK⁺排泄量の増加が、0.03mg/kg 以上で尿量、Na⁺及びCl⁻の排泄量の増加が認められた。またステロイドホルモン様作用(肝グリコーゲン貯留作用、卵胞ホルモン・抗卵胞ホルモン作用、男性ホルモン・たん白同化ホルモン作用及び塩類貯留作用)については、マウス並びにラットにおいても 10.0mg/kg まで影響はなかった。

(3) その他の薬理試験

- ・ 腫瘍形成抑制効果(参考情報)

ベンゾ[a]ピレンで誘発したマウス肺腺腫に対するブデソニドの腫瘍形成抑制効果が検討されている。

A/Jマウスにベンゾ[a]ピレンを1週間経口投与し、最終投与の1週間後からブデソニド 1.5mg/kgを試験終了時(16週間後)まで混餌投与した。その結果、腫瘍形成が84%抑制された。

また、ベンゾ[a]ピレン投与後1~5週間に投与した場合には腫瘍形成抑制率は35%であり、ベンゾ[a]ピレン投与後5週から試験終了時まで投与した場合には腫瘍形成抑制率は67%であった³⁶⁾。

また、同様の試験系を用いて、ブデソニドの10及び25 μ g/kgの用量を週3回、1回20秒間の吸入曝露を行った³⁷⁾。その結果、10及び25 μ g/kgでの腫瘍形成抑制率は、それぞれ34%及び60%であった。

A/Jマウスにベンゾ[a]ピレンを腹腔内投与し肺腫瘍を誘発した³⁸⁾。ベンゾ[a]ピレン投与2週間前から試験終了時までブデソニド 1.5mg/kgを混餌投与(40週間)した。その結果、ブデソニド投与群ではブデソニド非投与群に対して70%の腫瘍数抑制、94%の総腫瘍体積抑制が認められた。本試験において、肺腫瘍の遺伝子発現アレイ解析を行った結果、ブデソニドは種々のシグナル伝達経路に関与する遺伝子の発現に影響を与えることにより、細胞増殖停止、アポトーシスなどを介して腫瘍発生の予防効果を示すことが示唆された。

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

ブデソニドのマウスを用いた静脈内単回投与試験³⁹⁾を実施した。またマウス及びラットを用いた経口、静脈内、腹腔内及び皮下単回投与試験が、イヌを用いた皮下単回投与試験が報告されている⁴⁰⁾。すべての動物種で体重減少、消瘦及び自発運動低下が、マウス又はラットで呼吸困難及び間代性痙攣が認められた。LD₅₀は投与経路により異なるが、種差又は性差は認められなかった。経口投与と比較して静脈内、腹腔内及び皮下投与では低用量で死亡が認められた。LD₅₀は皮下投与では53.6~173 mg/kg、静脈内投与では 98.9~320mg/kg、腹腔内投与では138~300 mg/kgの範囲であった。これに対して、経口投与後では3200 mg/kg超(ラット)、4750 mg/kg(雌マウス)及び10000 mg/kg超(雄マウス)であった。

(2) 反復投与毒性試験

本剤のイヌを用いた直腸内投与による6及び39週間反復投与毒性試験を実施した⁴¹⁾。また、ブデソニドのラットを用いた皮下投与による26週間反復投与毒性試験⁴²⁾が報告されている。これらの試験では、免疫抑制(全身循環血液中及び組織中のリンパ球の減少)、副腎重量の減少などの変化が認められたが、ほとんどの変化はコルチコステロイド投与時に認められる作用と同様のものではなかった。

本剤を1日2回、イヌに6及び39週間、直腸内投与した試験では、4 mg/day(臨床適用量)まで良好な忍容性を示し、直腸内投与による新たな毒性の発現はないと考えられた。

(3) 遺伝毒性試験

ブデソニドは細菌を用いた復帰突然変異試験で代謝活性化の存在下及び非存在下において遺伝子

突然変異誘発性を示さなかった。また、マウス小核試験で染色体異常を誘発しなかった。

(4) がん原性試験

ブデソニドのがん原性は、SDラットを用いた試験において、雄ラットの脳及び肝臓にそれぞれ神経膠腫及び原発性の肝細胞腫瘍の発生率の増加が認められた。この結果を精査するため、雄のSD及びFischer ラットを用いたがん原性試験が実施されたが、追加試験では神経膠腫の発生率の上昇は認められなかった。SDラットにおける神経膠腫の自然発生率は変動が大きいことから、偶発的な所見である可能性が考えられた。肝細胞腫瘍の発生率の増加については、追加試験で比較対照としたグルココルチコイド(プレドニゾン及びトリウムシノロンアセトニド)でも同様の所見が認められたため、グルココルチコイドに共通してみられる作用と考えられた。マウスでは、雄で用量依存的に生存率が低下したが、がん原性は認められなかった。

