

処方箋医薬品：注意—医師等の処方箋により使用すること

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 ●薬価基準収載

〈ブデソニド注腸フォーム剤〉

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 デスモ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]

レクタブル[®]使用方法の
動画を下記の二次元コードから
見ることができます。



A Member of Eisai Group

この製品はDr.Falk Pharma社からの
ライセンスのもとに販売しています。

2023年4月作成

REC-A-4-PM-00319

CONTENTS

■開発の経緯	3
■製品特性	4
■製品情報 (Drug Information)	5
■臨床成績	9
国内臨床試験における効果判定基準	9
国内第Ⅱ相試験	10
国内第Ⅲ相試験	14
副作用一覧	20
■薬物動態	21
血清中濃度	21
腸内における到達範囲	22
バイオアベイラビリティ	23
分布	23
代謝	23
■薬効薬理	24
非臨床試験	24
■安全性薬理試験及び毒性試験	25
安全性薬理試験	25
毒性試験	27
■有効成分に関する理化学的知見	29
■製剤学的事項	29
製剤の安定性	29
■取扱い上の注意	30
■包装	30
■関連情報	30
■主要文献	31
■製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む)	31

開発の経緯

レクタブル®2mg注腸フォーム14回は、ブデソニドを有効成分とする潰瘍性大腸炎治療剤*である。

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。ブデソニドは高い受容体結合親和性を有する一方、速やかに肝臓で代謝され、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1回の噴射においてブデソニド2mgを含むフォームが、潰瘍性大腸炎の主病変である直腸からS状結腸までの範囲に対して拡散される。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いため、薬液漏出の課題が軽減される。また、立位での投与が可能なことより、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ている。

本剤は、Dr.Falk Pharma社(ドイツ)で開発され、2006年にイギリスにて「直腸及びS状結腸に限局する活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入治療薬」として、アメリカでは2014年に「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薬」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、2013年8月1日から2013年12月27日にかけて募集された第3回の「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬」において、「ブデソニドの早期承認を求めるIBD患者会(全国のIBD患者会27団体)」から本剤に対する早期開発要望が出された。2014年から開始された国内臨床第Ⅲ相試験の結果、6週における粘膜治癒率においてプラセボ投与に対し優越性が認められ、2016年10月に製造販売承認申請を行い、「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。

*本邦における効能又は効果：潰瘍性大腸炎(重症を除く)

製品特性

- 1 日本初の注腸フォーム製剤です。
- 2 泡が直腸～S状結腸までひろがり、とどまることで、漏れにくく、立ったまま
で投与できます。(p13、16、22)
- 3 国内第Ⅲ相臨床試験において、主要評価項目である粘膜治癒率【6週】
は32.8%でプラセボに対する優越性が検証されました(尤度比検定
 $p < 0.0001$)。(p15)
- 4 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ます。(p23)
- 5 承認時までの国内の臨床試験では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ました。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%)でした。
電子添文の副作用及び臨床成績の安全性の結果を参照ください。

* 2021年 3月改訂 (第1版)

貯法: 室温保存
有効期間: 24ヵ月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

日本標準商品分類番号

872399

承認番号 22900AMX00982
販売開始 2017年12月

(注) 注意—医師等の処方箋により使用すること

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 デスモ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]

3. 組成・性状**3.1 組成**

販売名	レクタブル [®] 2mg注腸フォーム14回
有効成分	1プッシュ中ブデソニド2mg
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

3.2 製剤の性状

販売名	レクタブル [®] 2mg注腸フォーム14回
剤形	注腸フォーム剤
1容器のプッシュ回数	14回
色・性状	白色のクリーム状の泡沫である。

4. 効能又は効果

潰瘍性大腸炎 (重症を除く)

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]

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。

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]

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ため留意すること。

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。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意**9.1 合併症・既往歴等のある患者****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。

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^{1), 2)}。**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³⁾。**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。

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。

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^{4), 5)}。[16.4 参照]

*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
デスモプレシン 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。

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 コビススタッ 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。

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。

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	嗅覚錯乱、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、脾 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 コトリビン 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

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。

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。

16. 薬物動態

16.1 血中濃度

16.1.1 直腸内単回投与

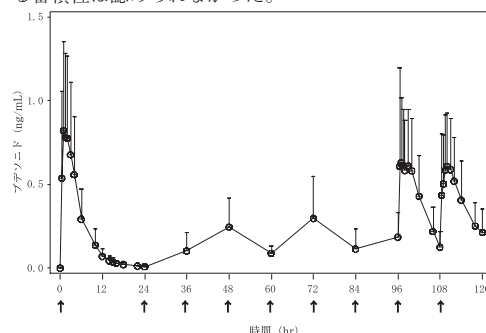
日本人健康成人男性に本剤（ブデソニドとして2mg）を
単回直腸内投与した時、血清中ブデソニド濃度は投与
後約1時間半で最高濃度（0.909±0.554ng/mL）に達し、
半減期は約4時間であった⁶⁾。静脈内投与時のクリア
ランス値（外国人データ）⁷⁾を参考に算出した本剤の単回
投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、16%と推定
された。

C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng・hr/mL)	t _{1/2} (hr)	Vd/F (L)	CL/F (L/min)
0.909 ±0.554	1.472 ±0.757 (1.50)	4.930 ±2.888	3.996 ±2.241	2912.128 ±1793.759	8.535 ±3.969

n=18、平均値±標準偏差（T_{max}：中央値）

16.1.2 直腸内反復投与

日本人健康成人男性に本剤（ブデソニドとして2mg）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つ
た⁶⁾。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。



16.3 分布

ブデソニドのヒト血漿における蛋白結合率は88.3%である
ことが報告されている⁷⁾。

16.4 代謝

日本人健康成人男性に本剤（ブデソニドとして2mg）を1
日2回4日間直腸内投与した時、代謝物として血清中に16
α-ヒドロキシブデソニド及び6β-ヒドロキシブデ
ソニドが検出された⁶⁾。代謝には、主としてCYP3A4が関与
する^{4)、5)}。[10. 参照]

16.7 薬物相互作用

外国人の健康成人に対するブデソニドカプセル剤（経口）
3mgとケトコナゾール200mgの併用により、ブデソニドの
AUC₀₋₂₄はブデソニド単剤投与時と比較して6.5倍上昇した⁸⁾。
外国人の健康成人に対するブデソニド（吸入）1000 μgと
イトラコナゾール（経口）200mgの併用により、ブデソニ
ドのAUC_{0-∞}はブデソニド単剤投与時と比較して4.2倍上昇
した⁹⁾。[10.2 参照]

16.8 その他

16.8.1 薬力学

本剤の投与により、血漿コルチゾール濃度は減少したが、投与中止により回復した¹⁰⁾。

		投与前	6週投与時	後観察*
血漿コルチゾール ($\mu\text{g/dL}$)	本剤	12.97 $\pm$ 4.02 (n=64) [11.96, 13.97]	6.82 $\pm$ 6.08 (n=59) [5.24, 8.41]	13.28 $\pm$ 4.41 (n=36) [11.79, 14.77]
平均 $\pm$ 標準偏差 [95%信頼区間]	プラセボ	13.07 $\pm$ 4.94 (n=62) [11.82, 14.33]	12.62 $\pm$ 3.67 (n=51) [11.59, 13.66]	12.25 $\pm$ 5.04 (n=30) [10.37, 14.13]

*6週投与終了後14～27日に後観察を実施。

16.8.2 腸内での到達範囲

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 $\pm$ 標準偏差）は25.4 $\pm$ 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。12例中5例はS状結腸より口側には到達しなかった¹¹⁾。[5. 参照]

