

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[※]

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 form

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]

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、セトステアリアルアルコール・ポリソルベート60混合ワックス、ポリオキシエチレン（10）ステアリアルエーテル、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 コピシタット等 [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、膵炎、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

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

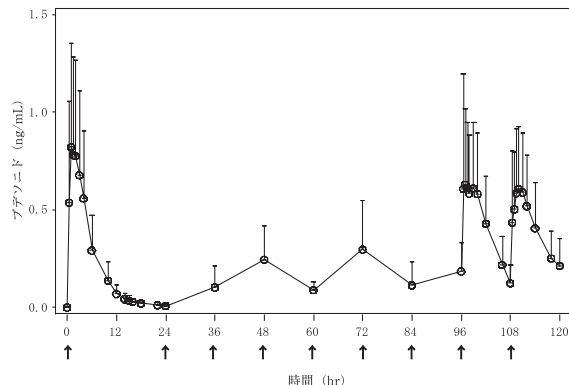
日本人健康成人男性に本剤(ブデソニドとして2mg)を単回直腸内投与した時、血清中ブデソニド濃度は投与後約1時間半で最高濃度(0.909±0.554ng/mL)に達し、半減期は約4時間であった⁶⁾。静脈内投与時のクリアランス値(外国人データ)⁷⁾を参考に算出した本剤の単回投与時の絶対的バイオアベイラビリティは、16%と推定された。

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った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 -ヒドロキシプレドニゾロン及び6 β -ヒドロキシプレドニドが検出された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 μ g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]
	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]
平均 \pm 標準偏差 [95%信頼区間]				

*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、継続投与が必要と治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

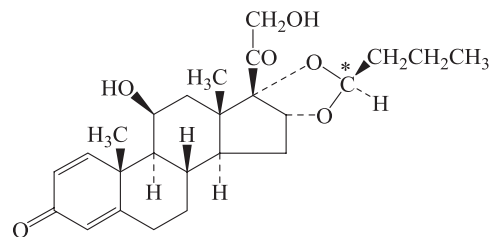
一般的名称: ブデソニド (Budesonide) [JAN]

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

分子式: $\text{C}_{25}\text{H}_{34}\text{O}_6$

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 $^{\circ}\text{C}$ (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。

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

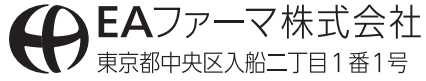
キッセイ薬品工業株式会社 くすり相談センター

〒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



26.2 プロモーション提携