(5) 生殖発生毒性試験

ブデソニドの生殖発生毒性は、皮下投与によるラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験が報告されている。これらの報告から、ブデソニドの無影響量は、ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、F₀動物、F₁胎児とも4 µg/kg/day、ラットの胚・胎児発生に関する試験では、F₀母動物、F₁胎児とも4 µg/kg/day、ウサギの胚・胎児発生に関する試験では、F₀母動物、F₁胎児とも5 µg/kg/day未満、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験では、F₀母動物で0.8 µg/kg/day、F₁次世代動物で4 µg/kg/dayであった。ブデソニドは他のコルチコステロイドと同様に、催奇形性及び胚・胎児への影響を示した^{28,29)}。

(6) 局所刺激性試験

本剤のイヌを用いた直腸内投与による2週間反復投与毒性試験を実施した^{43,44)}。また、ブデソニドのラット⁴⁵⁾及びイヌ⁴⁶⁾の13週間経皮投与試験、ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験⁴⁷⁾が報告されている。本剤のイヌを用いた直腸内投与による2週間反復投与毒性試験では、肛門部の外観観察、結腸及び直腸の肉眼的検査及び病理組織学的検査において、投与に関連する変化は認められなかった。

ブデソニドのラット及びイヌを用いた13週間経皮投与試験では、いずれの動物種においても、塗布部皮膚の発毛抑制あるいは菲薄化などコルチコステロイド投与時に一般的にみられる変化が認められた。ウサギを用いた皮膚一次刺激性試験では、ブデソニドクリーム塗布の少数例にごく軽度の皮膚障害がみられた。

(7) その他の特殊毒性

1) 不純物の安全性評価

ブデソニドの主要な分解産物について、単回投与毒性、遺伝毒性及び局所刺激性を評価した。

マウスを用いた静脈内単回投与試験⁴⁸⁾ではLD₅₀は雄で157mg/kg、雌で150mg/kgであった。細菌を用いた復帰突然変異試験⁴⁹⁾では、代謝活性化の存在下及び非存在下において遺伝子突然変異誘発性を示さなかった(*in vitro*)。本剤の劣化品のイヌを用いた直腸内投与による4週間反復投与毒性試験⁵⁰⁾では、肛門部の外観観察、結腸及び直腸の肉眼的検査及び病理組織学的検査において、投与に関連する変化は認められなかった。

2) 眼粘膜刺激性、光毒性及び光アレルギー性、皮膚感作性並びに抗原性

ブデソニドの軟膏及びクリームについて、ウサギにおける眼粘膜刺激性、モルモットにおける光毒性、光アレルギー性、皮膚感作性並びに抗原性が検討され報告されている⁴⁷⁾。眼粘膜刺激性試験においては、軟膏、クリームいずれも大量点眼群(100mg/eye)の結膜に軽度の発赤、腫脹、分泌物が一過性にみられたのみであった。また、軟膏、クリームとも光毒性、光アレルギー性、皮膚感作性並びに抗原性を示さなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤:レクタブル®2mg注腸フォーム14回 処方箋医薬品^{注)}

注)注意－医師等の処方箋により使用すること。

有効成分:ブデソニド 該当しない

2. 有効期間

有効期間:24ヵ月

3. 包装状態での貯法

室温保存

4. 取扱い上の注意

20 取扱い上の注意

20.1 保管、使用及び廃棄に関する注意

20.1.1 保管時には、正立状態で保管すること。

20.1.2 高压ガスを使用した可燃性の製品であり、危険なため、下記の注意を守ること。

- ・炎や火気の近くで使用しないこと。
- ・高温にすると破裂の危険があるため、直射日光の当たる所や火気等の近くなどには置かないこと。
- ・アルミ容器は火中に投入しないこと。