17. 臨床成績

17.1 有効性及び安全性に関する試験

17.1.1 第Ⅲ相試験（検証試験）

国内で、直腸からS状結腸に中等症（著明に発赤、血管透見像の消失、脆弱、びらん）の内視鏡所見が認められる活動期潰瘍性大腸炎患者126例を対象に実施した二重盲検比較試験の成績は以下のとおりである。本剤（ブデソニドとして2mg）を1日2回6週間直腸内投与した時、粘膜治癒率（内視鏡所見が正常又は非活動性の被験者割合）において、プラセボに対する優越性が検証された（ $p < 0.0001$ ）¹⁰⁾。

	本剤 (n=64)	プラセボ (n=62)	オッズ比 [95%信頼区間]
粘膜治癒した被験者数 ^{※1}	21	2	17.20
粘膜治癒率(%) ^{※2}	32.8	3.2	[4.50, 114.38]
粘膜治癒率の95%信頼区間	22.6, 45.0	0.9, 11.0	

※1：投与6週後の内視鏡所見が正常又は非活動性の被験者数

※2：粘膜治癒率(%) = (粘膜治癒した被験者数 $\div$ 総被験者数) $\times$ 100

副作用発現率は17.2%（11/64例）で、主な副作用は高血圧 4.7%（3/64例）であった。

（継続投与パート）126例（本剤64例、プラセボ62例）のうち、6週時の内視鏡で軽症（発赤、血管透見像の減少）の所見が残存し、安全性上問題がなく、継続投与が必要と試験担当医が判断した39例（本剤20例、プラセボ19例）が継続投与に移行し、さらに6週間（合計12週間まで）投与された。12週の粘膜治癒率は、本剤30.0%（6/20例）、プラセボ0%（0/19例）であった。臨床試験において12週を超えた投与は実施されていない。副作用発現率は15.0%（3/20例）で、発現した副作用は痔核、血中LDH増加及び血中尿酸増加であった。[7. 参照]

18. 薬効薬理

18.1 作用機序

ブデソニドは、高いグルココルチコイド受容体親和性を有していた¹²⁾。また*in vitro*での炎症モデルの試験系において、ブデソニドは抗炎症作用を示した¹³⁾。

18.2 実験的腸炎に対する抗炎症作用

酢酸により誘発したラット大腸炎モデルにおいて、ブデソニドの結腸内投与により統計学的に有意な抗炎症作用が認められた¹⁴⁾。

18.3 局所投与による全身への影響

各種動物炎症モデルにおいて、ブデソニドの抗炎症作用と望ましくない全身性作用（胸腺の萎縮作用）を、局所投与により検討した。ブデソニドの局所投与により、明らかな抗炎症効果を示す投与量でも望ましくない全身への影響はほとんど認められず、認められた場合でも、他のコルチコステロイドと比較して高い治療係数（局所の抗炎症作用/望ましくない全身性作用の比）を示した¹⁵⁾。

19. 有効成分に関する理化学的知見

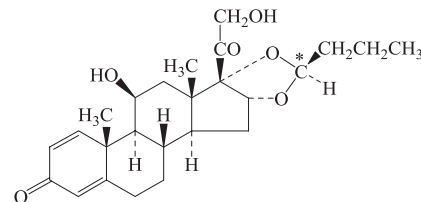
一般名称：ブデソニド（Budesonide）[JAN]

化学名：(+)-[(R,S)-16 α , 17 α -butyldenedioxy-11 β , 21-dihydroxy-1,4-pregnadiene-3,20-dione]

分子式：C₂₅H₃₄O₆

分子量：430.53

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。

性状：ブデソニドは白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

融点：約240℃（分解）

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。

21. 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。

22. 包装

30.8g/缶 $\times$ 4本

23. 主要文献

- 1) 辻野 勲 他：基礎と臨床、1985；19：153-178
- 2) Kihlström I., et al.：Arzneimittelforschung, 1987；37：43-46
- 3) Fält A., et al.：J Allergy Clin Immunol, 2007；120：798-802
- 4) Jönsson G., et al.：Drug Metab Dispos, 1995；23：137-142
- 5) Lu C., et al.：Drug Metab Dispos, 2008；36：1255-1260
- 6) 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）
- 7) Ryrfeldt Å., et al.：Eur J Respir Dis, 1982；122（Suppl）：86-95
- 8) Seidegård J.：Clin Pharmacol Ther, 2000；68：13-17
- 9) Raaska K., et al.：Clin Pharmacol Ther, 2002；72：362-369
- 10) 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）
- 11) Brunner M., et al.：Aliment Pharmacol Ther, 2005；22：463-470
- 12) 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
- 13) Zareie M., et al.：J Pharmacol Exp Ther, 1999；289：1245-1249
- 14) Fabia R., et al.：Aliment Pharmacol Ther, 1994；8：433-441
- 15) 広井 純 他：日薬理誌, 1985；86：219-231

24. 文献請求先及び問い合わせ先

EAファーマ株式会社

くすり相談室

〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号

フリーダイヤル：0120-917-719

キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター

〒112-0002 東京都文京区小石川3丁目1番3号

フリーダイヤル：0120-007-622

26. 製造販売業者等

26.1 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

26.2 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

「禁忌を含む注意事項等情報」等はp5～8をご参照ください。

国内臨床試験における効果判定基準

潰瘍性大腸炎に対する疾患活動性評価指標として、有効性評価においてはMMDAI (Modified Mayo Disease Activity Index)を用いることとした。MMDAIは、「排便回数」、「血便」、「内視鏡所見」及び「医師による全般的評価」の4項目のサブスコアの合計値とした。

MMDAI

サブスコア	評価尺度
排便回数スコア (各評価日前3日間の排便回数の平均※ ¹)	0=正常回数 1=正常回数よりも1～2回多い 2=正常回数よりも3～4回多い 3=正常回数よりも5回以上多い
血便スコア (各評価日前3日間の血便スコアの平均※ ¹)	0=血便なし 1=排便時の半数以下でわずかに血液が付着(縞状)する 2=ほとんどの排便時に明らかな血液の混入が見られる 3=大部分が血液である
内視鏡所見スコア※ ²	0=正常又は非活動性所見 1=軽症(発赤、血管透見像の減少) 2=中等症(著明に発赤、血管透見像の消失、脆弱、びらん) 3=重症(自然出血、潰瘍)
医師の全般的評価スコア (各評価日の状態)	0=正常 1=軽症 2=中等症 3=重症
最大スコア	12

※¹: 小数第1位を四捨五入

※²: Mayo Score の内視鏡所見スコア=1の定義のうち「軽度な粘膜の脆弱性(mild friability)」を除外した(Modified Mayo DAI)

一部承認外の成績が含まれるデータですが、承認時評価資料のため紹介します。

国内第Ⅱ相試験：用量探索試験^{16),17)}

●試験概要

目的：

プラセボを対照とした二重盲検比較試験によりレクタブル[®]2mg(ブデソニドとして)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、用量探索試験

対象：

軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者165例

投与方法：

レクタブル[®]又はプラセボを1日2回(朝1回、夜1回)なるべく排便後に直腸内投与した。ただしレクタブル[®]1日1回群は朝にプラセボを、夜にレクタブル[®]を投与した。投与期間は6週間とした。

	例数	朝	夜
レクタブル [®] 1日2回群(4mg/日)	56	レクタブル [®] 2mg	レクタブル [®] 2mg
レクタブル [®] 1日1回群(2mg/日)	55	プラセボ	レクタブル [®] 2mg
プラセボ群 (0mg/日)	54	プラセボ	プラセボ

評価項目：

有効性の主要評価項目：寛解率【6週】(以下の3つの条件を満たす患者の割合)

- ・血便スコア=0点
- ・内視鏡所見*スコア≤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

有効性の副次評価項目：粘膜治癒率【6週】(内視鏡所見スコア=0点の患者の割合)、MMDAIスコア≤1点の患者の割合【6週】、受容性アンケート【6週】など

安全性：有害事象など

※直腸からS状結腸にかけての病変部位を観察

解析計画：

主解析として、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レクタブル[®]各投与群の寛解オッズ比を求めた。有意差はWald検定を用いた。

- ・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)

