レクタブル 2mg 注腸フォーム 14 回
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、EA ファーマ株式会社に帰属するものであり、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

目　次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯..... 3

略号一覧

略号	内容
AJG511	ブデソニド 2 mg 注腸フォーム剤
IBD	炎症性腸疾患
CIOMS	医科学国際組織委員
QOL	生活の質
TNF	腫瘍壊死因子
ICH	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
AUC	血中濃度－時間曲線下面積
ACTH	副腎皮質刺激ホルモン
MMDAI	Modified Mayo Disease Activity Index
LOCF	最終観察値をそれ以降の値に外挿する方法
99mTc	99m テクネチウム

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

1.5.1.1 はじめに

AJG511 は、ドイツの Dr. Falk Pharma GmbH（以下、Dr. Falk 社）によって開発されたブデソニドを有効成分とする定量噴射可能な注腸フォーム剤である。本剤は、ブデソニドを含む液がアルミニウム製容器に充填されている（図 1.5-1）。



図 1.5-1 AJG511 の製剤

ブデソニドは、気管支喘息及び鼻炎の治療薬として開発された合成グルココルチコイドである。抗炎症作用、抗アレルギー作用、抗滲出作用及び抗浮腫作用を有し、1980 年代半ばに炎症性腸疾患の治療薬としても開発された。局所への投与により投与局所で高い効果を示すが、吸収後に迅速かつ広範に代謝不活性化されるため全身暴露量は限定的であり、全身性のステロイド様の副作用が少ないとされている。海外においては、ブデソニドを有効成分とする炎症性腸疾患治療薬として、経口製剤が潰瘍性大腸炎及びクローン病に対して承認され、また、注腸製剤が活動期の潰瘍性大腸炎に対して承認され使用されているが、本邦ではこれらの治療薬は使用されていない。なお、平成 25 年 8 月 1 日から平成 25 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。

本剤は、1 回の噴射でブデソニド 2 mg を含むフォームを放出する。直腸から投与することにより S 状結腸までブデソニドが拡散される〔第 2 部：2.7.2.2（4）参照〕。

現在までに 36 ヶ国で承認されており、欧州において、Dr. Falk 社が直腸及び 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開発し（商品名 BUDENOFALK® 2mg Rectal Foam）、1 日 1 回 2 mg の用法用量で 2006 年 6 月 15 日に英国にて承認された。また、米国では、Salix Pharmaceuticals Inc.（以下、Salix 社。現 Valeant Pharmaceuticals International, Inc.）が開発し（商品名 Uceris® rectal foam）、病変の進展が肛門縁から 40 cm 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 2 mg、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 年に承認されている。海外における本剤の承認状況を表 1.5-1 に示した。

表 1.5-1　海外における本剤の承認状況

承認地域	欧州	米国
適応	活動期潰瘍性大腸炎 （直腸及びS状結腸に限局）	軽症～中等症の活動期遠位型潰瘍性大腸炎（肛門から 40 cm 以内に限局）
用法用量	1日1回、1回あたり1噴射（ブデソニドとして 2 mg）、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 2 mg）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	2006年6月15日（英国）	2014年10月7日

2011年4月、味の素製薬株式会社（現EAファーマ株式会社）は、AJG511が活動期潰瘍性大腸炎の寛解導入治療において有効かつ患者のコンプライアンスを改善し得る局所製剤として期待されると考え、本剤の日本国内における独占的開発、製造並びに販売に関する権利を取得した。

今回、国内で実施した臨床試験の結果から、潰瘍性大腸炎の寛解導入治療における有効性及び安全性が確認されたため、潰瘍性大腸炎治療薬としてレクタブル®2 mg 注腸フォーム 14 回の製造販売承認申請を行う。

1.5.1.2　潰瘍性大腸炎の病態及び患者数

潰瘍性大腸炎は主として粘膜を侵し、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り、本邦では指定難病の対象とされている。CIOMSでは「主として粘膜と粘膜下層が侵す、大腸特に直腸の特発性、非特異炎症性疾患。30歳以下の成人に多いが、小児や50歳以上の年齢層にもみられる。原因は不明で、免疫病理学的機序や心理学的要因が考えられている。通常血性下痢と種々の程度の全身状態を示す。長期にわたり、かつ大腸全体を侵す場合には悪性化の傾向がある。」と定義している[1)]。

代表的な自覚症状は、血便、粘血便、下痢、あるいは血性下痢を呈するが、病変範囲と重症度によって左右される。軽症例では血便が少量で下痢を伴わない場合も多いが、より重症化すれば、水様性下痢と出血が混ざったトマトケチャップ様や糞塊がなく滲出液と粘液に血液が混じた状態となる。病態分類として、病変の拡がりによる病型分類（全大腸炎・左側大腸炎・直腸炎・右側あるいは区域性大腸炎）、臨床的重症度による分類（重症・中等症・軽症）、病期の分類（活動期・寛解期）と臨床経過による分類（再燃寛解型・慢性持続型・急性劇症型・初回発作型）などがあり、多くの患者は再燃と寛解を繰り返すことから長期間の医学管理が必要となる。また、長期経過例では炎症を母地とした癌の発生を合併する例が存在する。発癌には罹患期間と罹患範囲が関係し、7～8年以上経過した全大腸炎型のリスクが高い[2)]。

わが国の罹患率や有病率は欧米に比べて低率ではあるが、患者数は1976年に965人と報告されて以降、特定疾患医療受給者証及び登録者証交付件数の合計の推移をみると毎年増加の一途を辿っており、平成26年度末には170,781人が登録されている[3)]。発症年齢のピークは男性で20～24

歳、女性で 25～29 歳にみられるが、若年者から高齢者まで発症する。男女比は 1：1 で性差はみられない。

1.5.1.3　潰瘍性大腸炎治療の現状と問題点

本疾患の治療としては、薬物療法を主体として病変範囲と重症度に応じた薬剤・用法が選択されるが、重症例や薬物療法に対する無効例については手術も考慮される。また、寛解導入後も再燃を予防するために寛解維持治療が行われる。本邦では、厚生労働科学研究費補助金　難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」班において「潰瘍性大腸炎治療指針」が作成され、これに則って治療が行われている[4)]。

内科的治療としては、メサラジン製剤及び副腎皮質ステロイド剤が主たる治療薬とされている。本邦で使用可能なメサラジン製剤は、ペンタサ錠・ペンタサ顆粒（時間依存型放出調節製剤）、アサコール錠（pH 依存型放出調節製剤）、サラゾピリン錠（サラゾスルファピリジン）、ペンタサ注腸、ペンタサ坐剤及びサラゾピリン坐剤があり、軽症から重症までの広い患者層における寛解導入治療及び寛解維持治療に使用される。一方、副腎皮質ステロイド剤は、軽症にはステロネマやプレドネマなどの注腸剤やリンデロン坐剤、また、中等症、重症及び劇症には経口剤、静注、動注などが用いられる。ステロイド剤の長期使用は易感染、糖尿病、高血圧、骨粗鬆症、精神症状、満月様顔貌（ムーンフェイス）などの副作用により QOL を低下させるリスクが知られており、ステロイド依存例やステロイド抵抗例などのいわゆる難治例には、ステロイド剤以外の選択肢としてインフリキシマブ（レミケード）やアダリムマブ（ヒュミラ）などの抗 TNFα抗体製剤、アザチオプリン（イムラン）、6-メルカプトプリン（ロイケリン）、タクロリムス（プログラフ）及びシクロスポリン（サンディミュン）などの免疫調整剤の使用が推奨されている[4)]。

左側大腸炎型・全大腸炎型に対する寛解導入療法としては、軽症では経口メサラジン製剤による治療を行い、また、中等症で炎症反応や症状が強い場合は軽症の治療に加えてプレドニゾロンの経口投与を初期より行う場合もある。メサラジン注腸を併用すると効果の増強が期待でき、左側大腸の炎症が強い場合にはステロイド注腸が有効な場合がある。重症では、常に手術治療の適応に注意しながら入院のうえ全身状態の改善に対する治療を行う。当初よりプレドニゾロンの経口投与又は点滴静注を追加し、さらに症状や状態に応じて経口メサラジン製剤及び注腸剤を併用することもある。直腸炎型に対しては経口メサラジン製剤による治療を行い、これで改善がなければ、他の経口剤、坐剤又は注腸剤への変更や追加、若しくは成分の異なる局所製剤への変更又は追加を行う。ステロイド製剤の投与においては、いずれの場合も漸次減量を行い中止する[4)]。

現在国内で使用可能な注腸製剤はいずれも液剤であり、投与後の肛門からの薬剤漏出や、投与時に臥位の姿勢を強いられるなど、コンプライアンスに影響する課題を有している。また、ステロイド注腸製剤は、直腸内投与後に有効成分の一部が全身循環血へ移行することにより発現する全身性の副作用が課題とされている。海外の治療ガイドラインでは、直腸炎型及び左側大腸炎型の治療において注腸剤が第一選択薬として位置づけられているが、日本の治療指針においては、経口メサラジン製剤の必要性が強調されている[4),5)]。これは注腸療法が、忍容性やコンプライアンスの問題などによりすべての患者に受け入れられない場合があるからと考えられている[6)]。本邦にて注腸療法が広く患者に受け入れられるためには、注腸剤の忍容性やコンプライアンスの問題を改善することが重要と考えられる。

一方、当社で実施した[redacted]においても、[redacted]した。[redacted]は[redacted]あった。また、[redacted]いた。これらのことからコンプライアンスよく投与可能で、有効性を有し、さらに安全性に問題がない注腸剤の開発意義は大きいと考えられる。

1.5.1.4　既承認の局所製剤と本剤の特徴

現在、国内で使用されている注腸剤はメサラジンを有効成分とするペンタサ注腸、ステロイドを有効成分とするステロネマ注腸（ベタメタゾン）あるいはプレドネマ注腸（プレドニゾロン）がある。これらが承認される以前は、医療機関にて同有効成分で投与経路の異なる製剤を注腸投与用に用時調製し使用されていた。諸学会からの潰瘍性大腸炎に対するペンタサ注腸の適応外使用に関する要望といった臨床ニーズや、潰瘍性大腸炎等の在宅療法に有用なステロイド注腸剤の開発に関する医療機関からの要望により、各注腸剤は以下に示すような手続きにて開発が進められ、承認された。

・ ペンタサ注腸・・・

日本消化器内視鏡学会、日本消化器病学会からの適応外使用に関する要望書を受け、厚生省（当時）から企業へ申請を検討要請され公知申請により 2002 年 10 月承認取得。

・ ステロネマ注腸、プレドネマ注腸・・・

潰瘍性大腸炎に対する注腸適用を有する既承認のステロイド注射剤を潰瘍性大腸炎・限局性腸炎治療専用の注腸剤として剤形追加で承認取得（ステロネマ注腸：1992 年 3 月、プレドネマ注腸：2002 年 3 月）。

ペンタサ注腸、ステロネマ注腸及びプレドネマ注腸は、いずれも液剤で 1 回あたりの投与量が 50 mL～100 mL のディスポーザブルタイプである。これらの承認前には用時調整して使用されたことを踏まえると、これらの製剤によって局所治療の簡便性は向上したと考えられるが、左腰を下にした体位でチューブを挿入して薬液を経肛門的に注入し、場合によっては体位変換を行って投与する必要がある。

また、坐剤としてはペンタサ坐剤、サラゾピリン坐剤及びリンデロン坐剤が使われる。現在主に使用されている坐剤はペンタサ坐剤であるが、投与後に腸内で有効成分メサラジンが到達する範囲が直腸部に限局されるため、S 状結腸より口側の炎症には効果が期待できないことが課題となっている。

AJG511 の有効成分であるブデソニドは、投与局所における高い抗炎症作用が期待されると共に、全身性のステロイド様の副作用が少ないとされている。一方、製剤特性により、1 回の噴射においてブデソニド 2 mg 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ため、坐剤に比べ広い範囲の炎症に効果が期待できる。また、性状がフォー

ムであることから腸管内における薬液の保持性が高く、投与する薬液量が多い他の注腸製剤（液剤）に見られる投与後の薬液漏出の課題が軽減される。さらに、1 缶で 14 回までの投与が可能であること、及び臥位のみならず立位での投与が可能なことを踏まえると、本剤によって注腸治療の簡便性が向上すると考えられる。潰瘍性大腸炎の全大腸炎型、左側大腸炎型及び直腸炎型の全ての病型に対して有効性を示すことから、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。

1.5.2 開発の経緯

本剤の開発について、独立行政法人医薬品医療機器総合機構と 4 回の対面助言を行った。

平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]相談（[redacted]）
平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]相談（[redacted]）
平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]相談（[redacted]）
平成[redacted]年[redacted]月[redacted]日 [redacted]相談（[redacted]）

主な相談内容及び対応は 2.5.1.4 項に示した。

本相談の指導・助言を踏まえ、[redacted]に関しては、[redacted]こととした。また、臨床試験については、長期投与試験を実施せずに、健康成人男性を対象とした薬物動態試験、活動期 UC 患者を対象とした第 II 相臨床試験及び第 III 相試験の成績を用いてデータパッケージを構築し、本剤の適応を潰瘍性大腸炎の寛解導入（効能又は効果：潰瘍性大腸炎（重症を除く））として開発を行うこととした。また、本剤は既承認のブデソニドを有効成分とする製剤であるため、申請区分を「1- (3) 新投与経路医薬品」とし、臨床データパッケージには国内臨床試験を評価資料、海外臨床試験を薬物動態、有効性及び安全性の補足のための参考資料に用いることとした。

本剤の開発の経緯を表 1.5-2 に、製剤設計、安定性試験及び臨床試験の成績を以下に示した。

表 1.5-2 開発の経緯

資料項目	試験項目		[redacted]
第3部	品質試験	規格及び試験法	
		安定性	
第5部	臨床試験	第Ⅰ相	
		第Ⅱ相	
		第Ⅲ相	

1.5.2.1 非臨床試験

(1) 製剤設計並びに規格及び試験方法

潰瘍性大腸炎の主病変部位である直腸及び S 状結腸に、ブデソニドを経肛門的に効率的かつ簡便に曝露するために、ブデソニドを定量噴射することができる注腸フォーム剤を開発した。1 回の噴射でブデソニド 2 mg を含む 15~35 mL のフォームを放出し、一定期間継続的な治療が必要で

あることを考慮し、1 缶で 14 回までの投与を可能とした。また、フォームを経肛門的に投与するためにディスポーザブルの白色ポリエチレン製の注腸アプリケーター14 個を付属する。

規格及び試験方法は、[redacted]を引用した。安定性試験の成績及びロット分析結果に基づき、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」（平成 13 年 5 月 1 日　医薬審発第 568 号）を踏まえて設定した。

（2）　安定性試験

本剤の安定性試験は、すべて ICH ガイドラインに従って国内で実施しており、6 箇月の加速試験、12 箇月の長期保存試験ならびに中間的試験の成績から、本剤の有効期間は室温保存で 12 箇月とした。なお、有効期間は今後 24 箇月まで延長予定である。

1.5.2.2　臨床試験

臨床試験データパッケージを表 1.5-3 に示した。

（1）　国内臨床試験

日本人の健康成人男性を対象とした第 I 相試験を実施し、薬物動態、薬力学プロファイル及び安全性を検討した。潰瘍性大腸炎患者を対象とした臨床試験として、活動期潰瘍性大腸炎患者における寛解導入治療を目的とした第 II 相臨床試験及び第 III 相臨床試験を実施した。

1）　国内第 I 相試験（AJG511/CP1）

日本人健康成人男性を対象に AJG511（ブデソニド 2 mg 注腸フォーム剤）又はプラセボを 1 日 1 回（1 日間）及び 1 日 2 回 4 日間直腸内投与したときの薬物動態及び薬力学を検討するために、反復投与無作為化二重盲検プラセボ対照並行群間比較試験を行った。AJG511 の 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。AJG511 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 AJG511 投与で減少傾向が認められたが、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速やかな代謝により、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。AJG511 投与で発現した有害事象はいずれも軽度であった。治験薬との因果関係として関連ありと判断された有害事象は、AJG511 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、AJG511 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 濃度共に基準値内に回復した。

2） 国内第 II 相試験（AJG511/ET1）

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 AJG511 2 mg(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した。

主要評価項目である 6 週における寛解率（次の 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≦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%、1 日 1 回群 50.9%、1 日 2 回群 48.2%であり、1 日 1 回投与群及び 1 日 2 回投与群はプラセボ群と比較し有意に高く、本剤の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する有効性が示唆された。副次評価項目において、粘膜治癒率（内視鏡所見スコア＝0 点の被験者の割合）は、プラセボ群 5.6%、1 日 1 回群 23.6%、1 日 2 回群 46.4%であり、1 日 1 回群及び 1 日 2 回群はプラセボ群と比較し有意差が認められた。また、1 日 2 回群は 1 日 1 回群と比較して粘膜治癒率が高かった。安全性に関しては、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 回投与は 1 日 1 回投与と比較し、発現頻度が高くなることが示されたが、グルココルチコイドに関連する有害事象の発現率の上昇は認められず、重篤な有害事象、重度な有害事象の発現はなかったことから、潰瘍性大腸炎患者への AJG511 2 mg（ブデソニドとして)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。

3） 国内第 III 相試験（AJG511/CT1）

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 AJG511 2 mg（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 AJG511 のプラセボに対する優越性を検証すると共に安全性を検討した。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、AJG511 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した。

有効性に関して、主要評価項目である 6 週における粘膜治癒率（内視鏡所見スコア（中央判定委員会判定）0 点の被験者の割合）は、プラセボ群 3.2%、AJG511 投与群 32.8%であり、AJG511 投与群はプラセボ群と比較し有意に高く、本剤 1 日 2 回投与の活動期潰瘍性大腸炎患者に対する有効性が検証された。また、6 週評価時に内視鏡所見スコアが 1（治験責任医師又は治験分担医師が判定）であった被験者を対象に更に治験薬を 6 週間継続投与した結果、12 週における内視鏡所見スコア 0(中央判定委員会判定)の割合は、プラセボ群 0%(0/19 例)に対し AJG511 投与群 30.0%（6/20 例）であり、AJG511 投与群はプラセボ群と比較し高かった。本剤の 6 週投与で粘膜治癒に至らない場合もさらに 6 週間投与することにより粘膜治癒に至る被験者が存在することが確認されたことから、本剤は 12 週間投与の臨床的意義を有するものと考えられた。

安全性に関して、6 週投与例及び継続投与例において、死亡、本剤との因果関係ありと判定された重篤な有害事象及び重度の有害事象の発現はなかった。6 週投与例により血漿コルチゾール濃度の低下及び血漿 ACTH 濃度の低下傾向を示したが、投与終了から 2～4 週後の後観察では 0 週の値に回復し、6 週で血漿コルチゾール濃度及び血漿 ACTH 濃度が基準値未満となった被験者も基準内に回復することが示された。これは、12 週投与した継続投与例においてもほぼ同様の結果であった。グルココルチコイドの副作用に該当する有害事象は発現頻度が少なく、ほとんどが軽度であり、重度の有害事象、重篤な有害事象は認められなかった。これらのことから、潰瘍性

大腸炎患者へのAJG511 2 mg（ブデソニドとして）の1日2回6週間直腸内投与及び更に6週間継続投与の忍容性は許容し得るものと考えられた。

また、被験者の受容性に関するアンケート調査では、アルミニウム製容器の操作方法については、「とても簡単」から「どちらともいえない」が90.5%、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88.8%、1日2回の投与行為については、「問題なし」から「どちらともいえない」が81.0%、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98.4%であり、受け入れ可能と判断できる区分の合計はいずれも80%以上であった。

(2) 海外臨床試験

薬物動態には、単回・反復投与試験（BUF-7/BIO）、単回投与試験（BUF-4/BIO）、活動期潰瘍性大腸炎患者の有効性及び安全性には、欧州後期第II相試験（BUF-5/UCA）、欧州第III相試験（BUF-6/UCA）、欧州第III相試験（BUF-9/UCA）、米国第III相試験（BUCF3001）、米国第III相試験（BUCF3002）、繰り返し投与時の安全性を補足するために米国安全性試験（BFPS3073）を参考資料として用いた。

1) 薬物動態

① 海外第I相 単回・反復投与試験（BUF-7/BIO）

Dr. Falk社により、ドイツにおいて健康な男性志願者を対象に、AJG511（ブデソニド2 mg注腸フォーム剤）を単回投与及び反復投与した場合の薬物動態を検討するために非盲検単一施設単回投与及び反復投与薬物動態試験が実施された。本剤は1日目に1日1回（午前8時）、2～5日目には1日2回（午前8時と午後8時）、直腸内投与された。その結果、明らかなブデソニドの蓄積性は認められなかった。定常状態への到達は速く、ブデソニドの血清ピーク濃度は約1 ng/mLであった。血清コルチゾール濃度は投与1日目と比較し、5日目においてわずかに抑制が認められた。治験薬に関連した有害事象はなかった。

② 海外第I相試験（BUF-4/BIO）

Dr.Falk社により、オーストリアにおいて軽度から中等度の活動期潰瘍性大腸炎患者を対象に、99mTc標識ブデソニドAJG511を単回投与した場合の結腸への拡散を評価するために非盲検単回投与薬物動態試験が実施された。本剤の拡散範囲は11～40 cmで、25.4±10.3 cm（平均値±SD）であった。最大拡散は患者によるが2～6時間で、投与後4時間がピークであった。S状結腸の遠位半分には12例全例が到達した。S状結腸の近位半分、下行結腸の遠位3分の1に達したのは、それぞれ9例、6例であった。下行結腸の中間部3分の1で放射能が検出されたのは3例であり、下行結腸の近位3分の1では1例のみであった。横行結腸で放射能が検出された症例はなかった。重篤な有害事象はなく、忍容性は良好であった。

