

# 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

本資料に記載された情報に係る権利及び内容についての責任はEAファーマ株式会社にあり、当該情報を適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

EA ファーマ株式会社

レクタブル®2 mg 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

|        |                      |          |       |
|--------|----------------------|----------|-------|
| 販売名    | レクタブル®2 mg 注腸フォーム14回 | 有効成分     | ブデソニド |
| 製造販売業者 | EA ファーマ株式会社          | 薬効分類     | 87239 |
| 提出年月   |                      | 平成29年12月 |       |

| 1.1. 安全性検討事項                   |    |                                       |   |                    |   |
|--------------------------------|----|---------------------------------------|---|--------------------|---|
| 【重要な特定されたリスク】                  | 頁  | 【重要な潜在的リスク】                           | 頁 | 【重要な不足情報】          | 頁 |
| <a href="#">なし</a>             | 3  | <a href="#">糖質コルチコイド関連事象</a>          | 4 | <a href="#">なし</a> | 8 |
|                                |    | <a href="#">重篤な感染症</a>                | 5 |                    |   |
|                                |    | <a href="#">B型肝炎ウイルスの再活性化</a>         | 6 |                    |   |
|                                |    | <a href="#">水痘ウイルス又は麻疹ウイルス感染時の重篤化</a> | 7 |                    |   |
| 1.2. 有効性に関する検討事項               |    |                                       |   |                    |   |
| <a href="#">潰瘍性大腸炎に対する治療効果</a> | 9頁 |                                       |   |                    |   |

↓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              | 頁  |
|-------------------------------|----|
| <a href="#">通常の医薬品安全性監視活動</a> | 10 |
| 追加の医薬品安全性監視活動                 |    |
| <a href="#">市販直後調査</a>        | 10 |
| <a href="#">特定使用成績調査</a>      | 10 |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要         | 頁  |
| <a href="#">特定使用成績調査</a>      | 11 |

↓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              | 頁  |
|-----------------------------|----|
| <a href="#">通常のリスク最小化活動</a> | 12 |
| 追加のリスク最小化活動                 |    |
| <a href="#">市販直後調査</a>      | 12 |

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

(別紙様式)

医薬品リスク管理計画書

平成 29 年 12 月 21 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都中央区入船二丁目 1 番 1 号  
氏名：EA ファーマ株式会社  
代表取締役社長 松江 裕二 印

標記について次の通り提出します。

| 品目の概要  |   |      |                  |
|--------|---|------|------------------|
| 承認年月日  | 平成 29 年 9 月 27 日  | 薬効分類 | 87239            |
| 再審査期間  | 6 年   | 承認番号 | 22900AMX00982000 |
| 国際誕生日  | 不明(ただし、Budenofalk 2mg/dose rectal foam としての世界で最初の承認日は 2006 年 6 月 15 日(イギリス))  |      |                  |
| 販売名    | レクタブル <sup>®</sup> 2 mg 注腸フォーム 14 回   |      |                  |
| 有効成分   | ブデソニド (JAN) 、 Budesonide (JAN)  |      |                  |
| 含量及び剤型 | 含量：1 プッシュ中 ブデソニド 2 mg<br>剤型：注腸フォーム剤   |      |                  |
| 用法及び用量 | 通常、成人には 1 回あたり 1 プッシュ (ブデソニドとして 2 mg) 、1 日 2 回直腸内に噴射する。<br><br><用法及び用量に関連する使用上の注意><br><br>本剤投与中は患者の病態を十分に観察し、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。(【臨床成績】の項参照) |      |                  |
| 効能又は効果 | 潰瘍性大腸炎 (重症を除く)<br><br><効能又は効果に関連する使用上の注意><br><br>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。(【薬物動態】の項参照)   |      |                  |
| 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     |   |      |                  |

変更の履歴

前回提出日

2017年10月6日

変更内容の概要：

追加の医薬品安全性監視活動、及び、有効性に関する調査・試験の計画としての「使用成績調査」について

- ① 調査名を「特定使用成績調査」に変更
- ② 【目的】の表記から「12週間」を削除
- ③ 【実施計画案】の記載事項の変更
  - 1) 「実施期間」を『2年11ヵ月』に変更、2) 「観察期間」を『12週間』から『本剤の投与期間』に変更、
  - 3) 「対象症例」を『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）』に変更

変更理由：

- ① 調査実施計画内容の変更に伴い調査の名称を変更したため
- ② 用法及び用量に関連する使用上の注意に従ったため
- ③ 1) 「実施期間」：誤記の修正、 2) 「観察期間」：用法及び用量に関連する使用上の注意記載事項に従ったため、 3) 「対象症例」：効能または効果に基づく記載整備のため

## 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 |                        |
|-------------|------------------------|
| 該当なし        |                        |
|             | 重要な特定されたリスクとした理由：      |
|             | 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： |
|             | リスク最小化活動の内容及びその選択理由：   |