副次評価項目として粘膜治癒率【6週】について、下記の項目を目的変数、投与群及び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、投与群と割付因子を説明変数とした主効果モデルで、プラセボ投与群に対するレクタブル[®]群のオッズ比の推定値及びその両側95%信頼区間をProfile尤度比検定により算出した。

- ・内視鏡所見スコア=0点の被験者の割合

受容性アンケートはアンケート項目ごとに回答別の頻度とその割合を算出した。

有害事象はMedDRAを用いて読み替え、器官別大分類(SOC)及び基本語(PT)ごとに治験薬との因果関係別の発現例数及び発現率を投与群別に集計した。

16) 社内資料：国内第Ⅱ相試験(承認時評価資料)

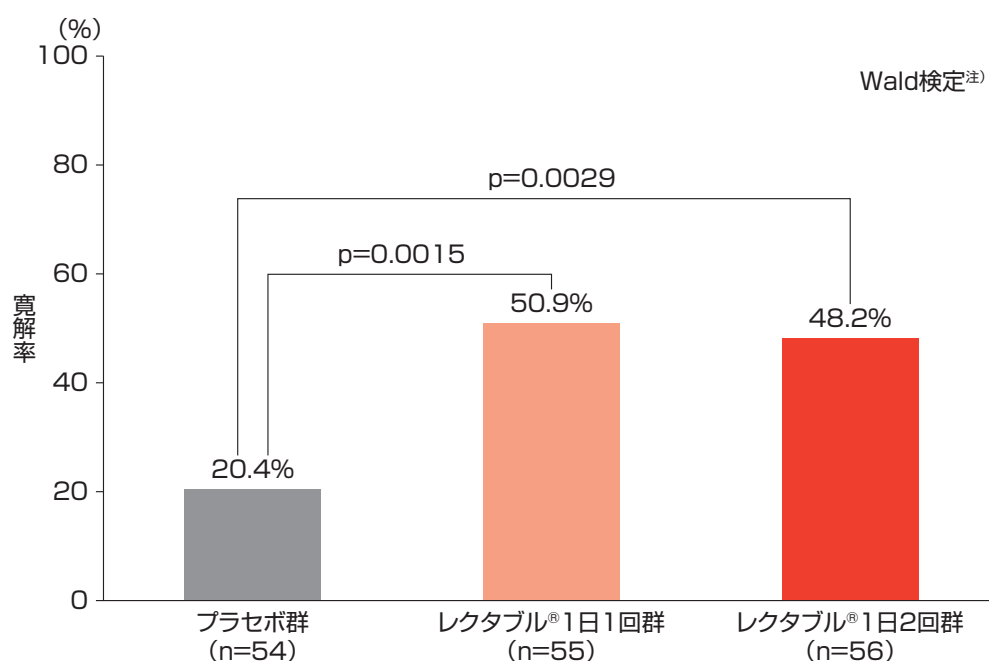
17) Naganuma M., et al.: J Crohns Colitis, **10**(7), 828, 2016

利益相反：当研究は開発会社である味の素製薬株式会社(現EAファーマ株式会社)の支援にて行われた。

国内第Ⅱ相試験：用量探索試験

●主要評価項目：寛解率【6週】

寛解率（以下の3つの条件を満たす患者の割合：血便スコア＝0点、内視鏡所見スコア≤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）は、プラセボ群20.4%、レクタブル®1日1回群50.9%、レクタブル®1日2回群48.2%であった。プラセボ群に対するオッズ比は、レクタブル®1日1回群4.0〔95%信頼区間：1.7, 9.7〕、レクタブル®1日2回群3.7〔1.6, 8.9〕であった。レクタブル®群とプラセボ群の間には有意差が認められた。



	プラセボ群	レクタブル® 1日1回群	レクタブル® 1日2回群
寛解率(%) 〔95%信頼区間〕	20.4 〔11.8, 32.9〕	50.9 〔38.1, 63.6〕	48.2 〔35.7, 61.0〕
オッズ比 〔95%信頼区間〕 v.s.プラセボ	—	4.0 〔1.7, 9.7〕	3.7 〔1.6, 8.9〕

オッズ比はロジスティック回帰モデルによる。

注) 共変量は以下のとおり

- ・ 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)

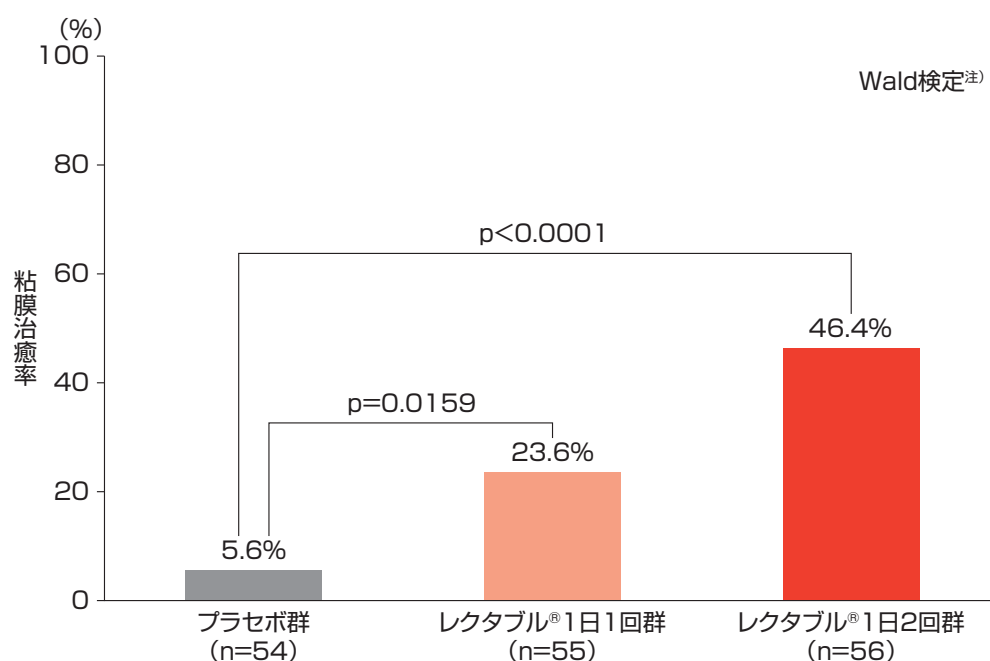
6. 用法及び用量

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。

国内第Ⅱ相試験：用量探索試験

●副次評価項目：粘膜治癒率〔6週〕

粘膜治癒率（内視鏡所見スコア＝0点の患者の割合）は、プラセボ群5.6%、レクタブル[®]1日1回群23.6%、レクタブル[®]1日2回群46.4%であった。プラセボ群に対するオッズ比は、レクタブル[®]1日1回群5.1〔95%信頼区間：1.5, 23.7〕、レクタブル[®]1日2回群15.6〔4.9, 70.2〕であった。レクタブル[®]群とプラセボ群の間には有意差が認められた。



	プラセボ群	レクタブル [®] 1日1回群	レクタブル [®] 1日2回群
粘膜治癒率(%)※ 〔95%信頼区間〕	5.6 〔1.9, 15.1〕	23.6 〔14.4, 36.3〕	46.4 〔34.0, 59.3〕
オッズ比 〔95%信頼区間〕 v.s.プラセボ	—	5.1 〔1.5, 23.7〕	15.6 〔4.9, 70.2〕