以上、AJG511を1日2回の直腸内投与した場合、明らかなブデソニドの蓄積性はなく、血清コルチゾール濃度はわずかに抑制が認められたのみであった。また、単回直腸内投与により本剤は

左側大腸を通して効率的に安全に拡散し、直腸 S 状結腸炎の局所治療のためターゲット部位にブデソニドを到達させることが示された。

2) 寛解導入適応

① 海外後期第 II 相試験（BUF-5/UCA）

Dr. Falk 社により、ロシア及びウクライナにおいて軽度から中等度の活動期の直腸炎又は直腸 S 状結腸炎患者を対象に、AJG511 の 2 用量（ブデソニド 2 mg を 1 日 1 回又は 1 日 2 回）の有効性及び安全性を評価するために、プラセボを対照とした多施設無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間試験が実施された。治験薬は 6 週間直腸内投与された。AJG511 1 回/日群では 56%、AJG511 2 回/日群では 62%の患者が期待された臨床的寛解となった。しかしながら、プラセボ群の臨床的寛解率が 61%と予想していない高寛解率を示したため、AJG511 1 回/日群及び AJG511 2 回/日群はプラセボ群に対して有意差はなかった。安全性については、本剤の忍容性は良好であり、有害事象、バイタルサイン及び臨床検査に関して、プラセボ群と有意差はなかった。

② 海外第 III 相試験（BUF-6/UCA）

Dr. Falk 社により、ドイツ、イタリア及びイスラエルにおいて軽度から中等度の活動期の直腸炎又は直腸 S 状結腸炎の成人患者を対象に AJG511 の有効性及び安全性を評価するため、ヒドロコルチゾン酢酸エステル 100 mg フォーム剤（Cortifoam）を対照とした多施設無作為化実薬対照非盲検並行群間試験が実施された。治験薬は AJG511（ブデソニド 2 mg 注腸フォーム剤）を 1 日 1 回 8 週間直腸内投与された。直腸炎及び直腸 S 状結腸炎の治療に関して、AJG511 群 55%、ヒドロコルチゾン酢酸エステル 100 mg フォーム剤群 51%が治療終了時（56 日目、LOCF）に臨床的寛解状態にあったことから、本剤はヒドロコルチゾン酢酸エステル 100 mg フォーム剤と同等の効果が期待できることが明らかになった。また、本剤の忍容性は良好であり、有害事象の発現率は低かった。

③ 海外第 III 相試験（BUF-9/UCA）

Dr. Falk 社により、ドイツ、エストニア、ハンガリー、イスラエル、リトアニア、ラトヴィア及びオランダにおいて軽度から中等度の活動期の直腸炎又は直腸 S 状結腸炎の成人患者を対象に AJG511（ブデソニド 2 mg 注腸フォーム剤）の有効性及び安全性を評価するため、ブデソニド 2 mg 注腸剤（Entocort）を対照に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が実施された（BUF-9/UCA）。治験薬は 4 週間直腸内投与された。AJG511 及びブデソニド 2 mg 注腸剤の臨床的寛解率は、それぞれ 60%、66%で、活動期遠位潰瘍性大腸炎に良好な有効性を示し、AJG511 とブデソニド 2 mg 注腸剤との非劣性が検証された。本剤は良好な忍容性を示し、注腸剤と比べフォーム剤投与を望む患者が多いことが明らかとなった。

④ 海外第 III 相試験（BUCF3001）

Salix 社により、アメリカ及びロシアにおいてプラセボフォーム剤を対照に多施設無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間試験が実施された。軽度から中等度の活動期の直腸炎又は直腸 S 状結腸炎の被験者を対象に、AJG511（ブデソニド 2 mg/25 mL 注腸フォーム剤）の有効性をプラセボフォーム剤と比較し検証した。AJG511 又はプラセボは、最初の 2 週間は 1 日 2 回、その後 4 週間は 1 日 1 回直腸内投与された。

AJG511 群の投与 6 週終了時の寛解率（内視鏡所見スコア 1 以下、血便スコア 0、排便回数スコアが改善又は変化なし）は 38.3%で、プラセボ群 25.8%と比較して有意に高かった。また、AJG511 群の寛解率スコア構成項目において、血便スコア 0 の被験者の割合は、AJG511 群が 46.6%で、プラセボ群 28.0%と比較して有意に高く、内視鏡所見スコア 0 又は 1 の被験者の割合は AJG511 群が 55.6%で、プラセボ群 43.2%と比較して有意に高かった。MMDAI の排便回数スコアが投与前から改善又は変化なしの被験者の割合は AJG511 群が 78.9%で、プラセボ群 68.9%と比較して数値は高く、その差は統計的に有意な傾向を示した。排便回数スコアに対する AJG511 の効果は必ずしも期待されたほどでもなかった。安全性に関しては、有害事象では血中コルチゾール減少が AJG511 群で 18.7%の被験者に認められた。血清コルチゾール濃度は 1 週及び 2 週の初期に減少し、6 週まで投与前の濃度に向かって徐々に増加した。本試験においては、グルココルチコイドの副作用の発現はまれであった。本試験における AJG511 の安全性プロファイルは、これまでに報告されている内容と同様であった。

⑤　海外第 III 相試験（BUCF3002）

Salix 社により、アメリカ及びロシアにおいてプラセボフォーム剤を対照に多施設無作為化プラセボ対照二重盲検並行群間試験が実施された。軽度から中等度の活動期の直腸炎又は直腸 S 状結腸炎の被験者を対象に、AJG511（ブデソニド 2 mg/25 mL 注腸フォーム剤）の有効性をプラセボフォーム剤と比較し検証した。AJG511 又はプラセボは、最初の 2 週間は 1 日 2 回、その後 4 週間は 1 日 1 回直腸内投与された。

AJG511 群の投与 6 週終了時の寛解率（内視鏡所見スコア 1 以下、血便スコア 0、排便回数スコアが改善又は変化なし）は 44.0%で、プラセボ群 22.4%と比較して有意に高かった。また、AJG511 群の寛解率スコア構成項目において、血便スコア 0 の被験者の割合は、AJG511 群が 50.0%で、プラセボ群 28.6%と比較して有意に高く、内視鏡所見スコア 0 又は 1 の被験者の割合は AJG511 群が 56.0%で、プラセボ群 36.7%と比較して有意に高かった。MMDAI の排便回数スコアが投与前から改善又は変化なしの被験者の割合は AJG511 群が 79.9%で、プラセボ群 72.8%と比較して数値では高かったが、統計的な有意差はなかった。排便回数スコアに対する AJG511 の効果は必ずしも期待されたほどでもなかった。安全性に関しては、有害事象では血中コルチゾール減少がプラセボ群（4.1%）と比較して AJG511 群（15.7%）で多かった。血清コルチゾール濃度は 1 週及び 2 週の初期に減少し、6 週まで投与前の濃度に向かって徐々に増加した。本試験においては、グルココルチコイドの副作用の発現はまれであった。本試験における AJG511 の安全性プロファイルは、これまでに報告されている内容と同様であった。

3)　長期安全性試験

①　海外第 III 相試験（BFPS3073）

Salix 社により、活動期の直腸炎又は直腸 S 状結腸炎の症状を有する被験者を対象に AJG511（ブデソニド 2 mg/25 mL 注腸フォーム剤）を繰り返し投与する治験が実施された。本試験は、BUCF3001 試験又は BUCF3002 試験を完了し、活動期の直腸炎又は直腸 S 状結腸炎の症状を有する適格な被験者（直腸炎又は直腸 S 状結腸炎の症状悪化により中止した被験者を含む）、また寛

解状態の被験者に関しては直腸炎又は直腸 S 状結腸炎が再発した場合に適格な被験者であれば登録可とされた。本試験の 6 週の処置サイクル（1 サイクル）では、AJG511 を最初の 2 週間は 1 日 2 回、その後 4 週間は 1 日 1 回直腸内投与された。被験者として、114 例が 1 サイクル、65 例（57%）が 2 サイクル、41 例（36%）が 3 サイクル実施した。8 サイクルまで実施したのは 1 例（0.9%）であった。

有害事象では血中コルチゾール減少（17.5%）の発現率が高かった。血清コルチゾール濃度は、各サイクルにおいて、初回評価時である 15 日目に減少が認められ、次評価時の 42 日目までに増加した。血清コルチゾール濃度の減少が 42 日目と比較して 15 日目で大きかったことは、最初の 2 週間は 1 日 2 回投与、続く 4 週間は 1 日 1 回投与したことによるものと推測された。

表 1.5-3　臨床データパッケージ

試験の種類	国内試験	海外試験
薬物動態試験	第 I 相試験 AJG511/CP1 AJG511　1 日目:1 日 1 回投与 2-5 日目:1 日 2 回投与	第 I 相試験 BUF-4/BIO ^{99m}Tc 標識ブデソニド AJG511 を単回投与 第 I 相試験 BUF-7/BIO AJG511　1 日目:1 日 1 回投与 2-5 日目:1 日 2 回投与
用量反応性試験	第 II 相試験 AJG511/ET1 プラセボ群 AJG511　1 日 1 回群 AJG511　1 日 2 回群	後期第 II 相試験:BUF-5/UCA プラセボ群 AJG511 1 日 1 回群 AJG511 1 日 2 回群
検証試験	第 III 相試験 AJG511/CT1 プラセボ群 AJG511　1 日 2 回群	第 III 相試験:BUF-9/UCA AJG511 1 日 1 回群 ブデソニド 2mg 注腸剤 1 日 1 回群 第 III 相試験:BUF-6/UCA AJG511 1 日 1 回群 ヒドロコルチゾン酢酸エステル 100 mg フォーム剤 1 日 1 回群 第 III 相試験:BUCF3001 プラセボ群, AJG511 群 （1 日 2 回 2 週間→1 日 1 回 4 週間） 第 III 相試験:BUCF3002 プラセボ群, AJG511 群 （1 日 2 回 2 週間→1 日 1 回 4 週間） 第 III 相試験 （繰り返し投与試験）:BFPS3073 AJG511 群 （1 日 2 回 2 週間→1 日 1 回 4 週間）

（　　評価資料、　　参考資料、　　欧州にて実施済みの試験、　　米国にて実施済みの試験）

1.5.3 特徴及び有用性

(1) ブデソニドの有用性

受容体親和性がプレドニゾロンの約 60 倍、ベタメタゾンの 16 倍と他のステロイド製剤に比し高く、投与局所における高い抗炎症作用が期待される。また、ブデソニドは吸収後に迅速かつ広範に代謝不活性化されるため全身暴露量は限定的であり、全身性のステロイド様の副作用が少ないとされている。臨床試験では、グルココルチコイドに関連する有害事象の発現率の上昇は認められず、重篤な有害事象、重度な有害事象の発現はなかった。

(2) 注腸フォーム剤の有用性

投与する薬液量が多い他の注腸製剤（液剤）では、直腸内投与後に体外へ薬液が漏出しやすいという課題がある。一方、本剤は 1 回（ブデソニド 2 mg）の噴射におけるフォーム投与量が 25 mL と少量であること、及び性状がフォームであることから、腸管内における薬液の保持性が高いためこのような課題が生じにくい。また、臥位のみならず立位での投与が可能であると共に 1 缶で 14 回までの投与が可能であり、投与方法の簡便性、投与場所の選択肢及び連日投与を踏まえた容器保管場所の点で、既存の注腸製剤（液剤）に比べた著しい向上が期待される。

1.5.4 臨床上の位置づけ

(1) 寛解導入治療

本剤は既承認のブデソニドを有効成分とする製剤であり、臨床試験において活動期潰瘍性大腸炎患者に対する粘膜治癒効果が認められ、また、1 日 2 回 12 週間（最大）の投与期間で評価したが、ステロイドに起因すると考えられる副作用の発現は稀であった。潰瘍性大腸炎の病変は主として直腸を侵し、肛門側から口側に連続性に広がる特徴があるため、直腸及び S 状結腸に対する局所治療が有効であり、推奨されているが、局所治療として用いられている既存の注腸剤は液剤のみである。フォーム剤かつ複数回使用できる本剤は、注腸投与の簡便性を大きく向上できるため、潰瘍性大腸炎の局所治療の定着につながると考えられる。また、ステロイド剤の長期使用には副作用の懸念があり、慢性疾患である潰瘍性大腸炎の治療戦略においては慎重な使用が必要である。このような状況に鑑みると、本剤の臨床上の位置付けは以下の通りと考えられる。

- 軽症及び中等症の潰瘍性大腸炎患者において、既存の注腸製剤の使用に不応・不耐又は投与継続が困難な場合に、切り替えて投与する
- 軽症及び中等症の潰瘍性大腸炎患者において、特に直腸又は S 状結腸の炎症が強く、局所治療を必要とする場合に投与する
- 軽症及び中等症の潰瘍性大腸炎患者において、粘膜治癒効果を目標とした治療として、最大 12 週間を目処に投与する

さらに、既存の注腸製剤に比べて短時間で投与が可能なため、時間的制約によらず、再燃時に適時的に使用可能であると考える。

以上より、以下の効能又は効果、用法及び用量でレクタブル®2 mg 注腸フォーム 14 回の製造販売承認申請を行うものである。

なお、専門協議後照会事項にて、機構より記載整備が求められ、用法及び用量を「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」に改めた。

効能又は効果、用法及び用量

販売名（一般名）	レクタブル®2 mg 注腸フォーム 14 回（ブデソニド）
申請区分	「1-(3) 新投与経路医薬品」
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

引用文献

1) 潰瘍性大腸炎診断基準（2010 年 2 月改訂）. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」平成 21 年度総括・分担研究報告書. 2010: 484-8. 〔添付資料番号：5.4-26 参照〕

2) 難病情報センター [homepage on the Internet]. Japan: 公益財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター; c 公益財団法人 難病医学研究財団/難病情報センター [update 2015 年 1 月 4 日; cited 2015 年 1 月 4 日]. 潰瘍性大腸炎; [about 4 p.]. Available from: http://www.nanbyou.or.jp/entry/218 〔添付資料番号：5.4-37 参照〕

3) 厚生労働省 平成 26 年度衛生行政報告例の概況 特定疾患（難病）関係 特定疾患医療受給者証所持者数 〔添付資料番号：5.4-38 参照〕

4) 潰瘍性大腸炎治療指針（2016 年 1 月改訂）厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業「難治性炎症性腸管障害に関する調査研究」 平成 27 年度総括・分担研究報告書. 2016:435-8 〔添付資料番号：5.4-39 参照〕

5) Travis SPL, Stange EF, Lémann M, Oresland T, Bemelman WA, Chowers Y, Colombel JF, D'Haens G, Ghosh S, Marteau P, Kruis W, Mortensen NJ, Penninckx F, Gassull M; European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). European evidence-based Consensus on the management of ulcerative colitis: Current management. J Crohns Colitis. 2008; 2: 24-62. 〔添付資料番号：5.4-40 参照〕

6) 長沼誠. 潰瘍性大腸炎における注腸療法の使い方. 臨牀消化器内科 2012; 27: 17-21. 〔添付資料番号：5.4-41 参照〕

目　次

1.6　外国における使用状況等に関する資料.....2
1.6.1　外国での許可及び使用状況.....2
1.6.2　代表的な添付文書.....3

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での許可及び使用状況

AJG511 は、欧州において、Dr. Falk 社が直腸及び 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開発し（商品名 Budenofalk® rectal foam）、1 日 1 回 2 mg 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 40 cm 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 2 mg、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 ヵ国で承認されている。海外における本剤の承認状況を表 1.6.1-1 に示した。

表 1.6.1-1 海外における本剤の承認状況

販売名	国名	承認時期(m/d/yyyy)
Budenofalk	Argentina	1/5/2011
Budenofalk	Australia	5/11/2012
Budo-San 2 mg/Sprühstoß -Rektalschaum	Austria	9/3/2009
Budenofalk 2 mg/dosis schuim voor rectaal gebruik	Belgium	2/21/2014
Буденофалк 2 mg/изпръскване ректална пяна	Bulgaria	5/31/2010
Budenofalk Espuma Rectal 2mg / Dosis	Chile	8/11/2011
Budenofalk Espuma Rectal	Colombia	2/5/2013
Budosan 2 mg pjena za rektum	Croatia	10/15/2012
Budenofalk 2 mg rektální pěna	Czech Republic	10/29/2009
Budenofalk, 2 mg/dosis, rektal skum	Denmark	6/9/2009
Budenofalk 2 mg/annos rektaalivaahto	Finland	8/6/2009
Budenofalk Rektalschaum	Germany	10/19/2006
Budenofalk 2 mg/dose ορθικός αφρός	Greece	10/26/2009
Budenofalk	Hong Kong	9/4/2012
Budenofalk 2 mg végbélhab	Hungary	4/10/2009
Budenofalk 2 mg/dose rectal foam	Ireland	6/5/2009
Intesticort 2mg/dose schiuma rettale	Italy	2/1/2016
BUDENOFALK 2 mg/devā rektālās putas	Latvia	6/18/2010
Budenofalk 2 mg tiesiosios žarnos putos	Lithuania	10/14/2009
Budenofalk 2 mg/dose mousse rectale	Luxembourg	4/1/2016
Budenofalk Schuim, 2 mg/dosis schuim voor rectaal gebruik	Netherlands	2/7/2011
Budenofalk, 2 mg/dawkę, pianka doodbytnicza	Poland	9/6/2010
BUDENOFALK, 2 mg/dose, espuma rectal	Portugal	3/30/2010
Budenofalk 2 mg/doža, spumă rectală	Romania	7/16/2009
Буденофальк 2 мг/дозапена ректальная дозированная	Russia	3/1/2016
Budenofalk	Serbia	10/1/2012
Budenofalk	Singapore	3/2/2012
Budenofalk rektálna pena	Slovakia	10/19/2011
Budenofalk 2 mg/odmerek rektalna pena	Slovenia	6/3/2010
Intestifalk 2 mg / dosis espuma rectal	Spain	7/14/2009
Budenofalk 2 mg/dos rektalskum	Sweden	6/12/2009
Budenofalk	Switzerland	10/27/2010
Budenofalk rectal foam	Thailand	12/30/2014
БУДЕНОФАЛЬК піна ректальна,2 мг/дозу	Ukraine	5/20/2014
Budenofalk 2 mg/dose rectal foam	United Kingdom	6/15/2006
UCERIS (budesonide) rectal foam	United States of America	10/7/2014

1.6.2 代表的な添付文書

欧州の製品情報概要（SmPC：Summary of Product Characteristics）及び米国の添付文書の和訳を示す。また、欧州の製品情報概要及び米国の添付文書を添付する。

1.6.2.1 欧州の製品情報概要（和訳）

Budenofalk 2mg/dose rectal foam

製品特性概要（2017 年 5 月 18 日改訂）| Dr. Falk Pharma UK Ltd

1. 製品名

Budenofalk 2mg/dose rectal foam

2. 定性的および定量的組成

1 回量のフォーム製剤 1.2 g 中にブデソニド 2 mg を含有する。

影響が明らかにされている添加物：セタノール、プロピレングリコール

添加物の一覧については、第 6.1 項を参照のこと。

3. 剤形

加圧容器に充填された注腸フォーム製剤

白色ないし淡白色、クリーム状の固いフォーム剤

4. 臨床的特性

4.1 適応症

直腸および S 状結腸に限局する活動期の潰瘍性大腸炎の治療

4.2 用法・用量

用量

18 歳を超える成人

ブデソニド 2 mg を 1 日 1 回注腸する。

小児集団

この年齢層における十分な使用経験は得られていないため、小児には本剤を使用しないこと。

用法

本剤は、朝または夕に使用することができる。

最初にキャニスターにアプリケータを装着し、約 15 秒間振ってから直腸内にアプリケータを挿入する（痛みや不快感を伴わない範囲で）。投与量を正確にするために、ポンプドームを可能な限り垂直に押し下げること。本剤の 1 回分（2 mg）を注腸するには、ポンプドームを下まで完全に押し下げてから、できるだけゆっくりと手を離す。注入を開始したらアプリケータを 10～15 秒間その位置で保持し、その後に直腸から抜き取ること。

排便後に本剤を注腸した場合に、最良の結果を得ることができる。

投与期間

使用期間は、主治医が決定する。急性症状は一般に 6～8 週間で消失する。この期間以降は本剤を使用しないこと。

4.3 禁忌

次の患者には、本剤を使用しないこと。

- 本剤の有効成分または第 6.1 項に示した添加物に対する過敏症のある患者
- 肝硬変のある患者

4.4 特別な警告および使用上の注意

本剤による治療下では、全身に作用するコルチコイドを用いた通常の経口糖質コルチコステロイド療法に比べて全身のステロイド濃度が低くなる。このため、他の糖質コルチコステロイド療法から本剤に切り替えた場合には、ステロイドの全身濃度の変化に関連した症状が再出現または再発するおそれがある。

結核、高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、消化性潰瘍、緑内障、白内障、糖尿病の家族歴、緑内障の家族歴、または糖質コルチコステロイドが望ましくない影響を及ぼすおそれがあるその他の疾患のある患者への投与には注意すること。

特に、高用量で処方した場合および長期間にわたって処方した場合に、糖質コルチコステロイドによる全身への影響が生じることがある。このような影響には、クッシング症候群、副腎抑制、成長遅延、骨密度の低下、白内障、緑内障、および精神／行動へのさまざまな影響などが含まれる（第 4.8 項を参照）。

感染症

炎症反応および免疫機能が抑制されるため、感染症を起こしやすく、また、重症化しやすくなる。糖質コルチコステロイド治療中の細菌、真菌、アメーバおよびウイルス感染症の悪化のリスクを慎重に考慮すること。臨床症状は非定型的であることが多く、敗血症および結核などの重篤な感染症が不顕化されることがあり、その結果として認識される前に進行期に至るおそれがある。