20.1.3 廃棄する場合は、地方自治体により定められたアルミ容器の廃棄方法に従うこと。

20.1.4 手指や目などに付着した場合は、速やかに水で洗い流すこと。

(解説)

「IV.10.(1)注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報、VIII.11.適用上の注意」の項参照

5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド:なし

くすりのしおり:あり

その他の患者向け資材:患者用説明文書<レクタブル®2mg 注腸フォーム14回を使用される方へ>

「IV.12.その他、VIII.11.適用上の注意、XIII.備考 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬: 「パルミコート吸入液0.25mg」、「同0.5mg」(アストラゼネカ株式会社)

「パルミコート100 μ gタービュヘイラー112吸入」、「同200 μ gタービュヘイラー56吸入」、

「同200 μ gタービュヘイラー112吸入」(アストラゼネカ株式会社)

「ゼンタコートカプセル3mg」(ゼリア新薬工業株式会社)

同効薬: 「ステロネマ注腸3mg」、「同1.5mg」(日医工株式会社)

「プレドネマ注腸20mg」(杏林製薬株式会社)

「ペンタサ注腸1g」(杏林製薬株式会社)

7. 国際誕生年月日

2006年6月15日英国(BUDENOFALK[®] Rectal Foamとして)

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
2017年9月27日	22900AMX00982000	2017年11月22日	2017年12月7日

9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

11. 再審査期間

6年間: 2017年9月27日～2023年9月26日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等(平成18年厚生労働省告示第107号)の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁) 番号	レセプト 電算処理 システムコード
レクタブル [®] 2mg 注腸フォーム14回	2399716K1020	2399716K1020	125649901	622564901

14. 保険給付上の注意

特になし

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Brunner M, et al. : Aliment Pharmacol Ther., 2005; 22: 463-470 (PMID:16128685)
- 2) Naganuma M, et al. : J Crohns Colitis, 2016; 10: 828-836 (PMID:26577683)
- 3) 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)
- 4) 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)
- 5) 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
- 6) Brattsand R. : Can J Gastroenterol., 1990; 4: 407-414
- 7) Brattsand R, et al. : J Steroid Biochem., 1982; 16: 779-786 (PMID:7109581)
- 8) Zareie M, et al. : J Pharmacol Exp Ther., 1999; 289: 1245-1249 (PMID:10336512)
- 9) 広井 純 他 : 日薬理誌, 1985; 86: 219-231 (PMID:3841332)
- 10) Richter JR. : In: Maibach HI, Surber C (eds). Topical Corticosteroids. 1992: 349-369
- 11) Brattsand R. : In: Hargreave FE, Hogg JC, Malo JL, Toogood JH (eds). Glucocorticoids and Mechanisms of Asthma - Clinical and Experimental Aspects. 1988: 17-39
- 12) Gross V, et al. : Eur J Gastroenterol Hepatol., 1996; 8: 905-909 (PMID:8889459)
- 13) Thalén A, et al. : Acta Derm Venereol., 1989; 69(suppl 151): 11-19
- 14) Fabia R, et al. : Aliment Pharmacol Ther., 1994; 8: 433-441 (PMID:7986968)
- 15) Ekström GM, et al. : Scand J Gastroenterol., 2000; 35: 190-197 (PMID:10720119)
- 16) Ryrfeldt Å, et al. : Eur J Respir Dis Suppl., 1982; 122: 86-95 (PMID:6958498)
- 17) Andersson P, et al. : Acta Pharmacol Toxicol., 1986; 59: 392-402 (PMID:3811967)
- 18) Fält A, et al. : J Allergy Clin Immunol., 2007; 120: 798-802 (PMID:17825891)
- 19) 野口英世 他 : 基礎と臨床, 1985; 19: 99-110
- 20) Edsbäcker S, et al. : Drug Metab Dispos., 1983; 11: 590-596 (PMID:6140145)
- 21) Edsbäcker S, et al. : Drug Metab Dispos., 1987; 15: 403-411 (PMID:2886319)
- 22) Jönsson G, et al. : Drug Metab Dispos., 1995; 23: 137-142 (PMID:7720517)
- 23) Dahlberg E, et al. : Mol Pharmacol., 1984; 25: 70-78 (PMID:6708937)
- 24) Ryrfeldt Å, et al. : J Steroid Biochem., 1979; 10: 317-324 (PMID:459494)
- 25) Stanbury RM, et al. : Br J Ophthalmol., 1998; 82: 704-708 (PMID:9797677)
- 26) 坪内博仁 他 : 肝臓, 2009; 50: 38-42
- 27) B型肝炎治療ガイドライン(第3版): 日本肝臓学会 肝炎診療ガイドライン作成委員会 編(2017年8月改訂), 77-86
- 28) 辻野 勲 他 : 基礎と臨床, 1985; 19: 153-178
- 29) Kihlström I, et al. : Arzneimittel-Forschung/Drug Research., 1987; 37: 43-46 (PMID:3566856)
- 30) Kelly HW1, et al. : N Engl J Med., 2012; 367: 904-912 (PMID:22938716)
- 31) Lu C, et al. : Drug Metab Dispos., 2008; 36: 1255-1260 (PMID:18381489)
- 32) Unvala HM : セチルアルコール(セタノール)、改訂医薬品添加物ハンドブック 日本医薬品添加剤協会 訳編, 薬事日報社; 2007:490-492
- 33) 東 禹彦 : 皮膚, 1984; 26: 859-865