オッズ比はProfile尤度比検定により算出した。

※：粘膜治癒率(%)=(粘膜治癒した被験者数÷総被験者数)×100

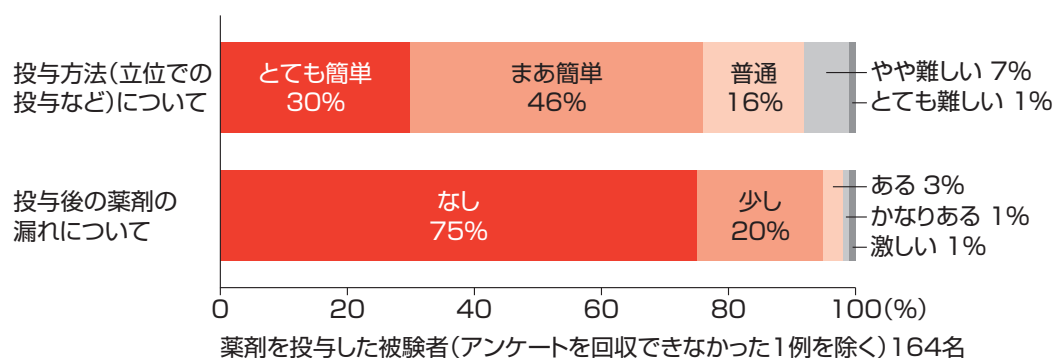
注) 共変量は以下のとおり

- ・ 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)

国内第Ⅱ相試験：用量探索試験

●副次評価項目：受容性アンケート【6週】

「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%、「投与後の薬剤の漏れについて」は、「なし」から「少し」が95%であった。



●副作用

プラセボ群、レクタブル® 1日1回投与群及び1日2回投与群の副作用発現率は、それぞれ11.1% (6/54例)、30.9% (17/55例)、53.6% (30/56例)であった。

主な副作用は、血中コルチゾール減少(1日1回群21.8% (12/55例)、1日2回群46.4% (26/56例))、血中コルチコトロピン減少(1日1回群14.5% (8/55例)、1日2回群28.6% (16/56例))であり、プラセボ群では認められなかった。

本試験において死亡例、重篤な副作用はみられなかった。

投与中止に至った副作用としては、レクタブル® 1日2回投与群で1例に胃潰瘍が認められた。

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。

国内第Ⅲ相試験^{10),18)}

●試験概要

目的：

プラセボを対照とした二重盲検比較試験によりレクタブル®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、レクタブル®の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、レクタブル®をさらに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：

軽症から中等症の活動期潰瘍性大腸炎患者126例(レクタブル®群64例、プラセボ群62例)、そのうち継続投与した患者39例(レクタブル®群20例、プラセボ群19例)

投与方法：

レクタブル®1日2回(ブデソニドとして4mg/日)又はプラセボ1日2回を、朝と夜なるべく排便後に直腸内投与した。

投与期間は6週間、継続投与期間は6週間(累計投与期間は最大でも12週間まで)とした。

評価項目：

有効性の主要評価項目：粘膜治癒率【6週】(内視鏡所見※スコア=0点の患者の割合)

有効性の副次評価項目：粘膜寛解率【6週】(内視鏡所見スコア≤1点の患者の割合)

寛解率【6週】(以下の3つの条件を満たす患者の割合：血便スコア=0点、内視鏡所見スコア≤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)

血便スコア=0点の患者の割合

MMDAISコア≤1点の患者の割合【6週】

その他の評価項目：受容性アンケート【6週】

安全性：有害事象、血漿コルチゾール濃度の推移など

※直腸からS状結腸にかけての病変部位を観察

解析計画：

主要評価項目の主解析として、粘膜治癒率【6週】について、投与群ごとに点推定値及び95%信頼区間を求め、レクタブル®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、優越性の検定を行った。有意差は尤度比検定を用いた。

- ・現在の活動期の治療における局所製剤の使用有無(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)

粘膜治癒率については、病変の拡がりによる分類(病型別：直腸炎型、左側大腸炎型、全大腸炎型)を層別因子としたサブグループ解析を行うこととした。有意差は χ^2 検定を用いた。

副次評価項目である粘膜寛解率【6週】、寛解率【6週】及びMMDAISスコア≤1点の患者の割合【6週】については、投与群ごとに各割合の点推定値及び95%信頼区間を求めた。血便スコア=0点の患者の割合は、投与群ごとに各割合の点推定値を日毎に求めた。

継続投与に移行した症例については、血便スコア0点を満たす患者の割合、MMDAIの各サブスコアの推移などについて別途解析を実施した。

受容性アンケートはアンケート項目ごとに回答別の頻度とその割合を算出した。

有害事象はMedDRAを用いて読み替え、器官別大分類(SOC)及び基本語(PT)ごとに治験薬との因果関係別の発現例数及び発現率を投与群別に集計した。

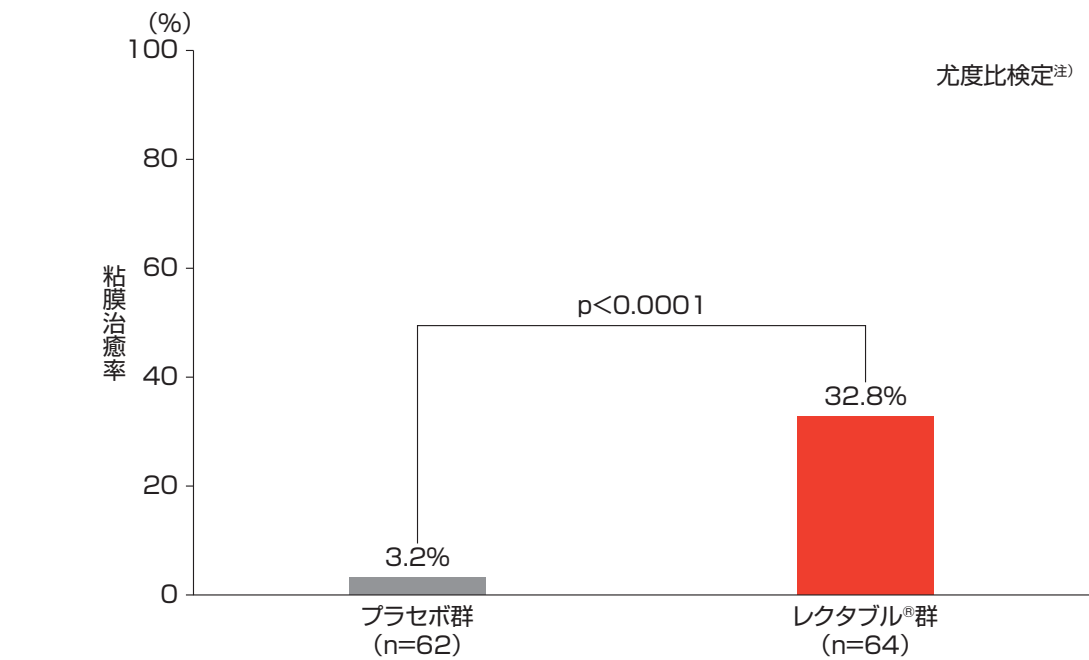
10) 社内資料：国内第Ⅲ相試験(承認時評価資料)

18) Naganuma M., et al.: J Gastroenterol, **53**(4), 494, 2018
利益相反：当研究はEAファーマ株式会社の支援にて行われた。

国内第Ⅲ相試験

●主要評価項目（検証的解析結果）：粘膜治癒率【6週】

粘膜治癒率（内視鏡所見スコア＝0点の患者の割合）は、プラセボ群3.2%、レクタブル[®]群32.8%であり、両群間に有意差が認められた。プラセボ群に対するオッズ比は、17.2〔95%信頼区間：4.5, 114.4〕であり、プラセボに対する優越性が検証された。



	プラセボ群	レクタブル [®] 群
粘膜治癒率(%)※ 〔95%信頼区間〕	3.2 〔0.9, 11.0〕	32.8 〔22.6, 45.0〕
オッズ比 〔95%信頼区間〕	—	17.2 〔4.5, 114.4〕

オッズ比はロジスティック回帰モデルによる。
※：粘膜治癒率(%)＝(粘膜治癒した被験者数÷総被験者数)×100

注) 共変量は以下のとおり
・現在の活動期の治療における局所製剤の使用有無(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)

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]