水痘

水痘は、通常は軽度の疾患であるが、免疫抑制状態の患者では死亡に至ることがあるので、特に懸念される。水痘の明らかな既往がない患者には、水痘または帯状疱疹の患者との密接な接触を避けるよう指導し、接触した場合には直ちに医師の診察を受けさせること。患者が小児である場合は、保護者に対して上記の指導を行うこと。糖質コルチコステロイドの全身投与を受けているかまたは過去 3 ヵ月以内に糖質コルチコステロイドを使用したことがある免疫のない患者が曝露された場合は、水痘への曝露から 10 日以内に水痘帯状疱疹免疫グロブリン（VZIG : varicella-zoster immunoglobulin）による受動免疫を与える必要がある。水痘の診断が確定された場合は、専門医の診察および緊急の治療が必要である。糖質コルチコステロイドの投与は継続するべきであり、投与量の増量が必要とされることもある。

麻疹

免疫不全の患者が麻疹患者に接触した場合は、可能な限り、曝露後できるだけ早急に正常な免疫グロブリンを投与すること。

ワクチン

糖質コルチコステロイドを慢性的に使用している患者には、生ワクチンを投与しないこと。その他のワクチンに対する抗体反応が低下することがある。

肝機能障害のある患者

肝硬変を伴う後期の原発性胆汁性肝硬変（PBC：primary biliary cirrhosis）を有する患者での経験に基づくと、重度の肝機能障害のあるすべての患者においてブデソニドの全身アベイラビリティが増加することが予測される。しかし、肝硬変を伴わない肝疾患の患者では、1 日 1 回 9 mg の経口投与においてブデソニドは安全かつ忍容性が良好であった。非肝硬変性の肝疾患の患者または肝機能がわずかに障害されているだけの患者に対して特別な推奨用量を設定する必要があるという証拠はない。

視力障害

コルチコステロイドの全身および局所使用により視力障害が報告されることがある。霧視またはその他の視力障害などの症状がみられた場合は、コルチコステロイドの全身および局所使用後に報告されている白内障、緑内障、もしくは中心性漿液性脈絡網膜症（CSCR：central serous chorioretinopathy）などの希少な疾患を含めた考えられる原因の評価のために眼科医への紹介を検討すること。

その他

糖質コルチコステロイドは、視床下部-下垂体-副腎（HPA：hypothalamic-pituitary-adrenal）軸を抑制し、ストレス応答を低下させることがある。外科手術またはその他のストレスを受ける患者に対しては、追加の糖質コルチコステロイドの全身療法を行うことが推奨される。

ケトコナゾールまたはその他の CYP3A4 阻害薬との併用は避けること（第 4.5 項を参照）。

本剤は、局所の皮膚反応（例えば、接触性皮膚炎など）を引き起こす可能性のあるセタノールおよびプロピレングリコールを含有する。

4.5　他の医薬品との相互作用およびその他の相互作用

薬力学的相互作用

強心配糖体

カリウム欠乏により、配糖体の作用が増強されることがある。

塩分排泄薬

カリウムの排泄が増加することがある。

薬物動態学的相互作用

シトクロム P450

- *CYP3A4 阻害薬*

  CYP3A 阻害薬（コビシスタットを含有する製品を含む）との併用は、全身性副作用のリスクを増加させると考えられる。併用はベネフィットがコルチコステロイドによる全身性副作用の増加リスクを上回る場合に限ることとし、併用する場合にはコルチコステロイドによる全身性副作用の有無を観察すること。

  ケトコナゾール 200 mg の 1 日 1 回経口投与時に本剤を併用投与すると、ブデソニド（3 mg を単回投与）の血漿中濃度は約 6 倍上昇した。また、ブデソニド投与の 12 時間後にケトコナゾールを投与した場合には、血漿中濃度は約 3 倍上昇した。推奨用量を決定するための十分なデータが得られていないため、ケトコナゾールとの併用は避けること。

  その他の強力な CYP3A4 阻害薬（リトナビル、イトラコナゾール、クラリスロマイシンおよびグレープフルーツジュースなど）もブデソニドの血漿中濃度を著しく上昇させる可能性が高いため、ブデソニドの併用投与を避けること。

- *CYP3A4 誘導薬*

  CYP3A4 を誘導する化合物または薬剤（カルバマゼピンおよびリファンピシンなど）は、ブデソニドの全身濃度および腸粘膜における局所濃度の双方を低下させるおそれがあるので、ブデソニド投与量の調整が必要となることがある。

- *CYP3A4 基質薬*

  CYP3A4 により代謝される化合物または薬剤は、ブデソニドと競合する可能性がある。この結果として、競合物質の方が CYP3A4 への親和性が高い場合はブデソニドの血漿中濃度が上昇する。また、ブデソニドの方が CYP3A4 と強く結合する場合には、競合物質が血漿中に増加し、同薬剤の投与量調整／減量が必要となることがある。

  エストロゲンまたは経口避妊薬を併用投与されている女性で、糖質コルチコステロイドの血漿中濃度の上昇および効果の増強が報告されているが、低用量の混合型経口避妊薬ではこのような影響は認められていない。

  ブデソニドの投与により副腎機能が抑制される可能性があるため、下垂体機能低下症の診断のための ACTH 刺激試験で正しい結果が得られない（低値を示す）ことがある。

4.6 受胎能、妊婦および授乳婦への投与

妊婦

本剤による治療を行うことについてやむを得ない理由がない限り、妊娠中の投与は避けること。ヒトにおけるブデソニド経口投与後の妊娠転帰に関するデータはほとんどない。多数の妊婦におけるブデソニド吸入薬の使用に関するデータには副作用が示されていないが、本剤の投与時にはブデソニドの吸入投与時に比べてブデソニドの最高血漿中濃度が高くなると考えなければならない。妊娠動物においてブデソニドは他の糖質コルチコステロイドと同様に胎児の発生異常を引き起こすことが示されているが（第 5.3 項を参照）、この影響のヒトとの関連性は立証されていない。

授乳婦

ブデソニドは母乳中に移行する（吸入投与後の移行に関するデータあり）。しかし、治療域内で本剤を投与したときの乳児への影響は非常に軽微であると考えられる。乳児に対する授乳のベネフィットおよび母体に対する治療のベネフィットを考慮して、授乳を中止するかまたはブデソニドによる治療を中止するかを決定すること。

受胎能

ヒトの受胎能に対するブデソニドの影響に関するデータは得られていない。動物を用いた試験では、ブデソニドの投与による受胎能への影響は認められていない（第 5.3 項を参照）。

4.7 運転および機械操作能力に対する影響

運転および機械操作能力への影響に関する試験は実施していない。

4.8 望ましくない作用

望ましくない作用の評価には、以下の発現頻度区分を用いている。

極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上 1/10 未満）、低頻度：（1/1,000 以上 1/100 未満）、まれ：（1/10,000 以上 1/1,000 未満）、極めてまれ：（1/10,000 未満）、不明（利用可能なデータからは推定不能）。

器官別大分類	MedDRA に従った発現頻度区分	副作用
代謝および栄養障害	高頻度	クッシング症候群：例えば、満月様顔貌、体幹肥満、耐糖能低下、糖尿病、高血圧、ナトリウム貯留およびこれに伴う浮腫形成、カリウム排泄の増加、副腎皮質の機能低下または萎縮、赤色線条、ステロイドざ瘡、性ホルモン分泌障害（無月経、男性型多毛症、インポテンスなど）などを呈する
	非常にまれ	小児における成長遅延
眼障害	まれ	緑内障、白内障、霧視（第 4.4 項も参照）
胃腸障害	高頻度	消化不良
	低頻度	十二指腸または胃潰瘍
	まれ	膵炎
	非常にまれ	便秘
免疫系障害	高頻度	感染のリスクの増加
筋骨格系および結合組織障害	高頻度	筋肉痛、関節痛、筋力低下、筋攣縮、骨粗鬆症
	まれ	骨壊死
神経系障害	高頻度	頭痛
	非常にまれ	青少年患者における偽性脳腫瘍（視神経乳頭浮腫を含む）
精神障害	高頻度	うつ病、易刺激性、多幸症
	低頻度	精神運動亢進、不安
	まれ	攻撃性
皮膚および皮下組織障害	高頻度	アレルギー性発疹、点状出血、創傷治癒遅延、接触皮膚炎
	まれ	斑状出血
血管障害	非常にまれ	血栓症のリスクの増加、血管炎（長期治療後の離脱症候群）
一般・全身障害および投与部位の状態	高頻度	直腸の灼熱感および疼痛
	非常にまれ	疲労、倦怠感

本剤の臨床試験において以下の副作用が追加報告されている（発現頻度は低頻度）：食欲亢進、血沈亢進、白血球増加症、悪心、腹痛、鼓腸、腹部の錯感覚、裂肛、アフタ性口内炎、便意頻回、直腸出血、トランスアミナーゼ（GOT、GPT）上昇、胆汁うっ滞の指標（GGT、AP）の上昇、アミラーゼ増加、コルチゾールの変化、尿路感染、浮動性めまい、嗅覚障害、不眠症、多汗、無力症、体重増加。

本 SmPC で報告した有害事象の大半は、他の糖質コルチコステロイドの投与時にも予測される事象である。

ときに、全身性の糖質コルチコステロイドに典型的にみられる有害事象が発現することがある。このような有害事象は、投与量、投与期間、他の糖質コルチコステロイドの併用または前治療の有無、および患者の感受性に左右されるものである。

一部の有害事象は、長期にわたるブデソニドの経口投与後に報告されたものである。

本剤は局所に作用するため、一般に、全身に作用する糖質コルチコイドの服用時よりも有害事象のリス
本剤は局所に作用するため、一般に、全身に作用する糖質コルチコイドの服用時よりも有害事象のリスクが低い。

全身に作用する糖質コルチコステロイドから局所に作用するブデソニドに切替えた際に、腸管外症状（特に皮膚および関節の症状）の増悪または再発がみられることがある。

疑われる副作用の報告

本剤の承認後に、疑われる副作用を報告することは重要である。これにより、本剤のベネフィット／リスクバランスを継続してモニタリングすることができる。医療従事者には、各国の報告制度を通じて、疑われた副作用のすべてを報告することが求められる。

イエローカードスキーム（Yellow Card Scheme）

ウェブサイト：www.mhra.gov.uk/yellowcard

4.9 過量投与

これまで、ブデソニドの過量投与例は報告されていない。

5. 薬理学的特性

5.1 薬力学的特性

薬効分類群：腸管用抗炎症薬、局所に作用するコルチコステロイド

ATC コード：A07EA06

潰瘍性大腸炎／直腸 S 状結腸炎の治療におけるブデソニドの正確な作用機序は十分には解明されていない。臨床薬理試験および比較臨床試験で得られたデータは、ブデソニドの作用機序は主として腸における局所作用に基づくものであることを強く示している。ブデソニドは非常に局所的な抗炎症作用を示す糖質コルチコステロイドであり、2 mg の用量で直腸に投与した場合には視床下部-下垂体-副腎系の抑制はほとんど生じない。

本剤は、ブデソニドとして最大 4 mg までを 1 日投与量として検討済みであり、血漿コルチゾール濃度への影響は事実上認められていない。

5.2 薬物動態学的特性

吸収

経口投与時のブデソニドの全身アベイラビリティは約 10%である。直腸投与した場合の血中濃度-時間曲線下面積は、同一の用量とみなされる経口投与時の既存対照データの約 1.5 倍である。本剤投与後平均 2～3 時間で最高血中濃度に到達する。

分布

ブデソニドは分布容積が大きく（約 3 L/kg）、血漿タンパク結合率の平均は 85～90%である。

生体内変化

ブデソニドは大半が肝臓で生体内変化を受け（約 90%）、糖質コルチコステロイド活性の低い代謝物に変化する。主要代謝物である 6β-ヒドロキシブデソニドおよび 16α-ヒドロキシプレドニゾロンの糖質コルチコステロイド活性は、ブデソニドの 1%未満である。

消失

平均消失半減期は、約 3～4 時間である。HPLC を用いた方法で測定したクリアランスの平均は、ブデソニドとして約 10～15 L/分である。

拡散

テクネチウムで標識した本剤を用いた潰瘍性大腸炎患者のシンチグラフィ検査により、フォーム製剤が S 状結腸全体に拡散することが示されている。

特殊な患者集団（肝疾患）

肝疾患の病型および重症度によっては、ブデソニドの代謝が低下することがある。

5.3 非臨床安全性データ

イヌを用いた非臨床試験の結果、本剤の局所忍容性は良好であることが示されている。

ブデソニドの急性、亜慢性および慢性毒性試験における非臨床データにより、胸腺および副腎皮質の萎縮、ならびに特にリンパ球数の減少がみられることが示されている。これらの影響は、他の糖質コルチコステロイドで観察される影響よりも軽度であるかまたは同等であった。このようなステロイドの影響は、ヒトにおいても関連があると考えられる。

複数の in vitro および in vivo 試験において、ブデソニドの変異原性作用は認められていない。

ラットを用いたブデソニドの慢性試験で、肝臓の好塩基性病巣のわずかな増加が観察されている。また、がん原性試験において、原発性肝細胞がん、星細胞腫（雄ラット）および乳腺腫瘍（雌ラット）の発現率の増加が観察されている。これらの腫瘍はおそらく、ラットを用いた他の糖質コルチコステロイドの試験でも報告されている特定のステロイド受容体の作用、肝臓における代謝負担の増加および同化作用に起因すると考えられることから、薬効群に共通する影響である。ヒトでは、臨床試験および自発報告のいずれにおいても同様の影響は認められていない。

全般的に、通常の安全性薬理試験、反復投与毒性試験、遺伝毒性試験、がん原性試験に基づくと、非臨床データからはヒトに対する特定の危険有害性は認められない。

妊娠動物においてブデソニドが他の糖質コルチコステロイドと同様に胎児の発生異常を引き起こすことが示されているが、この影響のヒトとの関連性は立証されていない（第 4.6 項も参照のこと）。

6. 製剤特性

6.1 添加物の一覧

セタノール

クエン酸一水和物

エデト酸ナトリウム

乳化ワックス

マクロゴールステアリルエーテル（Macrogol stearyl ether）

ポリエチレングリコール

精製水

噴射剤：

n-ブタン

イソブタン

プロパン

6.2 配合禁忌

該当せず。

6.3 使用期限

3 年間

開栓後：4 週間

6.4 保管上の特別な注意

25℃ 以下で保存すること。

冷蔵または冷凍保存しないこと。

本容器は加圧容器であり、可燃性の噴射剤を使用している。

50℃ を超える高温および直射日光を避けて保存し、空になった場合でも穴を開けたり焼却したりしないこと。

6.5 容器の性質および内容物

計量バルブ付きのアルミニウム製加圧容器。

付属品：白色ワセリンおよび流動パラフィンでコーティングされたフォーム剤注腸用の PVC 製アプリケータ 14 個、アプリケータを衛生的に廃棄するためのプラスチック袋 14 枚。

包装サイズ：

加圧容器 1 個の原包装：1 回分 1.2 g の注腸フォーム製剤 14 回分以上。

加圧容器 2 個の原包装：1 回分 1.2 g の注腸フォーム製剤 14 回分以上×2。

加圧容器 1 個の病院用包装：1 回分 1.2 g の注腸フォーム製剤 14 回分以上。

一部の包装サイズは市販されていないことがある。

6.6 廃棄およびその他の取扱い上の特別な注意

特別な要件はない。

7. 製造販売承認取得者

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstr. 5

79108 Freiburg

Germany

8. 製造販売承認番号

PL08637/0011

9. 初回承認日／承認更新日

初回承認日：2006 年 6 月 15 日

承認更新日：2011 年 6 月 15 日

10. 本文書の改訂日

2017 年 5 月

会社連絡先の詳細

Dr. Falk Pharma UK Ltd

所在地

Bourne End Business Park, Cores End Road, Bourne End, Buckinghamshire, SL8 5AS

Fax 番号

+44 (0)1628 536 601

カスタマーケア直通電話番号

+44 (0)1628 536 600

営業時間外の電話番号

0776 5004 275

電話番号

+44 (0)1628 536 600

医療情報窓口（Medical Information）直通電話番号

+44 (0)1628 536 616

医療情報窓口（Medical Information）Fax 番号

+44 (0)1628 536 601

営業時間外の電話番号

0776 5403 015

1.6.2.2　米国の添付文書（和訳）

添付文書の重要事項

以下の重要事項には、本剤を安全かつ有効に使用するために必要な情報がすべて含まれているわけではない。本剤の添付文書全文を参照されたい。

UCERIS® (budesonide) rectal foam

米国での初回承認：1997 年

効能・効果

本剤は、病変の進展が肛門縁から 40 cm までである活動期の軽症～中等症の遠位型潰瘍性大腸炎患者の寛解導入を適応とする糖質コルチコステロイド薬である（第 1 項）。

用法・用量

- 推奨される用量：1 回分の一定用量を 1 日 2 回 2 週間、その後 1 日 1 回 4 週間投与する（第 2.1 項）。
- 直腸内投与のみに使用（第 2.2 項）。
- 使用の前に、10～15 秒間容器 を強く振りながら手で温める（第 2.2 項）。

剤形及び含量

本剤は、1 回量あたり 2 mg のブデソニドを含有する（第 3 項）。

禁忌

ブデソニド又は本剤のその他の成分に対する過敏症のある患者（第 4 項）。

警告及び使用上の注意

- 副腎皮質機能亢進症及び副腎抑制：糖質コルチコステロイドに関する一般的な警告に従うこと（第 5.1 項）。
- 他の糖質コルチコイドから切り替えた患者における副腎機能障害：全身への影響が大きい糖質コルチコステロイドの投与量はゆっくりと漸減し、離脱症状及びアレルギーの顕在化（鼻炎、湿疹）の有無を観察すること（第 5.2 項）。
- 重篤かつ死亡に至るおそれのある水痘及び麻疹を含む感染症のリスクの増加：活動期又は静止期の結核感染、未治療の真菌感染、細菌感染、全身性ウイルス感染、寄生虫感染又は眼部単純ヘルペスの患者は、注意して観察すること（第 5.3 項）。
- 糖質コルチコイドのその他の影響：糖質コルチコステロイドが望ましくない影響を及ぼす可能性のあるその他の疾患のある患者は、注意して観察すること（第 5.4 項）。
- 可燃性の内容物：本剤の内容物は可燃性である。本剤の使用中及び使用直後は火気、炎及び喫煙を避けるよう患者に指導すること（第 5.5 項）。

副作用

最も多くみられた副作用（発現率 2%以上）は、血中コルチゾール減少、副腎機能不全及び悪心である（第 6.1 項）。

疑われた副作用の報告に際しては、Valeant Pharmaceuticals North America LLC（電話番号 1-800-321-4576）又は FDA（電話番号 1-800-FDA-1088 又は www.fda.gov/medwatch.**）まで連絡されたい。**

薬物相互作用

CYP3A4 阻害薬（例えば、ケトコナゾール、グレープフルーツジュースなど）：コルチコステロイドの全身性の影響が増強されるおそれがあるので、併用を避けること（第 7.1 項）。

特殊な集団における使用

妊婦：動物データに基づくと、胎児に有害な影響を及ぼすおそれがある（第 8.1 項）。

肝機能障害：副腎皮質機能亢進症の徴候及び／又は症状の有無を観察すること（第 8.6 項）。

2016 年 9 月改訂

添付文書全文：目次*

1　効能・効果
2　用法・用量
2.1　用量
2.2　用法
3　剤形及び含量
4　禁忌
5　警告及び使用上の注意
5.1　副腎皮質機能亢進症及び副腎系の抑制
5.2　他の糖質コルチコイドから切り替えた患者における副腎機能障害
5.3　感染症のリスクの増加
5.4　糖質コルチコステロイドのその他の影響
5.5　可燃性の成分
6　副作用
6.1　臨床試験成績
6.2　市販後の使用経験
7　薬物相互作用
7.1　CYP3A4 阻害薬
8　特殊な集団における使用
8.1　妊婦
8.3　授乳婦
8.4　小児への投与
8.5　高齢者への投与
8.6　肝機能障害
10　過量投与
11　組成・性状
12　臨床薬理

12.1　作用機序
12.2　薬力学
12.3　薬物動態
13　非臨床毒性
13.1　がん原性、変異原性、受胎能低下
14　臨床試験
16　包装／保管及び取扱い上の注意
17　患者カウンセリング情報

*情報の記載がない項は添付文書全文から削除している。

添付文書全文

1.　効能・効果

病変の進展が肛門縁から 40 cm までである活動期の軽症～中等症の遠位型潰瘍性大腸炎患者の寛解導入。

2.　用法・用量

2.1　用量

推奨される用法・用量：1 回分の一定用量を 1 日 2 回 2 週間、その後 1 日 1 回 4 週間直腸内投与する。

2.2　用法

以下を患者に指導する。

· 本剤は直腸内投与のみに使用し、経口服用しないこと。
· 本剤は、排便後に使用すること。
· 個々のアプリケータに潤滑剤が塗布されている。さらに潤滑剤が必要な場合は、ワセリンを使用することができる。
· 使用の前に、10～15 秒間容器を強く振りながら手で温める。
· 本剤は、立位、横臥位又は座位（例えば、トイレ使用時など）で使用することができる。
· 治療の最初の 2 週間は朝と夜に、続く 4 週間は 1 日 1 回夜に注腸する。夜は就寝直前に本剤を使用し、使用後翌朝まで排便を試みないこと。
· 本剤による治療中は、CYP3A4 阻害剤（例えば、ケトコナゾール、グレープフルーツジュースなど）の併用を避けること。

3.　剤形及び含量

本剤は、エアゾール噴射剤とともにアルミニウム容器に充填された乳濁液製剤である。含量の種類は 1 種類で、1 回量あたり 2 mg のブデソニドを含有する。

4.　禁忌

ブデソニド又は本剤のいずれかの成分に対して過敏症の既往歴のある患者には投与しないこと。本剤の投与による副作用としてアナフィラキシーが報告されている［副作用の項（第 6.2 項）を参照］。