## 重要な潜在的リスク

### 糖質コルチコイド関連事象

重要な潜在的リスクとした理由：

1. 国内外臨床試験において、当該リスクに関連した重篤副作用の報告はない。
2. 国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、副作用としての血中コルチゾール減少（72例/175例、41.1%）、血中コルチコトロピン減少（62例/175例、35.4%）を認めている。
3. 国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、プラセボ対照群に比べ発現割合は大きく変わらないものの、当該リスクに関連すると考えられる非重篤な副作用として、高血圧（3例/175例、1.7%）、血圧上昇（1例/175例、0.6%）、便秘（1例/175例、0.6%）、胃潰瘍（1例/175例、0.6%）、ざ瘡（1例/175例、0.6%）、倦怠感（1例/175例、0.6%）を認めている。
4. 本剤の有効成分であるブデソニドは、迅速かつ広範に代謝を受けるため、全身性コルチコステロイドの典型的副作用は少ないとされている。しかし、当該リスクに関連した重篤な副作用発現の可能性は否定できない。

以上を踏まえて設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

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：特定使用成績調査

**【選択理由】**

製造販売後における当該副作用の発現状況をより詳細に把握するために実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

**【内容】**

- ・通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項へ記載して注意喚起を行う。

**【選択理由】**

本剤においても、全身性コルチコステロイドの典型的副作用の発現リスクについて、医療関係者に対して情報提供を行い、適正使用の理解を促すため。

重要な潜在的リスク

重篤な感染症

重要な潜在的リスクとした理由：

1. 国内臨床試験において、感染症に関連した重篤副作用の報告はない。
  2. 国内第Ⅱ相試験及び第Ⅲ相試験において、プラセボ対照群に比べ発現割合は大きく変わらないものの感染症に関連すると考えられる非重篤な副作用として、肛門カンジダ症（1例/175例、0.6%）、咽頭炎（1例/175例、0.6%）、大腸菌感染（1例/175例、0.6%）を認めている。
  3. 本剤の欧州製品概要や米国添付文書において、コルチコステロイドによる免疫抑制は感染症を起こしやすくさせ、その重症度も増大することが注意喚起されている。
  4. ラット及びブイヌを用いた反復投与毒性試験の結果、ブデソニドは他のコルチコステロイドと同様に、免疫抑制（全身循環中及び組織中のリンパ球の減少）を認めた。
- 以上を踏まえて設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

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：特定使用成績調査

【選択理由】

製造販売後における感染症の発現状況をより詳細に把握するために実施する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項へ記載して注意喚起を行う。

【選択理由】

本剤による免疫抑制リスクについて、医療関係者に対して情報提供し、適正使用の理解を促すため。

重要な潜在的リスク

B型肝炎ウイルスの再活性化

重要な潜在的リスクとした理由：

1. 国内外臨床試験において、B型肝炎ウイルスの再活性化に関連した副作用の報告はない。
  2. 副腎皮質ステロイド剤を投与されたB型肝炎ウイルスキャリアの患者において、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。
- 以上を踏まえて設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

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：特定使用成績調査

【選択理由】

現時点において、臨床試験からの副作用報告はないため、これらの活動より、新たな懸念が生じた場合には、必要に応じて追加の安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項へ記載して注意喚起を行う。

【選択理由】

本剤においても、B型肝炎ウイルスキャリア患者への投与はB型肝炎ウイルスの再活性化のリスクを伴うことを、医療関係者に対して情報提供し、適正使用の理解を促すため。



重要な潜在的リスク

水痘ウイルス又は麻疹ウイルス感染時の重篤化

重要な潜在的リスクとした理由：

1. 国内外臨床試験において、水痘ウイルス又は麻疹ウイルス感染時の重篤化に関連した副作用の報告はない。
  2. 本剤の免疫機能抑制作用により、本剤投与中に水痘又は麻疹に感染すると、症状が増悪し、重篤な臨床経過をたどるおそれがある。
- 以上を踏まえて設定した。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

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：特定使用成績調査

【選択理由】

現時点において、臨床試験からの副作用報告はないため、これらの活動より、新たな懸念が生じた場合には、必要に応じて追加の安全性監視活動の実施を検討する。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- ・通常のリスク最小化活動として、「使用上の注意」の「重要な基本的注意」の項へ記載して注意喚起を行う。

【選択理由】

本剤による免疫機能抑制の結果、水痘ウイルス又は麻疹ウイルスに感染すると重篤化するリスクがあることを、医療関係者に対して情報提供し、適正使用の理解を促すため。

| 重要な不足情報 |                        |
|---------|------------------------|
| 該当なし    |                        |
|         | 重要な不足情報とした理由：          |
|         | 医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由： |
|         | リスク最小化活動の内容及びその選択理由：   |

## 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 |   |
|              | 有効性に関する検討事項とした理由：<br>日常診療の使用実態下において、新たに本剤を投与した潰瘍性大腸炎患者（重症を除く）に対して本剤の治療効果を検討するため。            |
|              | 有効性に関する調査・試験の名称<br><u>特定使用成績調査</u>  |
|              | 調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由：<br>使用実態下において本剤を投与した時の有効性を検討する。<br><br>詳細は「2. 医薬品安全性監視計画の概要」の項参照。 |