国内第Ⅲ相試験

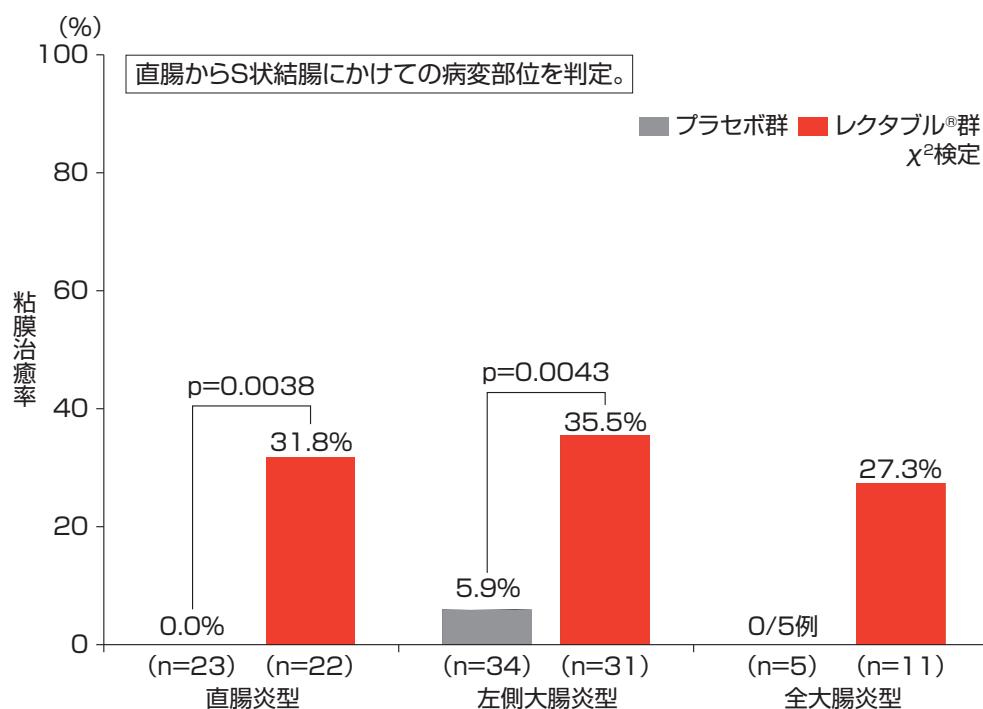
●主要評価項目である粘膜治癒率の部分集団における結果【6週】

【サブグループ解析】

病型別における粘膜治癒率は、以下のとおりであった。

全大腸炎型においてプラセボ群、レクタブル®群間に有意差は無かった。

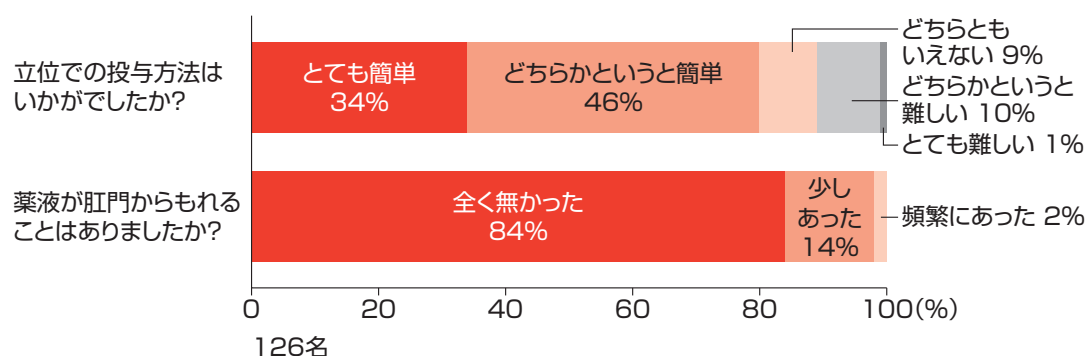
病型別



	直腸炎型		左側大腸炎型		全大腸炎型	
	プラセボ群	レクタブル®群	プラセボ群	レクタブル®群	プラセボ群	レクタブル®群
群間差の点推定値(%) [95%信頼区間]	31.8 [10.8, 52.7]		29.6 [10.1, 47.7]		27.3 [-19.6, 56.6]	

●その他の評価項目：受容性アンケート【6週】

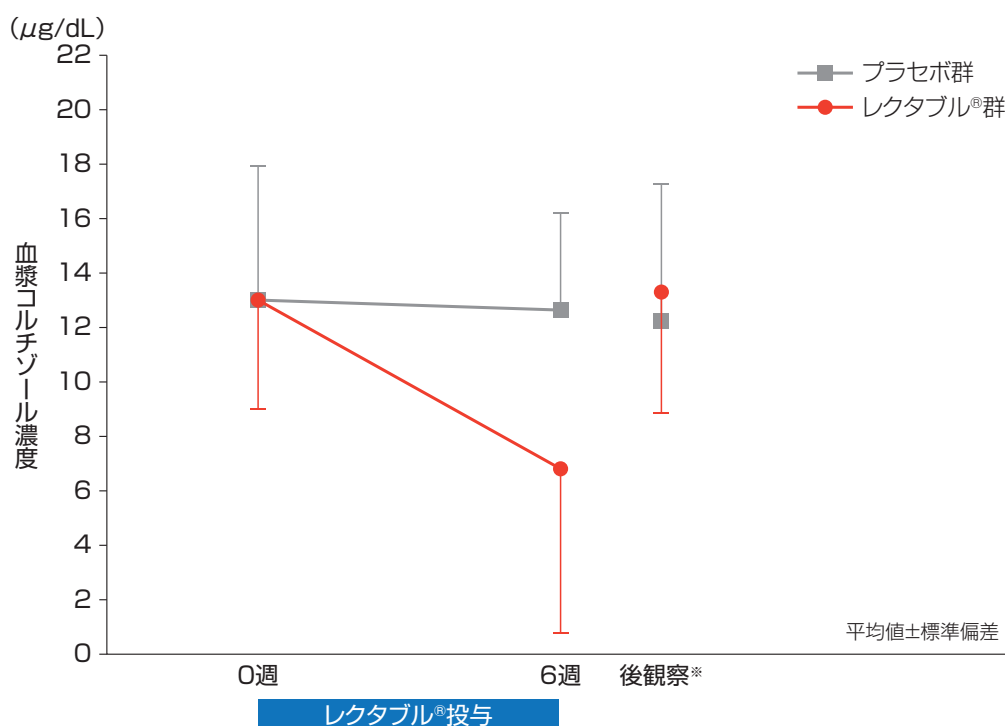
「立位での投与方法」については、「とても簡単」から「どちらともいえない」が89%、「投与後の薬剤の漏れ」については、「全く無かった」から「少しあった」が98%であった。



国内第Ⅲ相試験

●安全性：血漿コルチゾール濃度の推移

レクタブル[®]群の6週における血漿コルチゾール濃度は $6.82\mu\text{g/dL}$ であり、後観察で $13.28\mu\text{g/dL}$ であった。



※後観察(6週投与終了後14～27日に実施)は6週投与で投与を終了した患者のデータである。

血漿コルチゾール濃度(μg/dL)：

	評価時点	0週	6週	6週投与例後観察
平均値±標準偏差 (対象症例数)	プラセボ群	13.07±4.94 (62)	12.62±3.67 (51)	12.25±5.04 (30)
	レクタブル [®] 群	12.97±4.02 (64)	6.82±6.08 (59)	13.28±4.41 (36)

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]

国内第Ⅲ相試験

●副作用【6週】

本試験において、プラセボ群62例中6例(9.7%)、レクタブル[®]群64例中11例(17.2%)に副作用が認められた。レクタブル[®]群でみられた主なものは高血圧3例(4.7%)であった。

本試験においていずれの群にも死亡を含む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、プラセボ群1例(炎症)、レクタブル[®]群3例(高血圧、末梢性浮腫、性器出血各1例)であった。