5. 警告及び使用上の注意

5.1 副腎皮質機能亢進症及び副腎系の抑制

糖質コルチコステロイドを長期間投与すると、副腎皮質機能亢進症及び副腎系の抑制などの全身作用が現れることがある。糖質コルチコステロイドは、ストレスに対する視床下部-下垂体-副腎（HPA：hypothalamus-pituitary-adrenal）系の反応を抑制するおそれがある。手術又はその他のストレス状態にある患者に対しては、糖質コルチコステロイドの全身投与による補充療法を行うことが推奨される。本剤は糖質コルチコステロイドを含有するため、糖質コルチコステロイドに関する一般的な警告に従うこと［臨床薬理（第 12.2 項）を参照］。

肝機能の低下は、糖質コルチコステロイドの消失に影響を及ぼす。肝硬変の患者では経口投与したブデソニドの全身アベイラビリティが増加することが明らかにされている［特殊な集団における使用（第 8.6 項）を参照］。

5.2 他の糖質コルチコイドから切り替えた患者における副腎機能障害

全身への影響が大きい糖質コルチコステロイドによる治療から、全身への影響が少ない本剤のような糖質コルチコステロイドに切り替えた患者は、ステロイド治療からの離脱に起因する症状（急性副腎抑制又は良性頭蓋内圧亢進の症状を含む）を発現することがあるので、注意して観察すること。このような患者では副腎皮質機能を監視する必要があり、全身への影響が大きい糖質コルチコステロイドの投与量は注意して減量する必要がある。

糖質コルチコステロイドの全身投与から本剤に切り替えることにより、全身性の薬物によって制御されていたアレルギーが顕在化（例えば、鼻炎及び湿疹など）することがある。

5.3 感染症のリスクの増加

免疫系を抑制する薬剤を投与されている患者は、健康人に比べて感染症を起こしやすい。例えば、水痘及び麻疹は、感染しやすい患者又は免疫抑制量の糖質コルチコステロイドを投与されている患者で重症化するおそれがあり、致命的な経過をたどることもある。これらの疾患に罹患したことがない患者に対しては、曝露を避けるために細心の注意を払うこと。

糖質コルチコステロイドの投与量、投与経路及び投与期間が播種性感染症発症のリスクにどのような影響を及ぼすのかは明らかにされていない。また、基礎疾患及び／又は糖質コルチコステロイドの前治療がこのリスクに及ぼす影響も不明である。曝露された場合は、必要に応じて水痘帯状疱疹免疫グロブリン（VZIG：varicella zoster immune globulin）又は静注用免疫グロブリン製剤（IVIG：pooled intravenous immunoglobulin）による治療が適応となることがある。麻疹に曝露された場合は、筋注用免疫グロブリン製剤（IG：pooled intramuscular immunoglobulin）による予防が適応となる（VZIG 及び IG の添付文書を参照のこと）。水痘を発症した場合には、抗ウイルス薬による治療を検討する。

活動期又は静止期の結核感染、未治療の真菌感染、細菌感染、全身性ウイルス感染、寄生虫感染又は眼部単純ヘルペスの患者に糖質コルチコステロイドを使用する必要がある場合には、慎重に投与すること。

5.4 糖質コルチコステロイドによるその他の影響

高血圧、糖尿病、骨粗鬆症、消化性潰瘍、緑内障又は白内障のある患者、糖尿病又は緑内障の家族歴のある患者、もしくは糖質コルチコステロイドが望ましくない影響を及ぼす可能性のあるその他の疾患のある患者は、注意して観察すること。

5.5 可燃性の成分

本剤は、噴射剤として可燃性の n-ブタン、イソブタン及びプロパンを含有する。本剤の使用中及び使用直後は火気、炎及び喫煙を避けるよう患者に指導すること。結腸鏡検査のための腸管前処置を開始する場合は、事前に本剤の使用を一時的に中断し、治療を再開する前に担当医師の診察を受けること。

6. 副作用

重篤かつ重要な副作用を以下に示す。

- 副腎皮質機能亢進症及び副腎系の抑制［警告及び使用上の注意（第 5.1 項）を参照］
- 糖質コルチコステロイドの全身療法から切り替えた患者におけるステロイド離脱症状［警告及び使用上の注意（第 5.2 項）を参照］
- 感染症への感受性の増加［警告及び使用上の注意（第 5.3 項）を参照］。
- 糖質コルチコステロイドによるその他の影響［警告及び使用上の注意（第 5.4 項）を参照］

6.1 臨床試験成績

臨床試験はさまざまな条件下で実施されるため、ある薬剤の臨床試験での副作用発現率を他の薬剤の臨床試験での発現率と直接比較することはできない。また、臨床試験における副作用発現率は、実地臨床での発現率を反映していないことがある。

以下は、活動期の軽症～中等症の遠位型潰瘍性大腸炎（病変の進展が肛門縁から 40 cm まで）の患者 332 例に本剤を投与したときのデータである。投与期間の中央値は 42 日間であり、6 ヵ月以上にわたる投与を受けた患者が 14 例含まれている。

本剤は主として、疾患の活動期にある患者を対象とした 2 件の 6 週間プラセボ対照試験（試験 1 及び試験 2）において検討された。これらの試験では、268 例の被験者を対象に本剤 2 mg を 1 日 2 回 2 週間、その後 2 mg を 1 日 1 回 4 週間投与した［臨床試験（第 14 項）を参照］。最も多くみられた副作用（UCERIS rectal foam 群又はプラセボ群の 2%以上、及び UCERIS rectal foam 群でこれより高頻度に発現）は、血中コルチゾール減少、副腎機能不全及び悪心であった（表 1）。血中コルチゾール減少は朝のコルチゾール値が 5 mcg/dL 未満であること、副腎機能不全は副腎皮質刺激ホルモン（ACTH：adrenocorticotropic hormone）負荷 30 分後のコルチゾール値が 18 mcg/dL 未満であることと定義した。

副作用により投与中止に至った被験者の割合は、プラセボ群で 4%であったのに対し、UCERIS rectal foam 群では 10%であった。

表 1：2 件のプラセボ対照試験における副作用の概要*（試験 1 及び 2）

副作用	UCERIS Rectal Foam 2 mg/25 mL N = 268 n (%)	プラセボ N = 278n (%)
血中コルチゾール減少#	46 (17)	6 (2)
副腎機能不全†	10 (4)	2 (1)
悪心	6 (2)	2 (1)

*UCERIS rectal foam 群又はプラセボ群の 2%以上、及び UCERIS rectal foam 群でこれより高頻度に発現
#血中コルチゾール減少は、朝のコルチゾール値が 5 mcg/dL 未満であることと定義
†副腎機能不全は、ACTH 負荷 30 分後のコルチゾール値が 18 mcg/dL 未満であることと定義
本剤を投与され、血中コルチゾール減少（朝のコルチゾール値が 5 mcg/dL 未満であることと定義）が有害事象として報告された 46 例のうち、いずれの被験者にも副腎機能不全（ACTH 負荷 30 分後のコルチゾール値が 18 mcg/dL 未満であることと定義）は認められていない（表 2 を参照）。副腎機能不全は、すべての症例で回復した。
表 2 に、2 件のプラセボ対照試験（試験 1 及び 2）において糖質コルチコイドに関連した影響が報告された被験者の割合を要約する。

表 2：2 件のプラセボ対照試験（試験 1 及び 2）における糖質コルチコイドに関連した影響の概要

副作用	UCERIS Rectal Foam 2 mg/25 mL N = 268 n (%)	プラセボ N = 278n (%)
すべての副作用	60 (22)	10 (4)
血中コルチゾール減少	46 (17)*	6 (2)
副腎機能不全	10 (4)	2 (1)
不眠症	1 (0.4)	1 (0.4)
睡眠障害	1 (0.4)	0
ざ瘡	1 (0.4)	0
うつ病	1 (0.4)	1 (0.4)
高血糖	1 (0.4)	0

*UCERIS rectal foam 群で、第 1 週及び第 2 週（1 日 2 回投与）にブデソニドの投与に関連した血清コルチゾール値の減少が認められたが、1 日 1 回投与した 4 週間の間に徐々にベースライン値まで回復した。
6 週間の治療後、糖質コルチコイドに関連した何らかの影響が認められた被験者全体の割合においては、UCERIS rectal foam 群とプラセボ群との間に臨床的に重要な差は認められなかった。
朝のコルチゾール値及び ACTH 刺激試験における反応の詳細については、臨床薬理の項（第 12.2 項）を参照されたい。

6.2 市販後の使用経験

本剤の臨床試験で報告された副作用に加え、ブデソニドの他の経口及び注腸製剤の市販後の使用経験において以下の副作用が特定されている。これらの副作用は症例数不明の集団から自発的に報告されたものであるため、発現頻度を確実に推定すること、又は薬物投与との因果関係を明らかにするのは不可能であることがある。

心臓障害：高血圧

胃腸障害：膵炎

一般・全身障害及び投与部位の状態：発熱、末梢性浮腫

免疫系障害：アナフィラキシー反応

神経系障害：浮動性めまい、良性頭蓋内圧亢進

精神障害：気分動揺

皮膚および皮下組織障害：そう痒症、斑状丘疹状皮疹、アレルギー性皮膚炎

7. 薬物相互作用

7.1 CYP3A4 阻害薬

本剤の有効成分であるブデソニドは、CYP3A4 によって代謝される。このため、CYP3A4 活性を阻害する物質（ケトコナゾール、イトラコナゾール、リトナビル、インジナビル、サキナビル、エリスロマイシン、シクロスポリン及びグレープフルーツジュースなど）は全身のブデソニド濃度を増加させる可能性がある。本剤と CYP3A4 阻害薬との併用は避けること「臨床薬理（第 12.3 項）を参照」。

8. 特殊な集団における使用

8.1 妊婦

薬剤胎児危険度分類基準 C

リスクの概要

妊婦を対象とした適切でよく管理された本剤の臨床試験は実施されていない。動物を用いたブデソニドの生殖発生毒性試験が実施されている。これらの試験では、ラット及びウサギに、ヒトにおける直腸内投与量（4 mg/日）のそれぞれ 1.2 倍及び 0.12 倍の用量でブデソニドを皮下投与したところ、骨格異常、胎児死亡及び児動物の体重減少が認められた。妊娠中は、治療によるベネフィットが胎児に対するリスクを上回ることが明らかな場合にのみ本剤を使用すること。薬物の投与にかかわらず、全妊娠の 2～4%で大奇形が、15～20%で妊娠損失が自然発生する。

臨床的考慮事項

<u>胎児／新生児における副作用</u>

糖質コルチコイドに子宮内曝露した新生児に副腎機能低下症が発現することがある。このような新生児については、副腎機能低下症の徴候及び症状の有無を慎重に観察すること。

動物データ

ブデソニドは、ウサギ及びラットにおいて催奇形性及び胎児致死作用を示す。皮下投与による胚・胎児発生試験において、ウサギで 25 mcg/kg（体表面積に基づくと、ヒトにおける直腸内投与の推奨用量である 4 mg/日の約 0.12 倍）、ラットでは 500 mcg/kg（体表面積に基づくと、ヒトにおける直腸内投与の推奨用量である 4 mg/日の約 1.2 倍）の皮下投与により、胎児死亡、児動物の体重減少及び骨格異常が観察された。

8.3 授乳婦

ドライパウダー吸入器を用いて吸入されたブデソニドが母乳中に低濃度で検出されることから、本剤の使用によりブデソニドが母乳中に移行する可能性がある。授乳による発達及び健康上のベネフィットと、本剤に対する母体の臨床的必要性及び本剤又は母体の基礎疾患による乳児への有害な影響とを併せて考慮すべきであり、授乳婦に本剤を投与する際には注意が必要である。

8.4 小児への投与

小児患者における本剤の安全性及び有効性は確立されていない。コルチコステロイドの投与を受けている小児は、投与経路によらず 成長速度が低下する可能性がある。成長に対するコルチコステロイドのこの悪影響には、HPA 系の抑制を示す臨床検査値は伴っていない。コルチコステロイドの投与に関連したこの成長速度低下による長期的な影響（最終的な成人身長に対する影響など）は不明である。したがって、小児においては、一般的に用いられる HPA 系の機能検査よりも成長速度の方がコルチコステロイドの全身曝露の指標として感度が高いと考えられる。コルチコステロイドの投与を受けている小児においては、投与経路によらず身長の成長を観察し（例えば、スタジオメータを用いた身長測定などによって）、長期投与による成長への影響を、得られた臨床効果及び他の代替治療の利用可能性と比較検討する必要がある。成長に対するコルチコステロイドの影響を最小限にするため、小児に対しては最小有効量まで漸増投与を行うこと。

8.5　高齢者への投与

本剤の臨床試験には、高齢患者の反応が若年患者と異なるかどうかを判断するために十分な数の 65 歳以上の高齢患者が含まれていなかった。報告されている他の臨床経験においても、高齢患者と若年患者との反応の差は確認されていない。一般に、高齢患者に対する用量選択は慎重に行うべきであり、肝、腎又は心機能の低下、ならびに併存疾患又は他の薬剤の併用が高頻度にみられることを反映して、通常、用量範囲の下限を開始用量とする。

8.6　肝機能障害

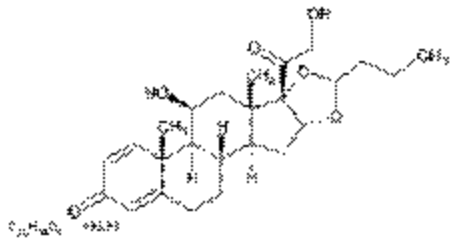
軽度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 A）の患者には、用量調節は不要である。中等度～重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類 B 又は C）のある患者に対しては、副腎皮質機能亢進症の徴候及び／又は症状の増加の有無を観察すること。このような患者に副腎皮質機能亢進症の徴候が観察された場合には、本剤の使用中止を検討すべきである「警告及び使用上の注意（第 5.1 項）及び臨床薬理（第 12.3 項）を参照」。

10.　過量投与

本剤においては、急性過量投与が発生する可能性は低い。しかし、本剤は全身に吸収され、慢性の過量投与が副腎皮質機能亢進症の徴候及び／又は症状を引き起こすことがある［警告及び使用上の注意（第 5.1 項）を参照」。

11.　組成・性状

本剤は、有効成分としてブデソニドを含有する。ブデソニドは非ハロゲン系の合成糖質コルチコイドであり、アセタール鎖の位置が異なる 2 種のエピマー（22R 及び 22S）の混合物である。いずれのエピマーも活性のある糖質コルチコイドであり、約 1：1 の割合で混合されている。ブデソニドの化学名は(+)-[(RS)-16α, 17α-ブチリデンジオキシ-11β, 21-ジヒドロキシ-1, 4-プレグナジエン-3, 20-ジオン]、実験式は $C_{25}H_{34}O_6$、分子量は 430.5 である。ブデソニドの構造式を以下に示す。



本剤は、1回量あたり2mgのブデソニドを含有する。

添加物：セタノール、クエン酸一水和物、エデト酸ナトリウム、乳化ワックス、ポリオキシル10ステアリルエーテル、ポリプロピレングリコール及び精製水。

噴射剤：n-ブタン、 イソブタン及びプロパン。

12. 臨床薬理

12.1 作用機序

ブデソニドは、糖質コルチコステロイド（GCS：glucocorticosteroid）活性を有する。

12.2 薬力学

本剤を含む糖質コルチコステロイドの投与は、内因性コルチゾール濃度の抑制及びHPA系機能の障害を伴う。これらの影響は、疾患の活動期にある患者を対象とした2件の6週間プラセボ対照試験において血漿コルチゾール濃度及び副腎皮質刺激ホルモン負荷試験（すなわち、ACTH刺激試験）における反応を測定することによって評価した［臨床試験（第14項）を参照］。いずれの試験にも、ベースライン時にACTH刺激後のコルチゾール値が18 mcg/dLを超えた被験者を組み入れ、本剤2 mg又はプラセボを1日2回2週間、その後1日1回4週間投与した。本剤を投与された被験者のうち朝の血清コルチゾール値が正常（5 mcg/dL超）に維持された被験者の割合は、第1週及び2週（1日2回投与）にはそれぞれ85%及び84%であり、第4週及び6週（1日1回投与）にはそれぞれ93%及び94%であった（表3を参照）。

ACTH負荷に対して正常に反応した被験者の割合は、UCERIS rectal foam群でベースライン時（投与前）に84%、第6週には63%であり、プラセボ群ではこれに対応する割合はそれぞれ86% 及び76%であった（表3を参照）。1日2回の投与期間（第1週及び2週）には、ACTH刺激試験を定期的に実施しなかった。

表 3：試験期間中に内因性コルチゾール値が正常（5 mcg/dL 超）であった被験者の割合及び ACTH 負荷に対する反応が正常であった被験者の割合

コルチゾールの検査項目	UCERIS Rectal Foam 2 mg/25 mL N = 268 n (%)	プラセボ N = 278n (%)
総コルチゾールが 5 µg/dL（正常範囲の下限）超		
ベースライン	259/268 (96.6)	275/278 (98.9)
第 1 週	224/263 (85.2)	264/269 (98.1)
第 2 週	216/257 (84.0)	263/266 (98.9)
第 4 週	218/235 (92.8)	243/249 (97.6)
第 6 週	211/224 (94.2)	234/241 (97.1)
ACTH 負荷に対する正常な反応 [a]		
ベースライン	222/266 (83.5)	238/278 (85.6)
第 6 週 [b]	148/236 (62.7)	180/237 (75.9)

a.ACTH 負荷に対する正常な反応は、コシントロピンのラベルに定義されている以下の 3 つの基準に基づいて判定した。
1) 朝のコルチゾール値が 5 mcg/dL 超； 2) ACTH 負荷後、朝（負荷前）のコルチゾール値よりも 7 mcg/dL 以上増加；及び 3) ACTH 負荷後のコルチゾール値が 18 mcg/dL 超。
b.分母には、コルチゾール低値又は ACTH 負荷に対する反応異常に関連した有害事象により第 6 週以前に試験を中止した被験者が含まれている（UCERIS rectal foam 群に 20 例、プラセボ群に 2 例）。

12.3 薬物動態

吸収

遠位型潰瘍性大腸炎患者

第 III 相試験における小数の PK サンプルを用いた母集団薬物動態解析に基づくと、対象患者集団における本剤 2 mg、1 日 2 回投与後の $AUC_{0\text{-}12}$ の推定値は 4.31 ng*hr/mL、CV は 64%であった。

分布

ブデソニドの分布容積（V_{ss}: volume of distribution）は、健康被験者と患者とで異なり、それぞれ 2.2 L/kg 及び 3.9 L/kg である。血漿タンパク結合率は、性別にかかわらず 1～230 nmol/L の濃度範囲で 85～90%であると推定される。臨床的に意味のある濃度における赤血球／血漿の分配比は、約 0.8 である。

代謝

ブデソニドは吸収された後、初回通過代謝を受ける。ヒト肝ミクロソームを用いた in vitro 実験で、ブデソニドは速やかにその大半が主として CYP3A4 によって生体内変化を受け、2 種類の主要代謝物である 6β-ヒドロキシブデソニド及び 16α-ヒドロキシプレドニゾロンへと変換されることが示されている。これらの代謝物の糖質コルチコイド活性は、親化合物の活性に比べて非常に低い（1/100 未満）。

健康被験者への静脈内投与による in vivo の試験では、ブデソニドの血漿クリアランスは 0.9～1.8 L/min であることが示されている。この血漿クリアランス値は推定肝血流量とほぼ等しい値であることから、ブデソニドは肝クリアランスの高い薬剤であることが示唆される。

排泄

ブデソニドは、代謝物となって尿中及び便中に排泄される。微粉末化した[^{3}H]-ブデソニドを経口投与及び静脈内投与したとき、約60%の放射活性が尿中から回収された。6β-ヒドロキシブデソニド及び16α-ヒドロキシプレドニゾロンなどの主要代謝物は、そのまま又は抱合体として主として腎臓から排泄される。尿中には、ブデソニドの未変化体は検出されない。

特殊な集団

肝機能障害

本剤の薬物動態に対する肝機能障害の影響は検討されていない。軽度～中等度の肝機能障害（Child-Pugh分類A及びChild-Pugh分類B）の患者を対象にブデソニド4 mgの経口カプセルを投与した試験における全身曝露量は、軽度肝機能障害の患者（Child-Pugh分類A；n＝4）と健康被験者（n＝8）とで同等であり、中等度肝機能障害の患者（Child-Pugh分類B；n＝4）では健康被験者より3.5倍高い値であった。静脈内投与では、CL又はVssに有意差は認められなかった。重度の肝機能障害（Child-Pugh分類C）の患者については検討されていない［特殊な集団における使用（第8.6項）を参照］。

腎機能障害

腎機能障害のある患者におけるブデソニドの薬物動態は検討されていない。ブデソニドの未変化体は腎臓から排泄されないが、代謝物の大半が腎臓から排泄されることから、腎機能障害のある患者では代謝物が高い濃度に達する可能性がある。しかしながら、これらの代謝物のコルチコステロイド活性はブデソニドに比べると非常に低い。

薬物間相互作用

ブデソニドは、CYP3A4によって代謝される。このため、強力なCYP3A4阻害薬は血漿中のブデソニド濃度を上昇させる可能性がある。ケトコナゾール（CYP3A4阻害薬）の併用投与により、経口投与したブデソニドのAUCは、ブデソニドを単独投与したときの8倍に上昇する。腸粘膜のCYP3Aを阻害するグレープフルーツジュースは、経口投与したブデソニドの全身曝露量を約2倍に上昇させる。これとは逆に、CYP3A4が誘導されると、ブデソニドの血漿中濃度が低下する可能性がある。本剤の薬物動態に対するCYP3A4阻害薬及び誘導薬の影響については、検討されていない［用法・用量（第2項）及び薬物相互作用（第7項）を参照］。