- 34) EAファーマ株式会社:社内資料(心血管系に及ぼす影響)(2017年9月27日承認、申請資料概要2.6.2.4)
- 35) 西村 敬治 他 : 基礎と臨床, 1985; 19: 109-137 (PMID:9364014)
- 36) Wattenberg LW, et al. : Carcinogenesis 1997; 18: 2015-2017 (PMID:10657955)
- 37) Wattenberg LW, et al. : Carcinogenesis, 2000; 21: 179-182 (PMID:15361829)
- 38) Yao R, et al. : Oncogene, 2004; 23: 7746-7752 (PMID:15361829)
- 39) EAファーマ株式会社 : 社内資料(マウス静脈内単回投与毒性試験)(2017年9月27日承認、申請資料概要2.6.6.2)
- 40) 伊藤位一 他 : 基礎と臨床, 1985; 19: 7-17
- 41) EAファーマ株式会社 : 社内資料(イヌ直腸内反復投与毒性試験)(2017年9月27日承認、申請資料概要2.6.6.3)
- 42) Ekman L, et al. : Arzneimittel-Forschung/Drug Research., 1987; 37: 37-42 (PMID:3566855)
- 43) EAファーマ株式会社 : 社内資料(イヌ直腸内フォーム剤投与局所刺激試験その1)(2017年9月27日承認、申請資料概要2.6.6.7)
- 44) EAファーマ株式会社 : 社内資料(イヌ直腸内フォーム剤投与局所刺激試験その2)(2017年9月27日承認、申請資料概要2.6.6.7)
- 45) 佐藤喜代隆 他 : 基礎と臨床, 1985; 19: 19-43
- 46) 谷本純一 他 : 基礎と臨床, 1985; 19: 44-94
- 47) 小原 要 他 : 基礎と臨床, 1985; 19: 100-108
- 48) EAファーマ株式会社 : 社内資料(不純物のマウス静脈内単回投与毒性試験)(2017年9月27日承認、申請資料概要2.6.6.8)
- 49) EAファーマ株式会社 : 社内資料(不純物の遺伝毒性試験)(2017年9月27日承認、申請資料概要2.6.6.8)
- 50) EAファーマ株式会社 : 社内資料(本剤の劣化品のイヌ直腸内4週間反復投与毒性試験)(2017年9月27日承認、申請資料概要2.6.6.8)

2. その他の参考文献

なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ブデソニド注腸フォームは、欧州において、Dr. Falk社が直腸及びS状結腸に局限する活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入治療薬として開発し(商品名Budenofalk® rectal foam)、1日1回2mgの用法用量で2006年6月15日にイギリスにて承認された。また、米国では、Salix Pharmaceuticals社が開発し(商品名UCERIS® rectal foam)、病変の進展が肛門縁から40cmまでである軽症～中等症の活動期の遠位型潰瘍性大腸炎患者の寛解導入治療薬として1回2mg、1日2回2週間投与後に1日1回4週間投与する用法用量で2014年10月7日に承認され、現在36カ国で承認されている。