	プラセボ群	レクタブル [®] 群
対象症例数	62	64
発現症例数(%)	6(9.7)	11(17.2)
感染症及び寄生虫症	1(1.6)	
鼻咽頭炎	1(1.6)	
代謝及び栄養障害	2(3.2)	
高尿酸血症	1(1.6)	
高アミラーゼ血症	1(1.6)	
精神障害		1(1.6)
不眠症		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		3(4.7)
痔核		1(1.6)
便秘		1(1.6)
肛門そう痒症		1(1.6)
生殖系及び乳房障害		1(1.6)
性器出血		1(1.6)
一般・全身障害及び投与部位の状態	1(1.6)	1(1.6)
末梢性浮腫		1(1.6)
炎症	1(1.6)	
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		1(1.6)
血中乳酸脱水素酵素増加		1(1.6)
白血球数減少	1(1.6)	
白血球数増加	1(1.6)	

例数(%)

副作用の分類名、副作用名はMedDRA/J(ver 17.1)の器官別大分類、基本語を用いて表示。

国内第Ⅲ相試験

●副作用【継続投与（累計最大12週まで）】

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、さらに6週間継続投与したとき、プラセボ群19例中2例（10.5%）、レクタブル®群20例中3例（15.0%）に副作用が認められた。その内訳は、プラセボ群で胃潰瘍、湿疹、白血球減少、レクタブル®群で痔核、血中乳酸脱水素酵素増加、血中尿酸増加であった。

本試験においていずれの群においても、死亡を含む重篤な副作用、投与中止に至った副作用は認められなかった。

注意：6週投与例、継続投与例のいずれにおいても、国内第Ⅲ相試験では、盲検性を維持するため、開鍵まで血漿コルチゾール濃度及び血漿コルチコトロピン濃度の測定結果を治験担当医師に開示しなかった。

このため、これらの変動については有害事象の評価対象外とした。なお、p.20の副作用一覧の集計には、以下の基準に該当する場合を副作用として取り扱った。（国内第Ⅱ相試験において、治験担当医師が有害事象と判断しなかった症例について、以下の基準に該当する場合を副作用として取り扱った。）

血漿コルチゾール濃度及び血漿コルチコトロピン濃度を副作用として取り扱う基準

時期	投与前	投与後
副作用として取り扱う 検査値変動のパターン	基準値下限以上	→ 基準値下限未満
	基準値下限未満	→ 投与前値の80%未満

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]

副作用一覧

承認時までの国内臨床試験（第Ⅱ相試験並びに第Ⅲ相試験の集計結果を併合）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ている。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。

	レクタブル® 1日1回群	レクタブル® 1日2回群	合計
対象症例数	55	120	175
副作用発現症例数(%)	22(40.0)	73(60.8)	95(54.3)
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		1(0.8)	1(0.6)
咽頭炎		1(0.8)	1(0.6)
大腸菌感染	1(1.8)		1(0.6)
精神障害		1(0.8)	1(0.6)
不眠症		1(0.8)	1(0.6)
神経系障害	1(1.8)	2(1.7)	3(1.7)
頭痛		1(0.8)	1(0.6)
失神寸前の状態		1(0.8)	1(0.6)
浮動性めまい	1(1.8)		1(0.6)
血管障害		3(2.5)	3(1.7)
高血圧		3(2.5)	3(1.7)
胃腸障害	1(1.8)	4(3.3)	5(2.9)
便秘		1(0.8)	1(0.6)
胃潰瘍		1(0.8)	1(0.6)
痔核		1(0.8)	1(0.6)
肛門そう痒症		1(0.8)	1(0.6)
腹部不快感	1(1.8)		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		2(1.7)	2(1.1)
ざ瘡		1(0.8)	1(0.6)
湿疹		1(0.8)	1(0.6)
生殖系および乳房障害		1(0.8)	1(0.6)
性器出血		1(0.8)	1(0.6)
一般・全身障害および投与部位の状態		2(1.7)	2(1.1)
倦怠感		1(0.8)	1(0.6)
末梢性浮腫		1(0.8)	1(0.6)
臨床検査	21(38.2)	63(52.5)	84(48.0)
血中コルチゾール減少	13(23.6)	59(49.2)	72(41.1)
血中コルチコトロピン減少	16(29.1)	46(38.3)	62(35.4)
血中乳酸脱水素酵素増加		2(1.7)	2(1.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加		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		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		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		1(0.8)	1(0.6)
白血球数異常		1(0.8)	1(0.6)
血中コレステロール増加	1(1.8)		1(0.6)
肝機能検査異常	1(1.8)		1(0.6)
傷害、中毒および処置合併症		1(0.8)	1(0.6)
直腸損傷		1(0.8)	1(0.6)

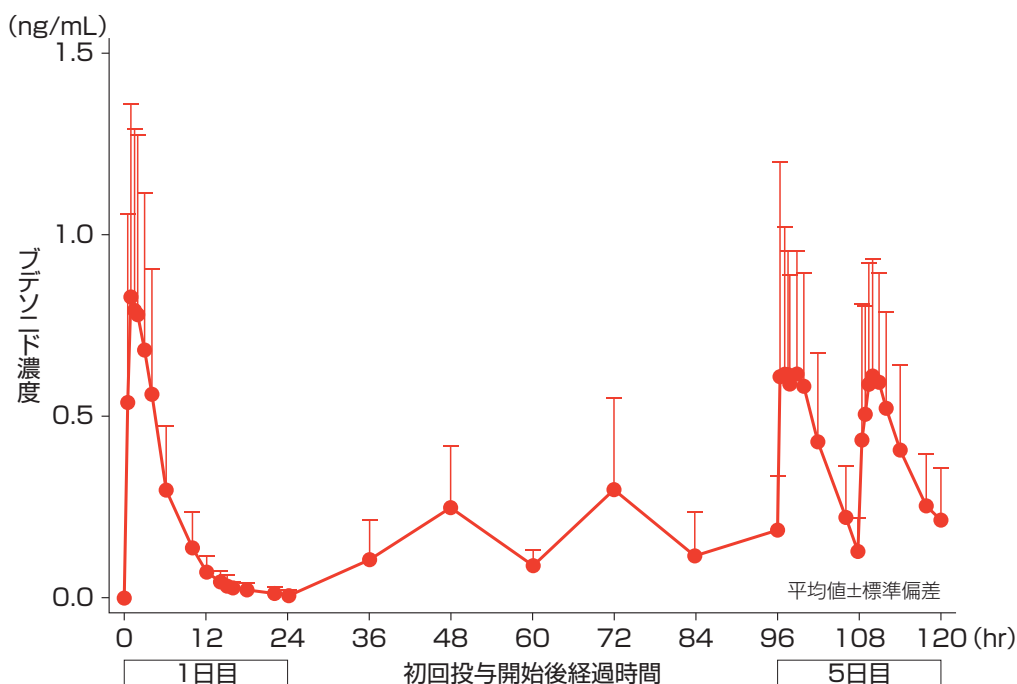
例数(%)

副作用の分類名、副作用名はMedDRA/J(ver 19.0)の器官別大分類、基本語を用いて表示。

血清中濃度

●直腸内投与における血清中濃度推移⁶⁾

日本人健康成人男性に本剤（ブデソニドとして2mg）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時間半で最高濃度に達し、半減期は約4時間であった。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。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。



パラメータ	1日目	5日目	
	単回投与	1回目投与 ^{*1}	2回目投与 ^{*2}
C_{max} (ng/mL)	0.91 ±0.55	0.78 ±0.53	0.69 ±0.37
T_{max} (hr)	1.47 ±0.76(1.50)	2.17 ±1.71(2.00)	2.14 ±1.00(2.00)
$AUC_{0-\infty}$ (ng·h/mL)	4.93 ±2.89	4.94 ±2.70	4.81 ±2.52
$t_{1/2}$ (hr)	4.00 ±2.24	—	6.52 ±2.03

n=18、平均値±標準偏差(T_{max} :中央値)