ブデソニドと同様にCYP3A4によって代謝されるエチニルエストラジオールを含有する経口避妊薬は、経口投与したブデソニドの薬物動態に影響を及ぼさない。また、ブデソニドは、経口避妊薬（すなわち、エチニルエストラジオール）の血漿中濃度に影響を及ぼさない。

In vitroの薬物相互作用試験で、ブデソニドは、0.11～1130 ng/mLの濃度ではヒトのシトクロムP450アイソザイムであるCYP1A2、CYP2B6、CYP2C9、CYP2D6又はCYP2E1を阻害しないことが示された。アイソザイムの一つであるCYP3A4は試験を行った最高濃度において阻害されたが、IC_{50}は1130 ng/mLを超えていた。したがって、本剤は、臨床での使用においてこれらの酵素を阻害するとはないと考えられる。

また、in vitroにおいて、最高9000 nM（3.88 μg/mL）までの濃度のブデソニドで、ヒトの肝細胞におけるCYP1A2、CYP2B6、CYP2C9又はCYP3A4/5の発現の有意な誘導は認められなかった。

別の in vitro 試験では、ブデソニドはヒトのトランスポーターである OATP1B3 の基質ではなく、OATP1B1 に対する弱い基質である可能性が示されている。ブデソニドは、最高 300 nM（129 ng/mL）の濃度まで、OATP1B1 又は OATP1B3 を阻害しなかった。

さらに、ブデソニドは、BCRP の基質ではなく P 糖タンパク質に対する弱い基質であり、P 糖タンパク質（IC_{50} は 9.78 μM 又は 4.21 μg/mL）及び BCRP（IC_{50} は 43.1μM 又は 18.6 μg/mL）に対する弱い阻害薬であった。したがって、本剤は、臨床での使用においてこれらのトランスポーターを阻害することはないと考えられる。

13. 非臨床毒性

13.1 がん原性、変異原性、受胎能低下

がん原性

ブデソニドのがん原性試験は、ラット及びマウスを用いて実施した。Sprague-Dawley ラットを用いた 2 年間経口投与試験では、神経膠腫の発現率の統計学的に有意な増加が 50 mcg/kg（体表面積に基づくと、ヒトにおける直腸内投与の推奨用量である 4 mg/日の約 0.12 倍）の 1 用量のみで雄ラットに認められた。また、原発性肝細胞腫瘍の発現率の増加が 25 mcg/kg（体表面積に基づくと、ヒトにおける直腸内投与の推奨用量である 4 mg/日の約 0.06 倍）以上の用量で雄ラットに認められた。

雌ラットでは、最高 50 mcg/kg（体表面積に基づくと、ヒトにおける直腸内投与の推奨用量である 4 mg/日の約 0.12 倍）の用量まで、腫瘍原性は認められなかった。

雄の Sprague-Dawley ラットを用いた追加の 2 年間経口投与試験では、50 mcg/kg（体表面積に基づくと、ヒトにおける直腸内投与の推奨用量である 4 mg/日の約 0.12 倍）の用量においても神経膠腫は発現しなかった。しかし、同用量において肝細胞腫瘍の発現率が統計学的に有意に増加し、比較対照とした糖質コルチコステロイド（プレドニゾロン及びトリアムシノロンアセトニド）でも同様の所見が認められた。マウスを用いた 91 週間経口投与試験では、最高 200 mcg/kg（体表面積に基づくと、ヒトにおける直腸内投与の推奨用量である 4 mg/日の約 0.24 倍）の用量まで、ブデソニドの投与に関連したがん原性は認められていない。

変異原性

Ames 試験、マウスリンパ腫細胞を用いた前進突然変異（TK+/-）試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験、キイロショウジョウバエ（Drosophila melanogaster）を用いた伴性劣性致死試験、ラット肝細胞を用いた UDS 試験又はマウス小核試験において、ブデソニドの変異原性を示す証拠は認められていない。

受胎能低下

ラットに皮下投与した試験では、最高 80 mcg/kg（体表面積に基づくと、ヒトにおける直腸内投与の推奨用量である 4 mg/日の約 0.20 倍）の用量まで、受胎能に対するブデソニドの影響は認められなかった。しかし、20 mcg/kg（体表面積に基づくと、ヒトにおける直腸内投与の推奨用量である 4 mg/日の約 0.05 倍）以上の用量で、出生前の生存率、出生時及び哺育期間中の児動物の生存率の低下、ならびに母動物の体重増加の減少が認められた。5 mcg/kg の用量では、このような影響は観察されなかった。

14. 臨床試験

本剤の安全性及び有効性は、同一の試験実施計画書に基づいて同時に実施した2件の多施設共同、無作為化、二重盲検、プラセボ対照試験（試験1及び2）において評価した。
2件の試験の参加者は、病変の進展が5 cm以上であるが肛門縁から40 cmを超えていない（内視鏡検査で確認）活動期の軽症～中等症の遠位型潰瘍性大腸炎の成人患者であった。適格基準は、Mayo（MMDAI: Modified Mayo Disease Activity Index）スコアの合計が5～10点、直腸出血のサブスコアが2点又は3点、内視鏡所見のサブスコアが2点又は3点であることとした。
Mayo（MMDAI）スコアは合計点が0～12点であり、排便回数、直腸出血、内視鏡所見及び医師による総合評価の4項目についてそれぞれ0点（正常）から3点（最も重症）までのスコアを付す。
内視鏡所見のサブスコア2点は顕著な紅斑、血管透見像消失、脆弱性及びびらんが認められる所見、3点は自然出血及び潰瘍化が認められる所見と定義される。
試験期間中は、経口及び直腸内投与用のコルチコステロイド、ならびに直腸内投与用の5-アミノサリチル酸（5-ASA：5-aminosalicylic acid）製剤の使用を禁じたが、救援治療としての使用は許可した。経口用5-ASA製剤については、4.8 g/日以下の用量で使用を認めた。
2件の試験で計546例の被験者を組み入れ、267例をUCERIS rectal foam群に、279例をプラセボ群に無作為に割り付けた。それぞれの試験（試験1及び試験2）で、本剤2 mg又はプラセボを1日2回2週間、その後1日1回4週間投与した。
試験1及び2における被験者の年齢の中央値はそれぞれ41歳及び42歳、65歳以上の被験者の割合は5%及び8%、男性被験者の割合は43%及び45%であった。いずれの試験の被験者も90%が白人であり、7～8%がアフリカ系アメリカ人、3%がアジア人又はその他の民族であった。
ベースライン時の診断は、大半の被験者で直腸S状結腸炎（試験1及び2でそれぞれ69%及び74%）であり、他の被験者では直腸炎であった。ベースライン時に経口用5-ASAを併用していた被験者は、試験1及び2でそれぞれ59%及び51%であった。
ベースライン時のMayo（MMDAI）スコアの合計点は、試験1のUCERIS rectal foam群及びプラセボ群でそれぞれ7.8点及び7.9点、試験2のUCERIS rectal foam群及びプラセボ群ではそれぞれ7.9点及び8.0点であった。ベースライン時の排便回数サブスコアの平均は、試験1のUCERIS rectal foam群及びプラセボ群でそれぞれ1.8点及び1.9点、試験2のUCERIS rectal foam群及びプラセボ群ではそれぞれ1.7点及び1.8点であった。
両試験（試験1及び試験2）ともに、主要評価項目は6週間の治療後に寛解が得られた被験者の割合とした。寛解は、排便回数サブスコアがベースライン時より減少又は変化なし、直腸出血サブスコアが0点、及び内視鏡所見のサブスコアが0点又は1点であることと定義した（内視鏡所見サブスコア0点は正常又は非活動期の病変、1点は紅斑及び血管透見の減少と定義される）。
いずれの試験においても（試験1及び試験2）、第6週に寛解が得られた被験者の割合、及び直腸出血サブスコアが0点であった被験者の割合は、UCERIS rectal foam群でプラセボ群よりも高値を示した（表4）。

表 4：有効性の結果：試験 1 及び 2

有効性評価項目	試験 1			
	UCERIS Rectal Foam N=133	プラセボ N=132	p 値 [b]	治療間の差 (95% CI)
第 6 週における寛解 [a]	38.3%	25.8%	0.032	12.6% (1.5%, 23.7%)
第 6 週における直腸出血サブスコアが 0 点	46.6%	28.0%	0.002	18.6% (7.2%, 30%)
	試験 2			
	UCERIS Rectal Foam N=134	プラセボ N=147	p 値 [b]	治療間の差 (95% CI)
第 6 週における寛解 [a]	44.0%	22.4%	< 0.001	21.6% (10.8%, 32.4%)
第 6 週における直腸出血サブスコアが 0 点	50.0%	28.6%	<0.001	21.4% (10.3%, 32.6%)

a.寛解は、内視鏡所見のサブスコアが 0 点又は 1 点、直腸出血サブスコアが 0 点、及び排便回数サブスコアがベースライン時より減少又は変化なしであることと定義。
b.Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）検定で得られた p 値。
CI：信頼区間（Confidence Interval）
試験 1 では、第 6 週に内視鏡所見のサブスコアが 0 点又は 1 点であった被験者の割合は、プラセボ群で 43.2%であったのに対し、UCERIS rectal foam 群では 55.6%であった。試験 2 では、第 6 週に内視鏡所見のサブスコアが 0 点又は 1 点であった被験者の割合は、プラセボ群で 36.7%であったのに対し、UCERIS rectal foam 群では 56.0%であった（内視鏡所見サブスコア 0 点は正常又は非活動期の病変、1 点は紅斑及び血管透見の減少と定義される）。
試験 1 で寛解の主要評価項目を満たした被験者における排便回数サブスコアの減少の平均値（SD）は UCERIS rectal foam 群で 1.2 点（0.9）、プラセボ群では 1.2 点（0.8）であった。また、試験 2 で寛解の主要評価項目を満たした被験者における排便回数サブスコアの減少の平均値（SD）は UCERIS rectal foam 群で 1.3 点（0.8）、プラセボ群では 1.1 点（0.9）であった。

16. 包装／保管及び取扱い上の注意

本剤は、エアゾール容器 2 本及びパラフィン潤滑剤でコーティングされたフォーム製剤注腸用の PVC 製アプリケータ（NDC 65649-651-03）28 個を同梱したキットとして供給される。各容器（NDC 65649-651-02）には正味重量が 33.4 g であることが表示されており、14 回分のフォーム製剤が充填されている。

保管

20～25° C（68～77° F）で保存すること；15～30° C（59～86° F）の逸脱は認められる［USP の「室温管理（Controlled Room Temperature）」を参照のこと］。

取扱い

- 本剤は可燃性の噴射剤を含有する。使用後に容器を焼却したり、直接炎に向けて噴射したりしないこと。
- 加熱又は 49°C（120°F）を超える温度での保存は避けること。
- 可燃性がある。本剤の使用中及び使用直後は、火気、炎又は喫煙を避けること。
- 高圧ガスを使用した製品なので、穴を開けたり焼却したりしないこと。
- 冷蔵しないこと。

17. 患者カウンセリング情報

FDA に承認された患者用添付文書（患者向け情報及び使用説明書）を読むよう患者に指導すること。

用法

以下を患者に指導すること。

・ 本剤は直腸内投与のみに使用し、経口服用しないこと。
・ 本剤は、排便後に使用すること。
・ 個々のアプリケータに潤滑剤が塗布されている。さらに潤滑剤が必要な場合は、ワセリンを使用することができる。
・ 使用の前に、10～15 秒間容器を強く振りながら手で温める。
・ 本剤は、立位、横臥位又は座位（例えば、トイレ使用時など）で使用することができる。
・ 治療の最初の 2 週間は朝と夜に、続く 4 週間は 1 日 1 回夜に注腸する。夜は就寝直前に本剤を使用し、使用後翌朝まで排便を試みないこと。
・ 本剤による治療中は、グレープフルーツ又はグレープフルーツジュースの摂取を避けること。
・ 本剤は可燃性があるので、使用中及び使用直後は火気、炎及び喫煙を避けること。

副腎皮質機能亢進症および副腎抑制

本剤の使用により副腎皮質機能亢進症および副腎抑制が発現するおそれがあること、及び本剤に切り替える場合には全身投与のコルチコステロイドをゆっくりと漸減する必要があることを患者に説明すること［警告及び使用上の注意（第 5.1 項）及び（第 5.2 項）を参照］。また、糖質コルチコステロイドの全身投与から本剤に切り替えることにより、全身性の薬物によって制御されていたアレルギーが顕在化（例えば、鼻炎及び湿疹など）する可能性があることを患者に説明すること。

感染のリスクの増加

水痘又は麻疹の患者との接触を避け、接触した場合には医師の診察を受けるよう患者に指導すること。また、既存の結核の悪化、真菌感染、細菌感染、ウイルス感染、寄生虫感染又は眼部単純ヘルペスを含め、種々の感染症に罹患するリスクが高くなることを説明し、感染症の症状が現れた場合には医師に連絡するよう指示すること［警告及び使用上の注意（第 5.3 項）を参照］。

製造元：

Salix Pharmaceuticals, a division of

Pharmaceuticals North America LLC Bridgewater, NJ 08807 USA

ライセンス提携：Dr. Falk Pharma

UCERIS は Valeant Pharmaceuticals International, Inc.又はその関連会社の登録商標です。

© Valeant Pharmaceuticals North America LLC

9499001

2016 年 9 月改訂

患者向け情報 UCERIS® (u SAIR us)

（ブデソニド）

rectal foam

この薬の効果は？

この直腸フォーム製剤は糖質コルチコイドの処方薬で、直腸からS状結腸まで広がった軽症～中等症の活動期潰瘍性大腸炎をコントロール（寛解導入と呼ばれます）するために使用します。小児に対するこの薬の安全性と有効性は明らかにされていません。

この薬を使ってはならない人は？

ブデソニド又はこの薬に含まれる他の成分に対して過敏症のある人は使用することができません。このリーフレットの最後にある成分のリストをご覧ください。

この薬を使用する前に担当医師に伝えるべきことは？

次の項目に該当する場合は、必ず伝えてください。

- 肝機能障害がある
- 手術を受ける予定がある
- 水痘又は麻疹に罹患しているか、水痘又は麻疹の患者さんと最近接触した
- 感染症にかかっている
- 家族が糖尿病、白内障又は緑内障にかかっているか、又は過去にかかったことがある
- 結核に罹患しているか、又は過去に罹患したことがある
- 血圧が高い（高血圧）
- 骨密度が低下している（骨粗鬆症）
- 胃潰瘍にかかっている
- その他の病気にかかっている
- 妊娠中又は妊娠の予定がある。この薬が胎児に有害な影響を及ぼすかどうかは明らかにされていません。
- 授乳中又は授乳の予定がある。この薬は母乳中に移行してあなたの赤ちゃんに害を及ぼすおそれがあります。この薬を使用するか授乳を行うかを担当医師と相談し、どちらか一方を選択しなければなりません。
- 服用している薬をすべて、担当医師に伝えてください。処方薬だけではなく、市販薬やビタミン剤、ハーブ系のサプリメントも含めます。 この薬と他の薬が相互に作用して副作用が生じることがあります。特に、アレルギーや喘息などの他の病気の治療のためにコルチコステロイドを含む別の薬を服用している場合は、必ず担当医師に伝えてください。
- 服用中の薬を把握しておいてください。リストを手元に置き、新しい薬が追加されたら担当医師と薬剤師に見せてください。

この薬の使い方は？

この薬の正しい使用方法に関する詳しい情報については、この患者向け情報の最後にある「使用説明書」をご覧ください。

- この薬は、担当医師の指示どおりに正確に使用してください。

- **この薬は、直腸だけに使用することができます（肛門から注腸）。**決して口から服用しないでください。
- 10～15 秒間容器を振る間、容器をしっかり持って手で温めてください。
- 治療の最初の 2 週間は、1 日 2 回使用します（朝と夜）。2 週間を過ぎたら、その後 4 週間は夜に 1 日 1 回、就寝前に使用します。
- この薬を多く使いすぎたときは、すぐに担当医師に連絡してください。
- 結腸内視鏡検査のための前処置を行う前には、この薬の使用を中止してください。結腸内視鏡検査を終えてこの薬を再開する前に担当医師に連絡してください。

この薬の使用中にしてはならないことは？

- この薬の使用中は、グレープフルーツを食べたりグレープフルーツジュースを飲んだりしないでください。グレープフルーツは、この薬の血液中濃度を増加させる可能性があります。
- この薬は可燃性があります。この薬の使用中・使用直後は、火気、炎及び喫煙を避けてください。

この薬の考えられる副作用は？

次のような深刻な副作用が生じることがあります。

- **血液中のコルチコステロイド薬が多くなりすぎたときの影響（副腎皮質機能亢進症）。**この薬を長期間使用すると、血液中のコルチコステロイド薬が多くなりすぎる可能性があります。次のような副腎皮質機能亢進症の徴候や症状が現れた場合は、担当医師に伝えてください。
  - にきび
  - あざができやすい
  - 顔が丸くなった（満月様顔貌）
  - 足首の腫れ
  - 体や顔の毛が濃くなったか、又は多くなった
  - 両肩の間に脂肪がついたか、こぶができた（野牛肩）
  - 腹部、大腿部、胸、腕の皮膚にピンク～紫色の線ができた
- **副腎抑制。**この薬を長期間使用すると（慢性使用）、副腎が十分なステロイドホルモンを作らなくなることがあります（副腎抑制）。この薬による治療中にストレスを受けている場合や、次のような副腎抑制の症状が現れた場合には担当医師に伝えてください。
  - 疲労
  - 脱力
  - 悪心
  - 嘔吐
  - 低血圧
- **免疫系への影響と感染症にかかる可能性の増加。**この薬の使用により、免疫力が低下するおそれがあります。免疫力を低下させる薬剤を服用していると、感染症にかかりやすくなります。この薬の使用中は、水痘や麻疹のような伝染病の患者さんとの接触を避けてください。

この薬による治療中に次のような感染症の徴候又は症状が現れた場合は担当医師に伝えてください。

- 発熱　　・ 悪寒
- 痛み　　・ 疲労感
- 疼痛　　・ 悪心又は嘔吐

・ **アレルギーの悪化。**アレルギーの治療のために他のコルチコステロイド薬を服用している場合、この薬に切り替えることによってアレルギーが再発するおそれがあります。このようなアレルギーには、湿疹（皮膚病）や鼻の中の炎症（鼻炎）があります。この薬の使用中にアレルギーが悪化した場合には担当医師に伝えてください。

最も多くみられるこの薬の副作用は、次のとおりです。

- 血中コルチゾール減少
- 副腎機能不全
- 悪心

気になる副作用や長引く副作用がある場合は、担当医師に伝えてください。

この薬の使用によって、上記以外の副作用が生じる可能性もあります。詳しくは、担当医師又は薬剤師にお尋ねください。

副作用に関しては医師の指示を仰いでください。また、副作用をFDA（電話番号1-800-FDA-1088）に報告することもできます。

この薬の保存方法は？

・ 20～25°C（68～77°F）の室温で保存してください。
・ この薬の容器は、熱源の近くにおいたり、49°C（120°F）を超える温度で保存したりしないでください。
・ この薬の容器に穴を開けたり燃やしたりしないでください。
・ 冷蔵はしないでください。

この薬を含めたすべての薬は、子供の手の届かないところに保管してください。

この薬に関する一般情報

医薬品は、患者向け情報のリーフレットには載っていない他の目的で処方されることがあります。この薬は、処方された条件でのみ使用してください。また、たとえあなたと同じ症状を持った人であっても、この薬を他の人に譲らないでください。有害な影響を及ぼすおそれがあります。

この患者向け情報は、この薬に関する最も重要な情報を要約したものです。より詳しい情報が知りたい場合は、担当医師にお尋ねください。担当医師又は薬剤師は、医療従事者向けに書かれたこの薬に関する情報を提供することができます。

詳細については、www.UCERIS.com.をご覧ください。

この薬の成分は？

有効成分：ブデソニド

添加物：セタノール、クエン酸一水和物、エデト酸ナトリウム、
乳化ワックス、ポリオキシル10ステアリルエーテル、プロピレングリコール及び精製水。

噴射剤：n-ブタン、イソブタン及びプロパン

この患者向け情報は、米国食品医薬品局の承認を受けています。

製造元：

Salix Pharmaceuticals, a division of

Valeant Pharmaceuticals North America LLC

Bridgewater, NJ 08807 USA

ライセンス提携：Dr. Falk Pharma.