## 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：<br>副作用、文献・学会情報及び外国措置情報等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づく安全対策の検討を行う。 |  |
| 追加の医薬品安全性監視活動  |  |
| 市販直後調査   |  |
|  | 実施期間：販売開始から6ヵ月間<br>評価、報告の予定時期：調査終了から2ヵ月以内  |
| 特定使用成績調査   |  |
|  | <p><b>【安全性検討事項】</b><br/>           医薬品リスク管理計画の概要の1. 1安全性検討事項：重要な潜在的リスク（糖質コルチコイド関連、重篤な感染症、B型肝炎ウイルスの再活性化、水痘ウイルス又は麻疹ウイルス感染時の重篤化）に関して、安全性を検討する。また、有効性に関する検討事項を検討する。</p> <p><b>【目的】</b><br/> <u>使用実態下での本剤の投与による安全性、有効性の調査</u></p> <p><b>【実施計画案】</b><br/>           実施期間：2年11ヵ月間<br/>           観察期間：本剤の投与期間<br/>           対象症例：<u>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）</u><br/>           症例数：600例<br/>           実施方式：中央登録方式<br/>           安全性評価：有害事象、本剤との因果関係が否定できない有害事象（副作用）、重篤・未知の副作用の症状、発現頻度、症状の程度を調査。全体及び背景因子別層別解析。<br/>           有効性評価：有効性評価項目として臨床症状の変化等を評価（背景因子別層別解析含む）</p> <p><b>【実施計画の根拠】</b><br/>           国内第Ⅱ相及び第Ⅲ相試験の併合解析結果では、本剤との因果関係を否定できない有害事象（副作用）の症状は、175例中、感染症および寄生虫症3例（1.7%）、精神障害1例（0.6%）、神経系障害3例（1.7%）、血管障害3例（1.7%）、胃腸障害5例（2.9%）、肝胆道系障害2例（1.1%）、皮膚および皮下組織障害2例（1.1%）、生殖系および乳房障害1例（0.6%）、一般・全身障害および投与部位の状態2例（1.1%）、傷害、中毒および処置合併症1例（0.6%）であった。これらの症状はいずれも重篤な症状ではなかった。<br/>           そのため、安全性検討事項について評価するための症例数は、0.5%以上の頻度で発現する副作用を95%以上の確率で検出できる600例が必要と考えた。<br/>           以上のことから、本調査の症例数を600例に設定する。</p> <p><b>【節目となる予定の時期及びその根拠】</b><br/>           安全性定期報告時：安全性情報について包括的な検討を行うため。<br/>           最終報告書作成時：全症例のデータを固定した時点から解析し最終報告書を作成し提出する。</p> <p><b>【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】</b><br/>           本剤の使用に関して、安全性の問題が認められた場合には、添付文書の改訂等を検討する。<br/>           節目となる時期に医薬品リスク管理計画の見直しを行い、新たな安全性検討事項の有無を検討する。<br/>           新たな安全性検討事項が認められた場合には、リスク最小化策の策定の要否について検討する。</p> |

### 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 |                       |
|          | 2. 医薬品安全性監視計画の概要の項参照。 |

#### 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：<br>添付文書により情報提供及び注意喚起を行なう。 |  |
| 追加のリスク最小化活動                               |  |
| 市販直後調査                                    |  |
|   | 実施期間：販売開始後 6 ヶ月間<br>評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内 |

## 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   |                    |                       |              |                 |
|---|--------------------|-----------------------|--------------|-----------------|
| 副作用報告、文献・学会情報及び海外措置報告等の収集・評価・分析を実施し、それらの結果に基づき、安全対策を検討し、実施する。 |                    |                       |              |                 |
| 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<br>／目標症例数 | 節目となる予定の<br>時期        | 実施状況         | 報告書の<br>作成予定日   |
| 市販直後調査  | 該当なし               | 販売開始から<br>6ヵ月後        | 実施中          | 調査終了から2ヵ月<br>以内 |
| 特定使用成績調査  | 600例               | 安全性定期報告時<br>調査終了6ヵ月以内 | 2018年2月開始を予定 | 調査終了6ヵ月以内       |

### 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<br>／目標症例数 | 節目となる予定の<br>時期        | 実施状況         | 報告書の<br>作成予定日 |
|-----------------|--------------------|-----------------------|--------------|---------------|
| 特定使用成績調査        | 600例               | 安全性定期報告時<br>調査終了6ヵ月以内 | 2018年2月開始を予定 | 調査終了<br>6ヵ月以内 |

### 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 |
| 市販直後調査         | 実施期間：販売開始後6ヵ月間<br>評価の予定時期：調査終了から2<br>ヵ月以内<br>報告の予定時期：調査終了から2<br>ヵ月以内 | 実施中  |