※1: C_{max} (0-12h)、 AUC_{0-12} 、 T_{max} (0-12h)

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

対象: 日本人健康成人男性18例

方法: レクタブル®2mgを1日目に1日1回(午前8時)、2～5日目に1日2回(午前8時と午後8時)、直腸内投与した。

6. 用法及び用量

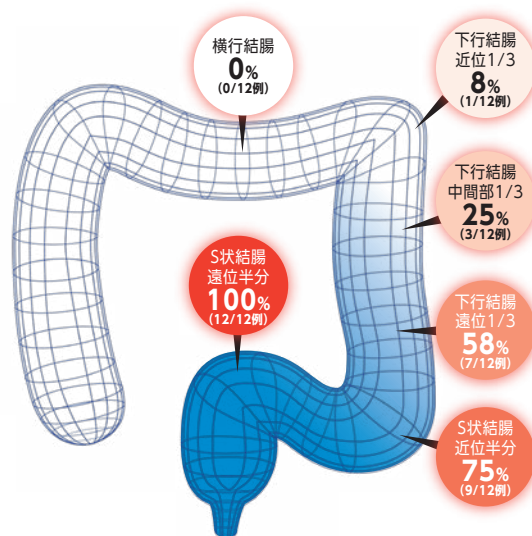
通常、成人には1回あたり1プッシュ(ブデソニドとして2mg)、1日2回直腸内に噴射する。

腸内における到達範囲

●単回直腸内投与後の大腸各部位の放射能分布(外国人データ)¹¹⁾

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。12例中5例はS状結腸より口側には到達しなかった。

大腸各部位における、フォームの放射能分布割合(症例数)



各症例における最大拡散の長さや時間

最大拡散の長さ	最大拡散の時間	診察
40cm	4h	左側大腸炎
38cm	4h	左側大腸炎
36cm	4h	左側大腸炎
33cm	6h	S状結腸炎
30cm	4h	左側大腸炎
29cm	6h	左側大腸炎
27cm	4h	左側大腸炎
25cm	4h	左側大腸炎
23cm	6h	左側大腸炎
18cm	0.5h	左側大腸炎
12cm	1h	左側大腸炎
11cm	4h	左側大腸炎

●安全性

有害事象は5/12例(42%)に16件みられた。本試験において重篤な有害事象はなかった。薬剤との因果関係はすべての有害事象が関連なしと判定された。

対 象：軽症から中等症の活動期の潰瘍性大腸炎患者12例(平均年齢：41歳)

方 法：排便後に^{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)を単回直腸内投与し、γカメラによるシンチグラフィによって測定した。

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]

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。

バイオアベイラビリティ^{6),7)}

日本人健康成人男性を対象に、本剤(ブデソニドとして2mg)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の検討を行った国内第I相試験⁶⁾の結果と、静脈内投与時のクリアランス値(外国人データ)⁷⁾を参考に算出した本剤の単回投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、約16%と推定された。なお、算出方法は静脈内投与時のクリアランス値/直腸内投与時のクリアランス値とした。

分布(*in vitro*)⁷⁾

ブデソニドのヒト血漿における蛋白結合率は88.3%であることが報告されている。

代謝

日本人健康成人男性に本剤(ブデソニドとして2mg)を1日2回4日間直腸内投与した時、代謝物として血清中に16 α -ヒドロキシブレドニゾロン及び6 β -ヒドロキシブデソニドが検出された⁶⁾。代謝には、主としてCYP3A4が関与する^{1),2)}。

非臨床試験

●グルココルチコイド受容体親和性(*in vitro*)¹²⁾

ヒトのグルココルチコイド受容体に対する、代表的なグルココルチコイドの結合親和性を比較した。デキサメタゾンの受容体結合親和性を100としたときのブデソニドの受容体結合親和性は935であった。

グルココルチコイド	相対的受容体結合親和性
ブデソニド	935 ^{※1}
ヒドロコルチゾン	9 ^{※2}
トリアムシノロン	9 ^{※2}
プレドニゾロン	16 ^{※2}
メチルプレドニゾロン	42 ^{※2}
ベタメタゾン	58 ^{※2}
デキサメタゾン	100
フルニソリド	190 ^{※1}
トリアムシノロンアセトニド	233 ^{※2}
ベクロメタゾンモノプロピオネート	1022 ^{※1}
フルチカゾン	1800 ^{※1}

※1：ヒト滑膜組織

※2：ヒト肺組織

方法：ヒトのグルココルチコイド受容体結合親和性を他のグルココルチコイドと比較した。受容体結合親和性は、ステロイドの効果が有効となる濃度を定義する方程式($=B_{\max} \times \text{Conc} / (K_d + \text{Conc})$)によって求めた。

●酢酸誘発大腸炎モデルに対する抗炎症作用(ラット)¹⁴⁾

ブデソニドを結腸内投与又は皮下投与したところ、大腸炎の特徴である結腸のミエロペルオキシダーゼ(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。

群	病理組織学的スコア [*]	MPO活性 (units/g組織乾燥重量)	血漿滲出量 ($\mu\text{L}/\text{min}/\text{g}$ 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5mL(10 ⁻⁵ M) 1日2回結腸内投与	3.5 $\pm$ 0.4 [*]	109.1 $\pm$ 8.3 [#]	0.56 $\pm$ 0.08 [#]
ブデソニド0.75mg/kg 1日1回皮下投与	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)。

※：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)

方法：酢酸誘発大腸炎ラットにブデソニド5mL(10⁻⁵M；全量が吸収されたとして0.17mg/kgに相当)を1日2回、3日間結腸内投与、又は0.75mg/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。

安全性薬理試験¹⁹⁾

試験項目		動物種(経路) 又は系統	結果
中枢神経系に 及ぼす影響	自発運動量に対する作用	マウス(i.v.)	10.0mg/kgまで認められなかった。
	正常体温に対する作用	マウス(i.v.) ウサギ(i.v.)	10.0mg/kgまで認められなかった。
	筋協調作用、麻酔強化作用、鎮痛作用	マウス(i.v.)	10.0mg/kgまで認められなかった。
	最大電撃痙攣に対する作用	マウス(i.v.)	10.0mg/kgで痙攣の増強が認められた。
	ペントラゾール誘発痙攣に対する作用	マウス(i.v.)	10.0mg/kgまで認められなかった。
	脊髄反射及び脳波に対する作用	ネコ(i.v.)	10.0mg/kgまで認められなかった。
心血管系及び 呼吸系に及ぼす 影響	呼吸、心血管系及び行動に対する作用	無麻酔イヌ (i.v.)	10.0mg/kgまで認められなかった。
	アドレナリン及びアセチルコリン 血圧反応に対する作用	麻酔ネコ(i.v.)	10.0mg/kgまで認められなかった。
	hERGチャネルに対する作用 (ホールセルパッチクランプ法)	HEK293細胞 (<i>in vitro</i>)	4.5、15、45及び150 μ Mの濃度において、hERGカリウム電流を濃度依存的に阻害し、阻害率はそれぞれ約4、14、31及び58%であり、IC ₅₀ 値は106 μ Mであった。
自律神経系及び 平滑筋に及ぼす 影響	生体位子宮に対する作用	ラット(i.v.)	10.0mg/kgで収縮力の抑制が認められた。
	腸管炭末輸送能に対する作用	マウス(i.v.)	10.0mg/kgまで認められなかった。
	胃腸粘膜刺激作用	ラット(i.v.)	10.0mg/kgまで認められなかった。
	胃液分泌に対する作用	ラット(i.v.)	1.0mg/kg以上で胃液pHの上昇及び総酸度の減少が認められた。
	胆汁分泌に対する作用	ラット(i.v.)	10.0mg/kgまで認められなかった。
	唾液分泌に対する作用	ウサギ(i.v.)	10.0mg/kgまで認められなかった。
	瞬膜収縮に対する作用	ネコ(i.v.)	10.0mg/kgまで認められなかった。