UCERIS は Valeant Pharmaceuticals International, Inc.又はその関連会社の登録商標です。

© Valeant Pharmaceuticals North America LLC

9499001

2016 年 9 月改訂

使用説明書

UCERIS® (u SAIR us)

(ブデソニド)

rectal foam

本剤を使用する前に、添付の患者向け情報及び使用説明書をお読みください。質問がある場合は、担当医師にお尋ねください。

本剤は、排便後に使用してください。

本剤は、立位、横臥位又は座位（例えば、トイレ使用時など）で使用することができます。

アプリケータは 1 回のみ使用することとし、毎回、新しいアプリケータを使用してください。



図 A

各キットの内容（**図 A を参照**）：
- 添付文書全文
- 患者向け情報及び使用説明書
- 14 回分のフォーム剤が充填された容器 2 本
- 単回使用のアプリケータ 4 トレイ（1 トレイにアプリケータ 7 個）
- 使用済みアプリケータ廃棄用袋

使用前の準備



図B

ステップ 1：安全タブをひねって取り外す
最初の使用前に、ポンプドームの下にある安全タブを取り外します（図 B を参照）

安全タブを取り外さないと容器を使用することはできません。



図C

ステップ 2：アプリケータを取り付ける
アプリケータは専用のトレイに入っています。トレイをしっかり押さえてアプリケータを 1 個取り出します。
容器のノズルの奥までアプリケータをしっかりと差し込みます（**図 C を参照**）。
個々のアプリケータに潤滑剤が塗布されています。必要であれば、Vaseline®（ワセリン）などの潤滑剤をさらに塗布してもかまいません。



図D

ステップ 3：切れ込みをノズルの位置に合わせる
容器を開けるには、容器の上部にあるドームを回して、ドームの下にある半円形の切れ込みをノズルの位置に合わせます（**図 D を参照**）。



図E

ステップ 4：容器を温めながら振る
10～15 秒間、容器をを強く振りながら手で温めます（**図 E を参照**）。



図F

ステップ 5：容器を逆さまにする
ポンプドームに人差し指をあてて、容器を逆さまにします（**図 F を参照**）。

⚠ ポンプドームを下向きにしないと、容器が正常に動作しません。



図G

ステップ 6：アプリケータを直腸に挿入する。
痛みや不快感を伴わない範囲でアプリケータを直腸に挿入します。
片足を床につけ、椅子のような硬いものの上にもう片方の足を上げる方法が最も簡単です（**図 G を参照**）。



図H

ステップ 7：フォーム剤を注入する
最初の使用フォーム剤を注入するときは、人差し指で 1 回ポンプドームを完全に押し下げ、そのままの位置で約 2 秒間押さえておきます（**図 H を参照**）。



図I

ステップ 8：指を放して保持する
ポンプドームを押さえていた指を放し、アプリケータが動かないようそのままの位置で 10～15 秒間保持します（**図 I を参照**）。



図J

ステップ 9：アプリケータを抜き取る（図 J を参照）
フォーム剤はわずかに膨張するので、アプリケータや肛門からこぼれることがあります。



図K

ステップ 10：アプリケータを容器から取り外す
アプリケータを容器から取り外し、添付のプラスチック袋に使用済みのアプリケータを入れます（**図 K を参照**）。このプラスチックバッグは家庭ゴミとして廃棄します。



図L

ステップ 11：切れ込みとノズルの位置をずらす
使用時以外の容器からのフォーム剤の損失を避けるため、ポンプドームを回して半円形の切れ込みとノズルの位置をずらします（**図 L を参照**）。

⚠ 石けんと水で手を洗ってください。翌朝まで排便しないようにしてください。

この使用説明書は、米国食品医薬品局の承認を受けています。

製造元：
Salix Pharmaceuticals, a division of Valeant Pharmaceuticals North America LLC, Bridgewater, NJ 08807 USA
ライセンス提携：Dr. Falk Pharma
UCERIS は Valeant Pharmaceuticals International, Inc.またはその関連会社の登録商標です。
© Valeant Pharmaceuticals North America LLC
9499001　70012075
2016 年 9 月改訂

Budenofalk 2mg/dose rectal foam

Summary of Product Characteristics Updated 18-May-2017 | Dr. Falk Pharma UK Ltd

1. Name of the medicinal product

Budenofalk 2mg/dose rectal foam

2. Qualitative and quantitative composition

Each dose of 1.2 g foam contains 2 mg of budesonide.

Excipients with known effect: cetyl alcohol, propylene glycol.

For the full list of excipients, see section 6.1.

3. Pharmaceutical form

Rectal foam, pressurised container

White to pale white, creamy firm foam

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

For the treatment of active ulcerative colitis that is limited to the rectum and the sigmoid colon.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults aged > 18 years

One actuation of 2 mg budesonide daily.

Paediatric population

Budenofalk 2mg rectal foam should not be used in children due to insufficient experience in this age group.

Method of administration

Budenofalk 2mg rectal foam can be applied in the morning or evening.

The canister is first fitted with an applicator and then shaken for about 15 seconds before the applicator is inserted into the rectum as far as comfortable. Note that the dose is only sufficiently accurate when the pump dome is held downwards as vertically as possible. To administer a dose of Budenofalk 2mg rectal foam, the pump dome is fully pushed down and very slowly released. Following the activation the applicator should be held in position for 10 - 15 seconds before being withdrawn from the rectum.

The best results are obtained when the intestine is evacuated prior to administration of Budenofalk 2mg rectal foam.

Duration of treatment

The attending physician determines the duration of use. An acute episode generally subsides after 6 to 8 weeks. Budenofalk 2mg rectal foam should not be used after this period of time.

4.3 Contraindications

Budenofalk 2mg rectal foam must not be used in patients with:

- hypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 6.1
- hepatic cirrhosis.

4.4 Special warnings and precautions for use

Treatment with Budenofalk 2mg rectal foam results in lower systemic steroid levels than conventional oral

glucocorticosteroid therapy with systemically acting corticoids. Transfer from other glucocorticosteroid therapy may result in reappearance or recurrence of symptoms relating to the change in systemic steroid levels.

Caution is required in patients with tuberculosis, hypertension, diabetes mellitus, osteoporosis, peptic ulcer, glaucoma, cataracts, family history of diabetes, family history of glaucoma, or any other condition in which glucocorticosteroids may have undesirable effects.

Systemic effects of glucocorticosteroids may occur, particularly when prescribed at high doses and for prolonged periods. Such effects may include Cushing's syndrome, adrenal suppression, growth retardation, decreased bone mineral density, cataract, glaucoma and a wide range of psychiatric/behavioural effects (see section 4.8).

Infection

Suppression of the inflammatory response and immune function increases the susceptibility to infections and their severity. The risk of deterioration of bacterial, fungal, amoebic and viral infections during glucocorticosteroid treatment should be carefully considered. The clinical presentation may often be atypical and serious infections such as septicaemia and tuberculosis may be masked, and therefore may reach an advanced stage before being recognised.

Chickenpox

Chickenpox is of particular concern since this normally minor illness may be fatal in immunosuppressed patients. Patients without a definite history of chickenpox should be advised to avoid close personal contact with chickenpox or herpes zoster and if exposed they should seek urgent medical attention. If the patient is a child, parents must be given the above advice. Passive immunisation with varicella-zoster immunoglobulin (VZIG) is needed by exposed non-immune patients who are receiving systemic glucocorticosteroids or who have used them within the previous 3 months; this should be given within 10 days of exposure to chickenpox. If a diagnosis of chickenpox is confirmed, the illness warrants specialist care and urgent treatment. Glucocorticosteroids should not be stopped and the dose may need to be increased.

Measles

Patients with compromised immunity who have come into contact with measles should, wherever possible, receive normal immunoglobulin as soon as possible after exposure.

Vaccines

Live vaccines should not be given to individuals with chronic glucocorticosteroid use. The antibody response to other vaccines may be diminished.

Patients with liver function disorders

Based on the experience with patients suffering from late stage primary biliary cirrhosis (PBC) with hepatic cirrhosis an increased systemic availability of budesonide in all patients with severely impaired hepatic function is to be expected. However, in patients with liver disease without hepatic cirrhosis budesonide in daily oral doses of 9 mg was safe and well tolerated. There is no evidence that a specific dose recommendation for patients with non-cirrhotic liver diseases or only slightly impaired liver function is necessary.

Visual disturbance

Visual disturbance may be reported with systemic and topical corticosteroid use. If a patient presents with symptoms such as blurred vision or other visual disturbances, the patient should be considered for referral to an ophthalmologist for evaluation of possible causes which may include cataract, glaucoma or rare diseases such as central serous chorioretinopathy (CSCR) which have been reported after use of systemic and topical corticosteroids.

Others

Glucocorticosteroids may cause suppression of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and reduce the stress response. When patients are subject to surgery or other stresses, supplementary systemic glucocorticosteroid treatment is recommended.

Concomitant treatment with ketoconazole or other CYP3A4 inhibitors should be avoided (see section 4.5).

This medicine contains cetyl alcohol and propylene glycol which can cause local skin reactions (e.g. contact dermatitis).

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Pharmacodynamic interactions

Cardiac glycosides

The action of the glycoside can be potentiated by potassium deficiency.

Saluretics

Potassium excretion can be enhanced.

Pharmacokinetic interactions

Cytochrome P450

- *CYP3A4 inhibitors*

Co-treatment with CYP3A inhibitors, including cobicistat-containing products, is expected to increase the risk of systemic side-effects. The combination should be avoided unless the benefit outweighs the increased risk of systemic corticosteroid side-effects, in which case patients should be monitored for systemic corticosteroid side-effects.

Ketoconazole 200 mg once daily p.o. increased the plasma concentrations of budesonide (3 mg single dose) approximately 6 - fold during concomitant administration. When ketoconazole was administered 12 hours after budesonide, the concentrations increased approximately 3 - fold. As there are not enough data to give dose recommendations, the combination should be avoided.

Other potent inhibitors of CYP3A4 such as ritonavir, itraconazole, clarithromycin and grapefruit juice are also likely to cause a marked increase of the plasma concentrations of budesonide. Therefore concomitant administration of budesonide should be avoided.

- *CYP3A4 inducers*

Compounds or drugs such as carbamazepine and rifampicin, which induce CYP3A4, might reduce the systemic but also the local exposure of budesonide at the gut mucosa. An adjustment of the budesonide dose might be necessary.

- *CYP3A4 substrates*

Compounds or drugs which are metabolized by CYP3A4 might be in competition with budesonide. This might lead to an increased budesonide plasma concentration if the competing substance has a stronger affinity to CYP3A4, or - if budesonide binds stronger to CYP3A4 - the competing substance might be increased in plasma and a dose adaption/reduction of this drug might be required.

Elevated plasma concentrations and enhanced effects of glucocorticosteroids have been reported in women also receiving oestrogens or oral contraceptives, but this has not been observed with oral low dose combination contraceptives.

Because adrenal function may be suppressed by treatment with budesonide, an ACTH stimulation test for diagnosing pituitary insufficiency might show false results (low values).

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Administration during pregnancy should be avoided unless there are compelling reasons for therapy with Budenofalk 2mg rectal foam. There are few data of pregnancy outcomes after oral administration of budesonide in humans. Although data on the use of inhaled budesonide in a large number of exposed pregnancies indicate no adverse effect, the maximal concentration of budesonide in plasma has to be expected to be higher in the treatment with Budenofalk 2mg rectal foam compared to inhaled budesonide. In pregnant animals, budesonide, like other glucocorticosteroids, has been shown to cause abnormalities of fetal development (see section 5.3). The relevance of this to man has not been established.

Breast-feeding

Budesonide is excreted in human milk (data on excretion after inhalative use is available). However, only minor effects on the breast-fed child are anticipated after application of Budenofalk 2mg rectal foam within the therapeutic range. A decision must be made whether to discontinue breast-feeding or to discontinue/abstain from budesonide therapy taking into account the benefit of breast feeding for the child and the benefit of therapy for the woman.

Fertility

There are no data on the effect of budesonide on human fertility. Fertility was unaffected following budesonide treatment in animal studies (see section 5.3).

4.7 Effects on ability to drive and use machines

No studies on the effects on the ability to drive and use machines have been performed.

4.8 Undesirable effects

The following frequency conventions are used in the evaluation of undesirable effects:

very common (≥ 1/10), common (≥ 1/100 to < 1/10), uncommon (≥ 1/1,000 to <1/100), rare (≥ 1/10,000 to < 1/1,000), very rare (< 1/10,000), not known (cannot be estimated from the available data).

System organ class	Frequency according to MedDRA convention	Adverse reaction
Metabolism and nutrition disorders	Common	Cushing's syndrome: e.g. with moon face, truncal obesity, reduced glucose tolerance, diabetes mellitus, hypertension, sodium retention with oedema, increased potassium excretion, inactivity or atrophy of the adrenal cortex, red striae, steroid acne, disturbance of sex hormone secretion (e.g. amenorrhoea, hirsutism, impotence)
	Very rare	Growth retardation in children
Eye disorders	Rare	Glaucoma; cataract; vision, blurred (see also section 4.4)
Gastrointestinal disorders	Common	Dyspepsia
	Uncommon	Duodenal or gastric ulcer
	Rare	Pancreatitis
	Very rare	Constipation
Immune system disorders	Common	Increased risk of infection
Musculoskeletal and connective tissue disorders	Common	Muscle and joint pain, muscle weakness and twitching, osteoporosis
	Rare	Osteonecrosis
Nervous system disorders	Common	Headache
	Very rare	Pseudotumor cerebri including papilloedema in adolescents
Psychiatric disorders	Common	Depression, irritability, euphoria
	Uncommon	Psychomotor hyperactivity, anxiety
	Rare	Aggression
Skin and subcutaneous tissue disorders	Common	Allergic exanthema, petechiae, delayed wound healing, contact dermatitis
	Rare	Ecchymosis
Vascular disorders	Very rare	Increased risk of thrombosis, vasculitis (withdrawal syndrome after long-term therapy)
General disorders and administration site conditions	Common	Burning in the rectum and pain
	Very rare	Fatigue, malaise

The following adverse reactions were additionally reported in clinical studies with Budenofalk 2mg rectal foam (frequency: uncommon): increased appetite, increase in erythrocyte sedimentation rate, leucocytosis, nausea, abdominal pain, flatulence, paraesthesias in the abdominal region, anal fissure, aphthous stomatitis, frequent urge to defecate, rectal bleeding, increase in transaminases (GOT, GPT), increase in parameters of cholestasis (GGT,AP), increase in amylase, change in cortisol, urinary tract infection, dizziness, disturbances of smell, insomnia, increased sweating, asthenia, increase in body weight.

Most of the adverse events mentioned in this SmPC can also be expected for treatments with other glucocorticosteroids.

Occasionally, adverse events may occur which are typical for systemic glucocorticosteroids. These adverse events depend on the dosage, the period of treatment, concomitant or previous treatment with other glucocorticosteroids and the individual sensitivity.

Some of the adverse events were reported after long-term use of orally administered budesonide.

Due to its local action, the risk of adverse reactions of Budenofalk 2mg rectal foam is generally lower than when taking systemically acting glucocorticosteroids.

An exacerbation or the reappearance of extra intestinal manifestations (especially affecting skin and joints) can occur on switching a patient from systemically acting glucocorticosteroids to the locally acting budesonide.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the national reporting system

Yellow Card Scheme

Website: www.mhra.gov.uk/yellowcard

4.9 Overdose

To date, no cases of overdose with budesonide are known.

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Intestinal antiinflammatory agents, corticosteroids acting locally

ATC code: A07EA06

The exact mechanism of action of budesonide in the treatment of ulcerative colitis/procto-sigmoiditis is not fully understood. Data from clinical pharmacology studies and controlled clinical trials strongly indicate that the mode of action of budesonide is predominantly based on a local action in the gut. Budesonide is a glucocorticosteroid with a high local anti-inflammatory effect. At a dosage of 2 mg budesonide, applied rectally, budesonide leads to practically no suppression of the hypothalamus-hypophysis-adrenal cortex axis.

Budenofalk 2mg rectal foam investigated up to the daily dosage of 4 mg budesonide showed virtually no influence on the plasma cortisol level.

5.2 Pharmacokinetic properties

Absorption

After oral application the systemic availability of budesonide is about 10 %. After rectal administration the areas under the concentration time curves are about 1.5-fold higher than in historical controls considering the identical oral budesonide dose. Peak levels are obtained after an average of 2 - 3 hours after administering Budenofalk 2mg rectal foam.

Distribution

Budesonide has a high volume of distribution (about 3 L/kg). Plasma protein binding averages 85 - 90 %.

Biotransformation

Budesonide undergoes extensive biotransformation in the liver (approximately 90 %) to metabolites of low glucocorticosteroid activity. The glucocorticosteroid activity of the major metabolites, 6 β - hydroxybudesonide and 16 α - hydroxyprednisolone, is less than 1 % of that of budesonide.

Elimination

The average elimination half-life is about 3 - 4 hours. The mean clearance rate is about 10 - 15 L/min for budesonide, determined by HPLC-based methods.

Spread

A scintigraphic investigation with technetium-marked Budenofalk 2mg rectal foam on patients with ulcerative colitis showed that the foam spreads out over the entire sigmoid.

Specific patient populations (liver diseases)

Dependent on the type and severity of liver diseases the metabolism of budesonide might be decreased.

5.3 Preclinical safety data

Preclinical investigations on dogs have shown that Budenofalk 2mg rectal foam is well tolerated locally.

Preclinical data in acute, subchronic and chronic toxicological studies with budesonide showed atrophies of the thymus gland and adrenal cortex and a reduction especially of lymphocytes. These effects were less pronounced or at the same magnitude as observed with other glucocorticosteroids. These steroid effects might also be of relevance in man.

Budesonide had no mutagenic effects in a number of *in vitro* and *in vivo* tests.

A slightly increased number of basophilic hepatic foci were observed in chronic rat studies with budesonide, and in carcinogenicity studies there was an increased incidence of primary hepatocellular neoplasms, astrocytomas (in male rats) and mammary tumours (female rats) observed. These tumours are probably due to the specific steroid receptor action, increased metabolic burden on the liver and anabolic effects, effects which are also known from other glucocorticosteroids in rat studies and therefore represent a class effect. No similar effects have ever been observed in man for budesonide, neither in clinical trials nor from spontaneous reports.

In general, preclinical data reveal no special hazard for humans based on conventional studies of safety pharmacology, repeated dose toxicity, genotoxicity, carcinogenic potential.

In pregnant animals, budesonide, like other glucocorticosteroids, has been shown to cause abnormalities of foetal development, but the relevance to man has not been established (see also section 4.6).

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

Cetyl alcohol

Citric acid monohydrate

Disodium edetate

Emulsifying wax

Macrogol stearyl ether

Propylene glycol

Purified water

Propellant:

n-Butane

Isobutane

Propane

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years

After first opening: 4 weeks.

6.4 Special precautions for storage

Do not store above 25°C.

Do not refrigerate or freeze.

This is a pressurised container, containing inflammable propellant.

Do not expose to temperature higher than 50°C, protected from direct sunlight. Do not pierce or burn even when empty.

6.5 Nature and contents of container

Aluminium pressurised container with metering valve together with 14 PVC applicators coated with white soft paraffin and liquid paraffin for administration of the foam and 14 plastic bags for hygienic disposal of the applicators.

Pack sizes:

Original pack with 1 pressurised container, contains at least 14 doses of 1.2 g rectal foam each.

Original pack with 2 pressurised containers, contains at least 2 x 14 doses of 1.2 g rectal foam each.

Hospital pack with 1 pressurised container, contains at least 14 doses of 1.2 g rectal foam each.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

No special requirements

7. Marketing authorisation holder

Dr. Falk Pharma GmbH

Leinenweberstr. 5

79108 Freiburg

Germany

8. Marketing authorisation number(s)

PL08637/0011

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

Date of first authorisation: 15 Jun 2006

Date of last renewal: 15 Jun 2011

10. Date of revision of the text

05/2017

Company Contact Details

Dr. Falk Pharma UK Ltd

Address
Bourne End Business Park, Cores End Road,
Bourne End, Buckinghamshire, SL8 5AS

Fax
+44 (0)1628 536 601

Customer Care direct line
+44 (0)1628 536 600

Out of Hours Telephone
0776 5004 275

Telephone
+44 (0)1628 536 600

Medical Information Direct Line
+44 (0)1628 536 616

Medical Information Fax
+44 (0)1628 536 601

Out of Hours Telephone
0776 5403 015

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION

These highlights do not include all the information needed to use UCERIS rectal foam safely and effectively. See full prescribing information for UCERIS rectal foam.

UCERIS® (budesonide) rectal foam

Initial U.S. Approval: 1997

INDICATIONS AND USAGE

UCERIS rectal foam is a glucocorticosteroid indicated for the induction of remission in patients with active mild to moderate distal ulcerative colitis extending up to 40 cm from the anal verge. (1)

DOSAGE AND ADMINISTRATION

- The recommended dosage is 1 metered dose administered twice daily for 2 weeks followed by 1 metered dose administered once daily for 4 weeks. (2.1)
- For rectal administration only. (2.2)
- Warm the canister in the hands while shaking it vigorously for 10 to 15 seconds prior to use. (2.2)

DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

UCERIS rectal foam contains 2 mg budesonide per metered dose. (3)

CONTRAINDICATIONS

Known hypersensitivity to budesonide or any of the ingredients in UCERIS rectal foam. (4)

WARNINGS AND PRECAUTIONS

- Hypercorticism and adrenal suppression: Follow general warnings concerning glucocorticosteroids. (5.1)
- Impaired Adrenal Function in Patients Transferred from Other Glucocorticoids: Taper slowly from glucocorticosteroids with high systemic effects; monitor for withdrawal symptoms and unmasking of allergies (rhinitis, eczema). (5.2)
- Increased Risk of Infection, including serious and fatal chicken pox and measles: Monitor patients with active or quiescent tuberculosis infection, untreated fungal, bacterial, systemic viral or parasitic infections, or ocular herpes simplex. (5.3)
- Other Glucocorticosteroid Effects: Monitor patients with other conditions where glucocorticoids may have unwanted effects. (5.4)
- Flammable Contents: The contents of UCERIS rectal foam are flammable. Instruct the patient to avoid fire, flame and smoking during and immediately following administration. (5.5)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions (incidence ≥ 2%) are decreased blood cortisol, adrenal insufficiency, and nausea. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Valeant Pharmaceuticals North America LLC at 1-800-321-4576 or FDA at 1-800-FDA-1088 or www.fda.gov/medwatch.