表XII-1. 主な外国における承認状況

承認地域	欧州	米国
販売名	Budenofalk® rectal foam	UCERIS® rectal foam
適応	活動期潰瘍性大腸炎 (直腸及びS状結腸に局限)	軽症～中等症の活動期遠位型潰瘍性大腸炎 (肛門から40cm以内に局限)
用法用量	1日1回、1回あたり1噴射(ブデソニドとして2mg)、直腸内投与する。	1日2回、1回あたり1噴射(ブデソニドとして2mg)を2週間、その後1日1回、1回あたり1噴射を4週間、直腸内投与する。
承認年月日	2006年6月15日(英国)	2014年10月7日

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりである。

表XII-2. 本邦における効能又は効果、用法及び用量

効能又は効果	潰瘍性大腸炎(重症を除く)
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. 海外における臨床支援情報

◀妊婦に関する海外情報(FDA、EU)▶

日本の添付文書の「9.5 妊婦」、「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書(FDA)、EUのSmPCとは異なる。

9.5妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。動物実験で催奇形性及び胚・胎児への影響が認められている^{28,29)}。

9.6授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。乳汁中へ移行するとの報告がある¹⁸⁾。

欧州及び米国の添付文書における妊婦への投与に関する内容は以下のとおりである。

欧州添付文書(2014年9月改訂)

Pregnancy

Administration during pregnancy should be avoided unless there are compelling reasons for Budenofalk 2mg rectal foam therapy. In pregnant animals, budesonide, like other glucocorticosteroids, has been shown to cause abnormalities of foetal development. The relevance of this to man has not been established.

Breastfeeding

It is not known if budesonide passes into breastmilk. A decision on whether to continue/discontinue breast-feeding or to continue/discontinue therapy with Budenofalk 2mg rectal foam should be made taking into account the benefit of breast-feeding to the child and the benefit of the therapy to the woman.

米国添付文書(2015年11月改訂)

FDAの分類:C Pregnancy Category	(2015年11月米国添付文書)
--------------------------------	------------------

Risk Summary

There are no adequate and well controlled studies with UCERIS rectal foam in pregnant women. Animal reproduction studies have been conducted with budesonide. In these studies, subcutaneous administration of budesonide to rats and rabbits at doses 1.2 times and 0.12 times, respectively, the human intrarectal dose of 4 mg/day, produced skeletal abnormalities, fetal loss and decreased pup weight. UCERIS rectal foam should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk to the fetus. All pregnancies, regardless of drug exposure, have a background rate of 2 to 4 percent for major malformations, and 15 to 20 percent for pregnancy loss.

《小児等に関する記載》

日本の添付文書の「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書(FDA)及び EU の SmPC と異なる。

9.7小児等 小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

米国及び欧州の添付文書における小児等への投与に関する内容は以下のとおりである。

添付文書	内容
欧州添付文書 (2014年9月)	Children and adolescents Budenofalk 2mg rectal foam should not be taken by children due to insufficient experience in this age group.
米国添付文書 (2015年11月)	Pediatric Use The safety and effectiveness of UCERIS rectal foam has not been established in pediatric patients Children who are treated with corticosteroids by any route may experience a decrease in their growth velocity. This negative impact of corticosteroids on growth has been in the absence of laboratory evidence of hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis suppression. The long-term effects of this

	<p>reduction in growth velocity associated with corticosteroid treatment, including the impact on final adult height, are unknown. Growth velocity may therefore be a more sensitive indicator of systemic corticosteroid exposure in children than some commonly used tests of HPA axis function. The linear growth of children treated with corticosteroids by any route should be monitored (e.g., via stadiometry), and the potential growth effects of prolonged treatment should be weighed against clinical benefits obtained and the availability of other treatment alternatives. In order to minimize the potential growth effects of corticosteroids, children should be titrated to the lowest effective dose.</p>
--	--

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

製品には、患者用説明文書<レクタブル[®] 2mg注腸フォーム14回を使用される方へ>を同梱している。

■GS1バーコード

薬機法（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律）の改正に伴い、令和3年8月1日より医療用医薬品の添付文書の電子化が施行されました。添付文書閲覧アプリ「添文ナビ」でGS1バーコードを読み取ることで、スマートフォンやタブレット端末で最新の電子添文をご覧ください。なお、「添文ナビ」アプリにつきましては、ご使用になれる端末に合わせて「App Store」「Google Play」よりダウンロードしてください。

レクタブル® 2mg 注腸フォーム 14 回
販売包装単位