安全性薬理試験¹⁹⁾

試験項目		動物種(経路) 又は系統	結果
自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響	摘出平滑筋に対する作用	ウサギ回腸 (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁴ g/mLで軽度の弛緩が認められた。
		モルモット回腸 (<i>in vitro</i>)	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。塩化バリウムに対する作用は10 ⁻⁴ g/mLまで認められなかった。
		ラット輸精管 モルモット気管 ウサギ大動脈 (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁴ g/mLまで認められなかった。
		ラット子宮 (<i>in vitro</i>)	非妊娠子宮で自発運動の停止(10 ⁻⁵ g/mL)が、妊娠子宮では軽度の弛緩(10 ⁻⁴ g/mL)がそれぞれ認められた。
末梢神経系に及ぼす影響		ラット横隔膜神経筋標本 (<i>in vitro</i>)	10 ⁻⁴ g/mLまで認められなかった。
血液系に及ぼす影響	血液凝固系に対する作用	ラット(i.v.)	10.0mg/kgまで認められなかった。
	出血時間に対する作用	マウス(i.v.)	10.0mg/kgまで認められなかった。
腎機能に及ぼす影響		ラット(i.v.)	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。
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	マウス(i.v.) ラット(i.v.)	10.0mg/kgまで認められなかった。

毒性試験²⁰⁾

●単回投与毒性試験

LD₅₀(mg/kg)

動物種 投与経路	マウス		ラット		イヌ
	雄	雌	雄	雌	雄又は雌
経口投与	>10000	4750	>3200	>3200	
静脈内投与	320	320	98.9	105	
腹腔内投与	179	300	284	138	
皮下投与	53.6	57.7	58.4	94.1	173

●反復投与毒性試験

ブデソニドの反復投与毒性については、イヌの直腸内投与による6及び39週間反復投与毒性試験を実施した。また、ラットの皮下投与による26週間反復投与毒性試験が報告されている。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あった。ブデソニド注腸フォーム剤を1日2回、イヌに6及び39週間、直腸内投与した試験では、4mg/dayまで良好な忍容性を示した。

●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4μg/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4μg/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5μg/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0.8μg/kg/day、F₁次世代動物で4μg/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。

●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。

毒性試験²⁰⁾

●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、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。

●局所刺激性試験

ブデソニドの局所刺激性は、イヌの直腸内投与による2週間反復投与毒性試験、並びにラット及びイヌの13週間経皮投与試験、ウサギの皮膚一次刺激性試験により検討された。ラット及びイヌの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。ウサギの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。

一方、イヌにおけるブデソニド注腸フォーム剤の直腸内投与による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。

●その他の毒性試験

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。ブデソニド軟膏及びクリームの両製剤とも、光毒性及び光アレルギー性、皮膚感作性並びに抗原性を示さなかった。

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、単回投与毒性及び遺伝毒性を評価した。マウスの静脈内投与時のLD₅₀は雄で157mg/kg、雌で150mg/kgであった。また、細菌を用いた復帰突然変異試験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。

局所刺激性の評価では、イヌにブデソニド注腸フォーム剤の劣化品を直腸内に4週間反復投与した。その結果、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。

有効成分に関する理化学的知見、製剤学的事項

有効成分に関する理化学的知見

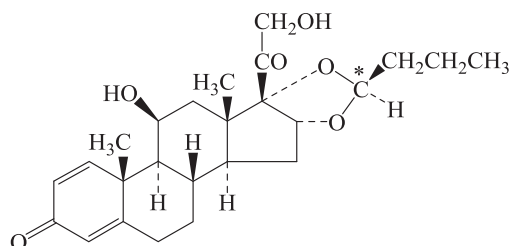
一般名称：ブデソニド(Budesonide) (JAN)

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

分子式：C₂₅H₃₄O₆

分子量：430.53

化学構造式：



*本品は22位の不斉炭素原子におけるエビマーの混合物である。

性状：ブデソニドは白色～微黄白色の結晶又は結晶性の粉末である。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。

融点：約240℃(分解)

製剤の安定性²¹⁾

本剤の安定性試験結果は以下のとおりである。なお、本剤の保管時は正立状態となるが、本剤が注腸フォーム剤であり、容器内では液剤であることを考慮し、横倒し状態での試験も実施した。

安定性試験結果(保存状態：正立)

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	アルミニウム缶／紙箱	24ヵ月	24ヵ月まで規格内
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	アルミニウム缶／紙箱	12ヵ月	12ヵ月まで規格内

安定性試験結果(保存状態：横倒し)

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃/60%RH	アルミニウム缶／紙箱	24ヵ月	24ヵ月まで規格内
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	アルミニウム缶／紙箱	12ヵ月	類縁物質 規格逸脱

測定項目：性状、確認試験、pH、純度試験(類縁物質)、製剤均一性(1噴射中の含量)、1噴射質量、1噴射体積、膨張時間、含量(定量法)に加え、確認試験(エデト酸ナトリウム)、圧力試験、エデト酸ナトリウム、微生物限度(横倒しのみ実施)及び質量損失

取扱い上の注意

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）

貯 法：室温保存

有効期間：24ヵ月

保管、使用及び廃棄に関する注意

1. 保管時には、正立状態で保管すること。
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。
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。
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。

包 装

30.8g/缶×4本

関 連 情 報

承 認 番 号：22900AMX00982000

承 認 年 月：2017年9月

薬価基準収載年月：2017年11月

販 売 開 始 年 月：2017年12月

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。

再審査期間満了年月：2023年9月(6年)

主 要 文 献

- 1) Jönsson G., et al. : Drug Metab Dispos, **23**, 137, 1995
- 2) Lu C., et al. : Drug Metab Dispos, **36**, 1255, 2008
- 3) 辻野 勲, 他. 基礎と臨床, **19**, 153, 1985
- 4) Kihlström I., et al. : Arzneimittelforschung, **37**, 43, 1987
- 5) Fält A., et al. : J Allergy Clin Immunol, **120**, 798, 2007
- 6) 社内資料：国内第Ⅰ相試験(承認時評価資料)
- 7) Ryrfeldt Å., et al. : Eur J Respir Dis, **122(Suppl)**, 86, 1982
- 8) Seidegård J. : Clin Pharmacol Ther, **68**, 13, 2000
- 9) Raaska K., et al. : Clin Pharmacol Ther, **72**, 362, 2002
- 10) 社内資料：国内第Ⅱ相試験(承認時評価資料)
- 11) Brunner M., et al. : Aliment Pharmacol Ther, **22**, 463, 2005
- 12) Hochhaus G., et al. : In: Möllmann HW, May B (eds). Glucocorticoid Therapy in Chronic Inflammatory Bowel Disease - From Basic Principles to Rational Therapy, 61, 1993
- 13) Zareie M., et al. : J Pharmacol Exp Ther, **289(3)**, 1245, 1999
- 14) Fabia R., et al. : Aliment Pharmacol Ther, **8**, 433, 1994
- 15) 広井 純, 他. 日薬理誌, **86**, 219, 1985
- 16) 社内資料：国内第Ⅱ相試験(承認時評価資料)
- 17) Naganuma M., et al. : J Crohns Colitis, **10(7)**, 828, 2016
- 18) Naganuma M., et al. : J Gastroenterol, **53(4)**, 494, 2018
- 19) 社内資料：一般薬理試験
- 20) 社内資料：毒性試験
- 21) 社内資料：製剤の安定性

製造販売業者の氏名又は名称及び住所(文献請求先及び問い合わせ先を含む)

製造販売元・文献請求先及び問い合わせ先

EAファーマ株式会社

〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号

くすり相談室

フリーダイヤル：0120-917-719

プロモーション提携・文献請求先及び問い合わせ先

キッセイ薬品工業株式会社

くすり相談センター

〒112-0002 東京都文京区小石川3丁目1番3号

フリーダイヤル：0120-007-622

RECTABUL[®] 2mg