DRUG INTERACTIONS

CYP3A4 Inhibitors (e.g., ketoconazole, grapefruit juice): May cause increased systemic corticosteroid effects; avoid concomitant use. (7.1)

USE IN SPECIFIC POPULATIONS

- Pregnancy: Based on animal data, may cause fetal harm. (8.1)
- Hepatic Impairment: Monitor patients for signs and/or symptoms of hypercorticism. (8.6)

Revised: 09/2016

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
  2.1 Dosage
  2.2 Administration Instructions
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
  5.1 Hypercorticism and Adrenal Axis Suppression
  5.2 Impaired Adrenal Suppression in Patients Transferred from Other Glucocorticoids
  5.3 Increased Risk of Infection
  5.4 Other Glucocorticosteroid Effects
  5.5 Flammable Contents
6 ADVERSE REACTIONS
  6.1 Clinical Trials Experience
  6.2 Post-Marketing Experience
7 DRUG INTERACTIONS
  7.1 CYP3A4 Inhibitors
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
  8.1 Pregnancy
  8.3 Nursing Mothers
  8.4 Pediatric Use
  8.5 Geriatric Use
  8.6 Hepatic Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
  12.1 Mechanism of Action
  12.2 Pharmacodynamics
  12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
  13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

*Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

UCERIS rectal foam is indicated for the induction of remission in patients with active mild to moderate distal ulcerative colitis extending up to 40 cm from the anal verge.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage

The recommended dosage regimen is 1 metered dose administered rectally twice daily for 2 weeks followed by 1 metered dose administered rectally once daily for 4 weeks.

2.2 Administration Instructions

Advise patients:

- UCERIS rectal foam is only to be applied rectally. It is not for oral use.
- Before using UCERIS rectal foam, use the bathroom to empty your bowels.
- Each applicator is coated with a lubricant. If additional lubrication is needed, petrolatum or petroleum jelly can also be used.
- Warm the canister in the hands while shaking it vigorously for 10 to 15 seconds prior to use.
- UCERIS rectal foam can be used in a standing, lying or sitting position (e.g., while using the toilet).
- Apply UCERIS rectal foam in the morning and the evening for the first 2 weeks of treatment; then once daily in the evening for the next 4 weeks. When applied in the evening, use immediately prior to bedtime. Try not to empty your bowels again until the next morning.
- Avoid concomitant use of CYP3A4 inhibitors (e.g., ketoconazole, grapefruit juice) during treatment with UCERIS rectal foam.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

UCERIS rectal foam is formulated as an emulsion which is filled into an aluminum canister with an aerosol propellant. It is available in 1 strength: 2 mg budesonide per metered dose.

4 CONTRAINDICATIONS

UCERIS rectal foam is contraindicated in patients with a history of a known hypersensitivity to budesonide or any of the ingredients of UCERIS rectal foam. Reactions have included anaphylaxis *[see Adverse Reactions (6.2)]*.

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Hypercorticism and Adrenal Axis Suppression

When glucocorticosteroids are used chronically, systemic effects such as hypercorticism and adrenal suppression may occur. Glucocorticosteroids can reduce the response of the hypothalamus-pituitary-adrenal (HPA) axis to stress. In situations where patients are subject to surgery or other stress situations, supplementation with a systemic glucocorticosteroid is recommended. Since UCERIS rectal foam contains a glucocorticosteroid, general warnings concerning glucocorticoids should be followed *[see Clinical Pharmacology (12.2)]*.

Reduced liver function affects the elimination of glucocorticosteroids, and increased systemic availability of oral budesonide has been demonstrated in patients with liver cirrhosis *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

5.2 Impaired Adrenal Suppression in Patients Transferred from Other Glucocorticoids

Monitor patients who are transferred from glucocorticosteroid treatment with higher systemic effects to glucocorticosteroids with lower systemic effects, such as UCERIS rectal foam, since symptoms attributed to withdrawal of steroid therapy, including those of acute adrenal suppression or benign intracranial hypertension, may develop. Adrenocortical function monitoring may be required in these patients and the dose of glucocorticosteroid treatment with high systemic effects should be reduced cautiously.

Replacement of systemic glucocorticosteroids with UCERIS rectal foam may unmask allergies (e.g., rhinitis and eczema), which were previously controlled by the systemic drug.

5.3 Increased Risk of Infection

Patients who are on drugs that suppress the immune system are more susceptible to infection than healthy individuals. Chicken pox and measles, for example, can have a more serious or even fatal course in susceptible patients or patients on immunosuppressant doses of glucocorticosteroids. In patients who have not had these diseases, particular care should be taken to avoid exposure.

How the dose, route and duration of glucocorticosteroid administration affect the risk of developing a disseminated infection is not known. The contribution of the underlying disease and/or prior glucocorticosteroid treatment to the risk is also not known. If exposed, therapy with varicella zoster immune globulin (VZIG) or pooled intravenous immunoglobulin (IVIG), as appropriate, may be indicated. If exposed to measles, prophylaxis with pooled intramuscular immunoglobulin (IG) may be indicated (see prescribing information for VZIG and IG). If chicken pox develops, treatment with antiviral agents may be considered.

Glucocorticosteroids should be used with caution, if at all, in patients with active or quiescent tuberculosis infection, untreated fungal, bacterial, systemic viral or parasitic infections, or ocular herpes simplex.

5.4 Other Glucocorticosteroid Effects

Monitor patients with hypertension, diabetes mellitus, osteoporosis, peptic ulcer, glaucoma or cataracts, or with a family history of diabetes or glaucoma, or with any other condition where glucocorticosteroids may have unwanted effects.

5.5 Flammable Contents

The contents of UCERIS rectal foam include n-butane, isobutane and propane as propellants which are flammable. Instruct the patient to avoid fire, flame, and smoking during and immediately following administration. Patients should temporarily discontinue use of UCERIS rectal foam before initiation of bowel preparation for colonoscopy and consult their healthcare provider before resuming therapy.

6 ADVERSE REACTIONS

Serious and important adverse reactions include:

- Hypercorticism and adrenal axis suppression *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Symptoms of steroid withdrawal in those patients transferring from systemic glucocorticosteroid therapy *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Increased susceptibility to infection *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Other glucocorticosteroid effects *[see Warnings and Precautions (5.4)]*

6.1 Clinical Trials Experience

Because clinical trials are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical trials of a drug cannot be directly compared with rates in the clinical trials of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

The data described below reflect exposure to UCERIS rectal foam in 332 patients with active mild to moderate distal ulcerative colitis extending up to 40 cm from the anal verge. The median duration of exposure was 42 days. This included 14 patients exposed for at least 6 months.

UCERIS rectal foam was studied primarily in 2 placebo-controlled, 6-week trials in patients with active disease (Study 1 and Study 2). In these trials, 268 patients received UCERIS rectal foam 2 mg twice a day for 2 weeks followed by 2 mg once a day for 4 weeks *[see Clinical Studies (14)]*.

The most common adverse reactions (≥ 2% of the UCERIS rectal foam or Placebo group and at higher frequency in the UCERIS rectal foam group) were decreased blood cortisol, adrenal insufficiency, and nausea (**Table 1**). Decreased blood cortisol was defined as a morning cortisol level of <5 mcg/dL. Adrenal insufficiency was defined as a cortisol level of <18 mcg/dL at 30 minutes post-challenge with adrenocorticotropic hormone (ACTH).

A total of 10% of UCERIS rectal foam-treated patients discontinued treatment due to an adverse reaction compared with 4% of placebo-treated patients.

Table 1: Summary of Adverse Reactions in 2 Placebo-Controlled Trials* (Studies 1 and 2)

Adverse Reaction	UCERIS Rectal Foam 2 mg/25 mL N=268 n (%)	Placebo N=278 n (%)
Decreased blood cortisol#	46 (17)	6 (2)
Adrenal insufficiency†	10 (4)	2 (1)
Nausea	6 (2)	2 (1)

*Experienced by ≥ 2% of the UCERIS rectal foam or Placebo group and at higher frequency in the UCERIS rectal foam group.

#Decreased blood cortisol was defined as a morning cortisol level of <5 mcg/dL.

†Adrenal insufficiency was defined as a cortisol level of <18 mcg/dL at 30 minutes post-challenge with ACTH.

Of the 46 UCERIS rectal foam treated patients with decreased blood cortisol (defined as a morning cortisol level of <5 mcg/dL) reported as an adverse event, none had adrenal insufficiency (defined as a cortisol level of <18 mcg/dL at 30 minutes post-challenge with ACTH) (see **Table 2**). All cases of adrenal insufficiency resolved.

Table 2 summarizes the percentages of patients reporting glucocorticoid related effects in the 2 placebo-controlled trials (Studies 1 and 2).

Table 2: Summary of Glucocorticoid Related Effects in Two Placebo-Controlled Trials (Studies 1 and 2)

Adverse Reaction	UCERIS Rectal Foam 2 mg/25 mL N=268 n (%)	Placebo N=278 n (%)
Overall	60 (22)	10 (4)
Blood cortisol decreased	46 (17)*	6 (2)
Adrenal insufficiency	10 (4)	2 (1)
Insomnia	1 (0.4)	1 (0.4)
Sleep disorder	1 (0.4)	0
Acne	1 (0.4)	0
Depression	1 (0.4)	1 (0.4)
Hyperglycemia	1 (0.4)	0

* Decreases in serum cortisol levels associated with budesonide treatment were seen at Weeks 1 and 2 (twice daily treatment) in the UCERIS rectal foam group, but gradually returned to baseline levels during the 4 weeks of once daily treatment.

No clinically significant differences were observed with respect to the overall percentages of patients with any glucocorticoid related effects between UCERIS rectal foam and placebo after 6 weeks of therapy.

For additional details on morning cortisol levels and the response to the ACTH stimulation test, *see Clinical Pharmacology (12.2).*

6.2 Post-Marketing Experience

In addition to adverse reactions reported from clinical trials for UCERIS rectal foam, the following adverse reactions have been identified during post-approval use of other oral and rectal formulations of budesonide. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Cardiac disorders: hypertension

Gastrointestinal disorders: pancreatitis

General disorders and administration site conditions: pyrexia, peripheral edema

Immune system disorders: anaphylactic reactions

Nervous system disorders: dizziness, benign intracranial hypertension

Psychiatric disorders: mood swings

Skin and subcutaneous tissue disorders: pruritus, maculopapular rash, allergic dermatitis

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 CYP3A4 Inhibitors

The active ingredient of UCERIS rectal foam, budesonide, is metabolized by CYP3A4. Inhibitors of CYP3A4 activity (such as ketoconazole, itraconazole, ritonavir, indinavir, saquinavir, erythromycin, cyclosporine and grapefruit juice) can increase systemic budesonide concentrations. Avoid concomitant use of CYP3A4 inhibitors with UCERIS rectal foam *[see Clinical Pharmacology (12.3)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Pregnancy Category C

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.

Clinical Considerations

Fetal/Neonatal Adverse Reactions

Hypoadrenalism may occur in neonates exposed to glucocorticosteroids in utero. Carefully observe these neonates for signs and symptoms of hypoadrenalism.

Animal Data

Budesonide is teratogenic and embryocidal in rabbits and rats. In subcutaneous embryofetal development studies, fetal loss, decreased pup weights, and skeletal abnormalities were observed at a subcutaneous dose of 25 mcg/kg in rabbits (approximately 0.12 times the recommended human intrarectal dose of 4 mg/day, based on the body surface area) and 500 mcg/kg in rats (approximately 1.2 times the recommended human intrarectal dose of 4 mg/day, based on the body surface area).

8.3 Nursing Mothers

Use of UCERIS rectal foam is likely to result in budesonide in human milk as budesonide delivered by inhalation from a dry powder inhaler is present in human milk at low concentrations. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for UCERIS rectal foam and any potential adverse effects on the breastfed child from UCERIS rectal foam or from the underlying maternal condition. Exercise caution when administering UCERIS rectal foam to a nursing woman.

8.4 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 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.

8.5 Geriatric Use

Clinical studies with UCERIS rectal foam did not include sufficient numbers of patients aged 65 and over to determine whether they respond differently than younger patients. Other reported clinical experience has not identified differences in responses between the elderly and younger patients. In general, dose selection for an elderly patient should be cautious, usually starting at the low end of the dosing range, reflecting the greater frequency of decreased hepatic, renal, or cardiac function, and of concomitant disease or other drug therapy.

8.6 Hepatic Impairment

No dosage adjustment is needed for patients with mild (Child-Pugh Class A) hepatic impairment. Patients with moderate to severe hepatic impairment (Child-Pugh Class B or C) should be monitored for increased signs and/or symptoms of hypercorticism. Discontinuing the use of UCERIS rectal foam should be considered in these patients if signs of hypercorticism are observed *[see Warnings and Precautions (5.1)* and *Clinical Pharmacology (12.3)]* .

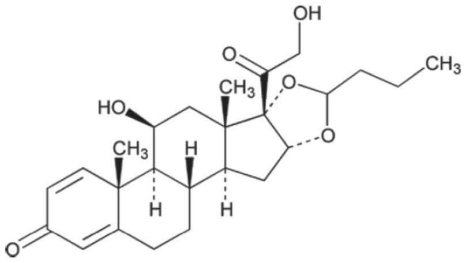
10 OVERDOSAGE

Acute overdosage with UCERIS rectal foam is unlikely. However, UCERIS rectal foam is absorbed systemically and chronic overdosage may result in signs/symptoms of hypercorticism *[see Warnings and Precautions (5.1)].*

11 DESCRIPTION

UCERIS rectal foam contains budesonide, a non-halogenated synthetic glucocorticoid, as the active ingredient. It is a mixture of the 2 epimers (22R and 22S) differing in the position of an acetal chain. Both epimers are active glucocorticoids applied in a mixture of approximately 1:1.

Budesonide is designated chemically as (RS)-11β, 16α, 17,21 tetrahydroxypregna-1, 4-diene-3,20-dione cyclic 16,17-acetal with butyraldehyde. The empirical formula of budesonide is $C_{25}H_{34}O_6$ and its molecular weight is 430.5. Its structural formula is:



UCERIS rectal foam contains 2 mg budesonide per metered dose.

Inactive ingredients: cetyl alcohol, citric acid monohydrate, edetate disodium, emulsifying wax, polyoxyl (10) stearyl ether, propylene glycol, and purified water.

Propellant: n-butane, isobutane, and propane.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Budesonide has glucocorticosteroid (GCS) activity.

12.2 Pharmacodynamics

Treatment with glucocorticosteroids, including UCERIS rectal foam, is associated with a suppression of endogenous cortisol concentrations and an impairment of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis function. These effects were measured by determination of plasma cortisol concentrations and responses to adrenocorticotropin challenge (i.e., ACTH stimulation test) in 2 placebo-controlled, 6-week trials in patients with active disease *[see Clinical Studies (14)]*. These trials enrolled subjects with post-ACTH stimulation cortisol levels of >18 mcg/dL at baseline. Subjects received UCERIS rectal foam 2 mg or a placebo twice daily for 2 weeks followed by once daily for 4 weeks. Normal morning serum cortisol levels >5 mcg/dL were maintained in 85% and 84% of UCERIS rectal foam treated subjects during Weeks 1 and 2 (twice daily treatment) and 93% and 94% during Weeks 4 and 6 (once daily treatment), respectively (see **Table 3**).

At baseline (predose), 84% of subjects in the UCERIS rectal foam group had a normal response to the ACTH challenge and at Week 6, 63% of subjects had a normal response to the ACTH challenge; in the placebo group, these values were 86% and 76%, respectively (see **Table 3**). ACTH stimulation test was not performed routinely during the twice daily treatment period (Weeks 1 and 2).

Table 3: Proportion of Subjects with Normal Endogenous Cortisol Levels (>5 mcg/dL) During the Study and Proportion of Subjects with Normal Response to ACTH Challenge

Cortisol Parameter	UCERIS Rectal Foam 2 mg/25 mL N=268 n (%)		Placebo N=278 n (%)	
Total cortisol >5 mcg/dL (lower limit of normal range)				
Baseline	259/268	(96.6)	275/278	(98.9)
Week 1	224/263	(85.2)	264/269	(98.1)
Week 2	216/257	(84.0)	263/266	(98.9)
Week 4	218/235	(92.8)	243/249	(97.6)
Week 6	211/224	(94.2)	234/241	(97.1)
Normal response to ACTH challenge[a]				
Baseline	222/266	(83.5)	238/278	(85.6)
Week 6[b]	148/236	(62.7)	180/237	(75.9)

[a]The normal response to ACTH challenge included 3 criteria, as defined in the cosyntropin label: 1) morning cortisol level >5 mcg/dL; 2) increase in cortisol level by ≥7 mcg/dL above the morning (pre-challenge) level following ACTH challenge; and cortisol level of >18 mcg/dL following ACTH challenge.

[b]Denominator includes 20 subjects in the UCERIS rectal foam arm and 2 subjects in the placebo arm who discontinued prior to Week 6 due to adverse events related to low cortisol or abnormal response to ACTH challenge.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption

Distal Ulcerative Colitis Patients

Based on population pharmacokinetic analysis from sparse PK samples from phase 3 studies, the estimated AUC_{0-12} following administration of UCERIS rectal foam 2 mg twice a day was 4.31 ng*hr/mL with a CV of 64% in the target patient population.

Distribution

The volume of distribution (V_{ss}) of budesonide varies between 2.2 and 3.9 L/kg in healthy subjects and in patients. Plasma protein binding is estimated to be 85 to 90% in the concentration range of 1 to 230 nmol/L, independent of gender. The erythrocyte/plasma partition ratio at clinically relevant concentrations is approximately 0.8.

Metabolism

Following absorption, budesonide is subject to first-pass metabolism. *In vitro* experiments in human liver microsomes demonstrate that budesonide is rapidly and extensively biotransformed, mainly by CYP3A4, to its 2 major metabolites, 6β-hydroxy budesonide and 16α-hydroxy prednisolone. The glucocorticoid activity of these metabolites is negligible (<1/100) in relation to that of the parent compound. *In vivo* investigations with intravenous doses in healthy subjects demonstrate that budesonide has a plasma clearance of 0.9-1.8 L/min. These plasma clearance values approach the estimated liver blood flow, suggesting that budesonide is a high hepatic clearance drug.

Excretion

Budesonide is excreted in urine and feces in the form of metabolites. After oral as well as intravenous administration of micronized [^{3}H]-budesonide, approximately 60% of the recovered radioactivity is found in urine. The major metabolites, including 6β-hydroxybudesonide and 16α-hydroxyprednisolone, are mainly renally excreted, intact or in conjugated forms. No unchanged budesonide is detected in urine.

Specific Populations

Hepatic Impairment

The effect of hepatic impairment on the pharmacokinetics of UCERIS rectal foam has not been studied. In a study in patients with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class A and Child-Pugh Class B) dosed with budesonide 4 mg oral capsules, systemic exposure was similar between patients with mild hepatic impairment (Child-Pugh Class A; n=4) and healthy subjects (n=8), and 3.5-fold higher in patients with moderate hepatic impairment (Child-Pugh Class B; n=4) than in healthy subjects. For the intravenous dose, no significant differences in CL or V_{ss} are observed. Patients with severe liver dysfunction (Child-Pugh Class C) were not studied *[see Use in Specific Populations (8.6)]*.

Renal Impairment

The pharmacokinetics of budesonide in patients with renal impairment has not been studied. Intact budesonide is not renally excreted, but metabolites are to a large extent, and might therefore reach higher levels in patients with impaired renal function. However, these metabolites have negligible corticosteroid activity as compared with budesonide.

Drug-Drug Interactions

Budesonide is metabolized via CYP3A4. Potent inhibitors of CYP3A4 can increase the plasma concentrations of budesonide. Co-administration of ketoconazole (inhibitor of CYP3A4) results in an 8-fold increase in AUC of oral budesonide, compared to budesonide alone. Grapefruit juice, an inhibitor of gut mucosal CYP3A, approximately doubles the systemic exposure of oral budesonide. Conversely, induction of CYP3A4 can result in the lowering of budesonide plasma concentrations. The effect of CYP3A4 inhibitors and inducers on the pharmacokinetics of UCERIS rectal foam have not been studied *[see Dosage and Administration (2)* and *Drug Interactions (7)]*. Oral contraceptives containing ethinyl estradiol, which are also metabolized by CYP3A4, do not affect the pharmacokinetics of oral budesonide. Budesonide does not affect the plasma concentrations of oral contraceptives (i.e., ethinyl estradiol).

In vitro interaction studies performed with budesonide showed that budesonide did not inhibit human cytochrome P450 isoenzymes CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2D6, or CYP2E1 at concentrations ranging from 0.11 to 1130 ng/mL. Isoenzyme CYP3A4 was inhibited at the highest concentration tested but the IC_{50} was >1130 ng/mL. UCERIS rectal foam is not expected to inhibit these enzymes in clinical use. No significant induction of CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 or CYP3A4/5 expression was observed in human hepatocytes *in vitro* at budesonide concentrations up to 9000 nM (3.88 mcg/mL).

In an *in vitro* study, budesonide was not a substrate of human transporters OATP1B3 and may be a weak substrate of OATP1B1. Budesonide at concentrations up to 300 nM (129 ng/mL) did not inhibit OATP1B1 or OATP1B3.

Budesonide was not a substrate of BCRP and was a weak substrate of P-glycoprotein. Budesonide was a weak inhibitor of P-glycoprotein (IC_{50} 9.78 µM or 4.21 mcg/mL) and BCRP (IC_{50} 43.1 µM or 18.6 mcg/mL). UCERIS rectal foam is not expected to inhibit these transporters in clinical use.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.1 Carcinogenesis, Mutagenesis, Impairment of Fertility

Carcinogenicity

Carcinogenicity studies with budesonide were conducted in rats and mice. In a 2-year study in Sprague-Dawley rats, budesonide caused a statistically significant increase in the incidence of gliomas in male rats at an oral dose of 50 mcg/kg (approximately 0.12 times the recommended intrarectal dose of 4 mg/day in humans, based on the body surface area). In addition, there were increased incidences of primary hepatocellular tumors in male rats at 25 mcg/kg (approximately 0.06 times the recommended intrarectal dose of 4 mg/day in humans, based on the body surface area) and above. No tumorigenicity was seen in female rats at oral doses up to 50 mcg/kg (approximately 0.12 times the recommended intrarectal dose of 4 mg/day in humans, based on the body surface area).

In an additional 2-year study in male Sprague-Dawley rats, budesonide caused no gliomas at an oral dose of 50 mcg/kg (approximately 0.12 times the recommended intrarectal dose of 4 mg/day in humans, based on the body surface area). However, it caused a statistically significant increase in the incidence of hepatocellular tumors at an oral dose of 50 mcg/kg (approximately 0.12 times the recommended intrarectal dose of 4 mg/day in humans, based on the body surface area). The concurrent reference glucocorticosteroids (prednisolone and triamcinolone acetonide) showed similar findings. In a 91-week study in mice, budesonide caused no treatment-related carcinogenicity at oral doses up to 200 mcg/kg (approximately 0.24 times the recommended intrarectal dose of 4 mg/day in humans, based on the body surface area).

Mutagenesis

Budesonide showed no evidence of mutagenic potential in the Ames test, the mouse lymphoma cell forward gene mutation (TK+/-) test, the human lymphocyte chromosome aberration test, the *Drosophila melanogaster* sex-linked recessive lethality test, the rat hepatocyte UDS test or the mouse micronucleus test.

Impairment of Fertility

In rats, budesonide had no effect on fertility at subcutaneous doses up to 80 mcg/kg (approximately 0.20 times recommended intrarectal dose of 4 mg/day in humans, based on the body surface area). However, it caused a decrease in prenatal viability and viability in pups at birth and during lactation, along with a decrease in maternal body-weight gain, at subcutaneous doses of 20 mcg/kg (approximately 0.05 times recommended intrarectal dose of 4 mg/day in humans, based on the body surface area) and above. No such effects were noted at 5 mcg/kg.

14 CLINICAL STUDIES

The safety and efficacy of UCERIS rectal foam were evaluated in 2 replicate, randomized, double-blind, placebo-controlled, multi-center trials (Studies 1 and 2).

Participants in the trials were adult patients with active mild-to-moderate distal ulcerative colitis with disease extending at least 5 cm but no further than 40 cm from the anal verge (confirmed by endoscopy). To be eligible, patients had to have a Modified Mayo Disease Activity Index (MMDAI) score between 5 and 10, inclusive, a rectal bleeding subscore of 2 or 3, and an endoscopy subscore of 2 or 3. The MMDAI score ranges from 0 to 12 and has 4 subscales that are each scored from 0 (normal) to 3 (most severe): stool frequency, rectal bleeding, findings on endoscopy, and physician global assessment. An endoscopy subscore of 2 is defined by marked erythema, lack of vascular pattern, friability, and erosions; an endoscopy subscore of 3 is defined by spontaneous bleeding and ulceration.

Oral and rectal corticosteroids, and rectal 5-aminosalicylic acid (5-ASA) products were prohibited during the course of the trials, but were allowed as rescue therapy. Oral 5-ASA products were allowed at doses ≤ 4.8 grams/day.

In total, 546 subjects were randomized in these trials: 267 subjects to UCERIS rectal foam and 279 subjects to placebo. In each trial (Study 1 and Study 2), patients received UCERIS rectal foam 2 mg or placebo twice daily for 2 weeks followed by once daily for 4 weeks.

The median age was 41 years and 42 years, 5% and 8% were ≥ 65 years of age, and 43% and 45% were male, in Studies 1 and 2, respectively. In each of these trials, 90% were Caucasian, 7-8% were African American, and 3% were Asian or Other.

The majority of patients had a baseline diagnosis of proctosigmoiditis (69% and 74%) in Studies 1 and 2, respectively. The remaining patients had a baseline diagnosis of proctitis. Concomitant oral 5-ASA use at baseline was 59% and 51% in Studies 1 and 2, respectively.

Baseline MMDAI total score was 7.8 and 7.9 in the UCERIS rectal foam group and placebo group, respectively, of Study 1; and 7.9 and 8.0 in the UCERIS rectal foam group and placebo group, respectively, of Study 2. The mean stool frequency subscore at baseline was 1.8 and 1.9 in the UCERIS rectal foam group and placebo group, respectively, of Study 1; and 1.7 and 1.8 in the UCERIS rectal foam group and placebo group, respectively, of Study 2.

In each trial (Study 1 and Study 2), the primary endpoint was the proportion of subjects who were in remission after 6 weeks of treatment. Remission was defined as a decrease or no change in the stool frequency subscore from baseline, a rectal bleeding subscore of 0, and an endoscopy score of 0 or 1. (An endoscopy subscore

of zero is defined by normal or inactive disease; an endoscopy subscore of 1 is defined by erythema and decreased vascular pattern.)

In each trial (Study 1 and Study 2), a higher proportion of patients in the UCERIS rectal foam group than in the placebo group were in remission at Week 6, and had a rectal bleeding subscore of 0 at Week 6 (**Table 4**).

Table 4: Efficacy Results: Studies 1 and 2

Efficacy Endpoint	Study 1			
	UCERIS Rectal Foam N=133	Placebo N=132	p-value[b]	Treatment Difference (95% CI)
Remission at Week 6[a]	38.3%	25.8%	0.032	12.6% (1.5%, 23.7%)
Rectal Bleeding subscore = 0 at Week 6	46.6%	28.0%	0.002	18.6% (7.2%, 30%)
	Study 2			
	UCERIS Rectal Foam N=134	Placebo N=147	p-value[b]	Treatment Difference (95% CI)
Remission at Week 6[a]	44.0%	22.4%	<0.001	21.6% (10.8%, 32.4%)
Rectal Bleeding subscore = 0 at Week 6	50.0%	28.6%	<0.001	21.4% (10.3%, 32.6%)

[a] Remission was defined as an endoscopy subscore of 0 or 1, a rectal bleeding subscore of 0, and a decrease or no change in stool frequency subscore from baseline.

[b] p-values obtained from the Cochran-Mantel-Haenszel (CMH) test.

CI: Confidence Interval

In Study 1, the percentage of patients with endoscopy subscore of 0 or 1 at Week 6 was 55.6% in the UCERIS rectal foam group versus 43.2% in the placebo group. In Study 2, the percentage of patients with endoscopy subscore of 0 or 1 at Week 6 was 56.0% in the UCERIS rectal foam group versus 36.7% in the placebo group (an endoscopy subscore of 0 is defined by normal or inactive disease; an endoscopy subscore of 1 is defined by erythema and decreased vascular pattern).

In patients that met the primary endpoint of remission in Study 1, the mean (SD) decrease in stool frequency subscore was 1.2 (0.9) in the UCERIS rectal foam group and 1.2 (0.8) in the placebo group. In patients that met the primary endpoint of remission in Study 2, the mean (SD) decrease in stool frequency subscore was 1.3 (0.8) in the UCERIS rectal foam group and 1.1 (0.9) in the placebo group.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

UCERIS rectal foam is supplied as a kit containing 2 aerosol canisters with 28 PVC applicators coated with paraffin lubricant for administration of the foam (NDC 65649-651-03). Each canister (NDC 65649-651-02) is labeled with a net weight of 33.4 g and contains 14 metered doses.

Storage

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F); excursions permitted to 15° to 30°C (59° to 86°F) [see USP Controlled Room Temperature].

Handling

UCERIS rectal foam contains a flammable propellant. Do not have the canister burned after use and do not spray contents directly towards flames.

- Do not expose to heat or store at temperatures above 120°F (49°C).
- Flammable. Avoid fire, flame, or smoking during and immediately following administration.
- Contents under pressure. Do not puncture or incinerate.

DO NOT REFRIGERATE.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient to read the FDA-approved patient labeling (Patient Information and Instructions for Use).

Administration

Advise patients:

- UCERIS rectal foam is only to be applied rectally. It is not for oral use.
- Before using UCERIS rectal foam, use the bathroom to empty your bowels.
- Each applicator is coated with a lubricant. If additional lubrication is needed, petrolatum or petroleum jelly can also be used.
- Warm the canister in the hands while shaking it vigorously for 10 to 15 seconds prior to use.
- UCERIS rectal foam can be used in a standing, lying or sitting position (e.g., while using the toilet).
- Apply UCERIS rectal foam in the morning and the evening for the first 2 weeks of treatment; then once daily in the evening for the next 4 weeks. When applied in the evening, use immediately prior to bedtime. Try not to empty your bowels again until the next morning.
- Avoid consumption of grapefruit or grapefruit juice during treatment with UCERIS rectal foam.
- Avoid fire, flame, and smoking during and immediately following administration since UCERIS rectal foam is flammable.

Hypercorticism and Adrenal Suppression

Advise patients that UCERIS rectal foam may cause hypercorticism and adrenal suppression and that they should taper slowly from systemic corticosteroids if transferring to UCERIS rectal foam *[see Warnings and Precautions (5.1), (5.2)]*. Advise patients that replacement of systemic glucocorticosteroids with UCERIS rectal foam may unmask allergies (e.g., rhinitis and eczema), which were previously controlled by the systemic drug.

Increased Risk of Infection

Advise patients to avoid exposure to people with chicken pox or measles and if exposed, consult a physician. Also, inform patients that they are at increased risk of developing a variety of infections, including worsening of existing tuberculosis, fungal, bacterial, viral, or parasitic infections, or ocular herpes simplex and to contact their physician if they develop any symptoms of infection *[see Warnings and Precautions (5.3)]*.

Manufactured for:
Salix Pharmaceuticals, a division of
Valeant Pharmaceuticals North America LLC
Bridgewater, NJ 08807 USA

Product marketed and distributed under license from Dr. Falk Pharma.

Uceris is a trademark of Valeant Pharmaceuticals International, Inc. or its affiliates.

© Valeant Pharmaceuticals North America LLC

9499001

Revised: 9/2016

Patient Information
UCERIS® (u SAIR us)
(budesonide)
rectal foam

What is UCERIS rectal foam?

UCERIS rectal foam is a prescription corticosteroid medicine used to help get mild to moderate active ulcerative colitis that extends from the rectum to the sigmoid colon under control (induce remission).

It is not known if UCERIS rectal foam is safe and effective in children.

Who should not use UCERIS rectal foam?

Do not use UCERIS rectal foam if you are allergic to budesonide or any of the ingredients in UCERIS rectal foam. See the end of this leaflet for a complete list of ingredients in UCERIS rectal foam.

What should I tell my healthcare provider before using UCERIS rectal foam?

Before you use UCERIS rectal foam, tell your healthcare provider if you:

- have liver problems.
- are planning to have surgery.
- have chicken pox or measles or have recently been near anyone with chicken pox or measles.
- have an infection.
- have or had a family history of diabetes, cataracts or glaucoma.
- have or had tuberculosis.
- have high blood pressure (hypertension).
- have decreased bone mineral density (osteoporosis).
- have stomach ulcers.
- have any other medical condition.
- are pregnant or plan to become pregnant. It is not known if UCERIS rectal foam will harm your unborn baby.
- are breastfeeding or plan to breastfeed. UCERIS rectal foam can pass into your breast milk and may harm your baby. You and your healthcare provider should decide if you will use UCERIS rectal foam or breastfeed. You should not do both.

Tell your healthcare provider about all the medicines you take, including prescription and over-the-counter medicines, vitamins, and herbal supplements. UCERIS rectal foam and other medicines may affect each other causing side effects. Especially tell your healthcare provider if you take another medicine that contains corticosteroids for other conditions, such as allergies or asthma.

Know the medicines you take. Keep a list of them to show your healthcare provider and pharmacist when you get a new medicine.

How should I use UCERIS rectal foam?

See the "Instructions for Use" at the end of this Patient Information for detailed information about the right way to use UCERIS rectal foam.

- Use UCERIS rectal foam exactly as your healthcare provider tells you to use it.
- **UCERIS rectal foam should only be used rectally (through the anus).** Do not take UCERIS rectal foam by mouth.
- Warm the UCERIS rectal foam canister by holding it in your hands while shaking it for 10 to 15 seconds.
- UCERIS rectal foam is used twice a day for the first 2 weeks of treatment (in the morning and in the evening). After 2 weeks, use UCERIS 1 time a day in the evening, before bedtime for 4 weeks.
- If you use too much UCERIS rectal foam, call your healthcare provider right away.
- You should stop using UCERIS rectal foam before preparing for a colonoscopy. Call your healthcare provider before restarting UCERIS rectal foam after your colonoscopy.

What should I avoid while using UCERIS rectal foam?

- Do not eat grapefruit or drink grapefruit juice while using UCERIS rectal foam. Eating grapefruit or drinking grapefruit juice can increase the level of UCERIS rectal foam in your blood.
- UCERIS rectal foam is flammable. Avoid fire, flame and smoking during and right after using UCERIS rectal foam.

What are the possible side effects of UCERIS rectal foam?

UCERIS rectal foam may cause serious side effects, including:

- **Effects of having too much corticosteroid medicine in your blood (hypercorticism).** Long-time use of UCERIS rectal foam can cause you to have too much glucocorticosteroid medicine in your blood. Tell your healthcare provider if you have any of the following signs and symptoms of hypercorticism:
  - acne
  - bruise easily
  - rounding of your face (moon face)
  - ankle swelling
  - thicker or more hair on your body and face
  - a fatty pad or hump between your shoulders (buffalo hump)
  - pink or purple stretch marks on the skin of your abdomen, thighs, breasts and arms
- **Adrenal suppression.** When UCERIS rectal foam is used for a long period of time (chronic use), the adrenal glands may not make enough steroid hormones (adrenal suppression). Tell your healthcare provider if you are under stress or have any symptoms of adrenal suppression during treatment with UCERIS rectal foam including:
  - tiredness
  - weakness
  - nausea
  - vomiting
  - low blood pressure
- **Immune system effects and a higher chance of infections.** UCERIS rectal foam may weaken your immune system. Taking medicines that weaken your immune system makes you more likely to get infections. Avoid contact with people who have contagious diseases such as chicken pox or measles while using UCERIS rectal foam.

  Tell your healthcare provider about any signs or symptoms of infection during treatment with UCERIS rectal foam, including:
  - fever
  - aches
  - pain
  - chills
  - feeling tired
  - nausea or vomiting
- **Worsening of allergies.** If you take certain other corticosteroid medicines to treat allergies, switching to UCERIS rectal foam may cause your allergies to come back. These allergies may include eczema (a skin disease) or inflammation inside your nose (rhinitis). Tell your healthcare provider if any of your allergies become worse while using UCERIS rectal foam.

The most common side effects of UCERIS rectal foam include:

- decreased blood cortisol levels
- adrenal insufficiency
- nausea

Tell your healthcare provider if you have any side effect that bothers you or that does not go away.

These are not all the possible side effects of UCERIS rectal foam. For more information, ask your healthcare provider or pharmacist.

Call your doctor for medical advice about side effects. You may also report side effects to FDA at 1-800-FDA-1088.

How should I store UCERIS rectal foam?

- Store UCERIS rectal foam at room temperature, between 68° to 77°F (20° to 25°C).
- Do not store the UCERIS rectal foam container near heat or store at temperatures above 120°F (49°C).
- Do not puncture or burn the UCERIS rectal foam canister.
- Do not refrigerate.

Keep UCERIS rectal foam and all medicines out of the reach of children.

General Information about UCERIS rectal foam

Medicines are sometimes prescribed for purposes other than those listed in a Patient Information leaflet. Do not use UCERIS rectal foam for a condition for which it was not prescribed. Do not give UCERIS rectal foam to other people, even if they have the same symptoms you have. It may harm them.

This Patient Information leaflet summarizes the most important information about UCERIS rectal foam. If you would like more information, talk with your healthcare provider. You may ask your healthcare provider or pharmacist for information about UCERIS rectal foam that is written for health professionals.

For more information, go to **www.UCERIS.com.**

What are the ingredients in UCERIS rectal foam?

Active ingredients: budesonide

Inactive ingredients: cetyl alcohol, citric acid monohydrate, edetate disodium, emulsifying wax, polyoxyl (10) stearyl ether, propylene glycol, and purified water

Propellant: n-butane, isobutane, and propane

This Patient Information has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured for:
Salix Pharmaceuticals, a division of
Valeant Pharmaceuticals North America LLC
Bridgewater, NJ 08807 USA

Product marketed and distributed under license from Dr. Falk Pharma.

Uceris is a trademark of Valeant Pharmaceuticals International, Inc. or its affiliates.

© Valeant Pharmaceuticals North America LLC

9499001

Revised: 09/2016

Instructions for Use
UCERIS® (u SAIR us)
(budesonide)
rectal foam

Read the Patient Information and Instructions for Use that comes with UCERIS® rectal foam before you start using it. Talk to your healthcare provider if you have any questions.

Before using UCERIS rectal foam, you should use the bathroom to empty your bowels.

You may use UCERIS rectal foam while in a standing position, in a lying position, or in a sitting position (for example, while using the toilet).

Applicators should be used only 1 time. You should use a new applicator for each dose.

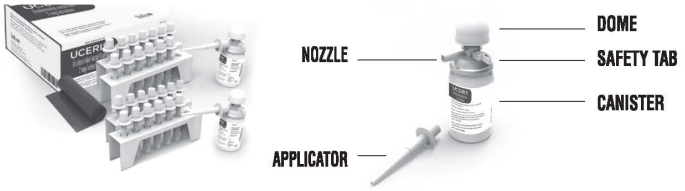


Figure A

Each kit contains (**See Figure A**):

- Complete Prescribing Information
- Patient Information and Instructions for Use
- 2 canisters containing 14 doses each
- 4 trays of single-use applicators (7 applicators per tray)
- Applicator disposal bags for use after each dose

Preparing to use UCERIS rectal foam



Figure B

Step 1: Twist Safety Tab to Remove

Before the first use, remove the safety tab from under the pump dome **(See Figure B).**

⚠ **The canister cannot be used if safety tab is not removed.**



Figure C

Step 2: Attach the Applicator

The applicators are in a special tray. Hold the tray firmly and pull to remove 1 applicator.

Push the applicator firmly onto the nozzle of the canister **(See Figure C).**

Each applicator is coated with a lubricant. If needed, you can apply an additional lubricant, such as Vaseline® (petrolatum, petroleum jelly).

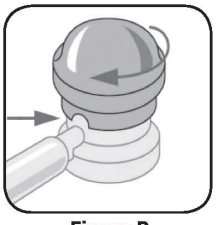


Figure D

Step 3: Align Notch to Nozzle

To unlock the canister, twist the dome on the top of the canister until the semicircular notch underneath the dome is in line with the nozzle **(See Figure D).**



Figure E

Step 4: Warm and Shake Canister

Warm the canister by holding it in your hands while shaking it vigorously for 10 to 15 seconds **(See Figure E).**



Figure F

Step 5: Turn the Canister Upside Down

Place your forefinger on the top of pump dome and then turn the canister upside down **(See Figure F).**

⚠ **The canister will only work properly when held with the pump dome pointing down.**



Figure G

Step 6: Insert the Applicator into Rectum

Insert the applicator into your rectum as far as it is comfortable.

The easiest way to use UCERIS rectal foam is to keep one foot on the floor and raise the other foot onto a firm surface such as a chair or stool **(See Figure G).**

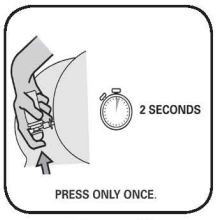


Figure H

Step 7: Give a Dose of UCERIS Rectal Foam

To give a dose of UCERIS rectal foam, use your forefinger to fully push down the pump dome one time and hold it for about 2 seconds in that position **(See Figure H).**

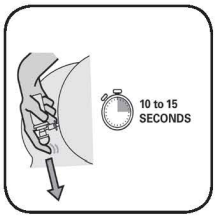


Figure I

Step 8: Release and Hold

Release finger pressure on the pump dome and hold the applicator in place for 10 to 15 seconds **(See Figure I).**



Figure J

Step 9: Remove the Applicator (See Figure J)

The foam will still expand a little and may drop out of the applicator or anus.

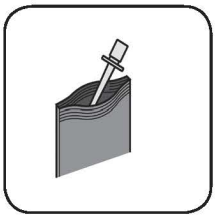


Figure K

Step 10: Remove Applicator from Canister

Remove the applicator from the canister and place the used applicator in the plastic bag provided. **(See Figure K).** Throw the plastic bag away in your household trash.

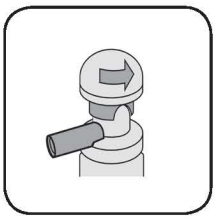


Figure L

Step 11: Twist Notch on Dome Away from Nozzle

To prevent loss of UCERIS rectal foam from the canister between uses, turn the pump dome around so that the semicircular notch faces the opposite direction to the nozzle **(See Figure L).**

⚠ **Wash your hands with soap and water. Try not to empty your bowels until the next morning.**

This Instructions for Use has been approved by the U.S. Food and Drug Administration.

Manufactured for:

Salix Pharmaceuticals, a division of Valeant Pharmaceuticals North America LLC, Bridgewater, NJ 08807 USA

Product marketed and distributed under license from Dr. Falk Pharma.

Uceris is a trademark of Valeant Pharmaceuticals International, Inc. or its affiliates.

© Valeant Pharmaceuticals North America LLC

9499001 70012075

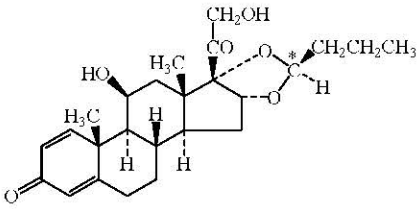
Revised: 09/2016

1.7　同種同効品一覧表

AJG511 及び同種同効薬として、ブデソニド製剤、ステロイド注腸剤、メサラジン注腸剤の効能・効果、用法・用量、使用上の注意を同種同効品一覧表に示した。

表 1.7-1　AJG511
表 1.7-2 「パルミコート吸入液 0.25 mg」、「同 0.5 mg」
表 1.7-3 「パルミコート 100 μg タービュヘイラー112 吸入」、「同 200 μg タービュヘイラー56 吸入」、「同 200 μg タービュヘイラー112 吸入」
表 1.7-4 「ステロネマ注腸 3 mg」、「同 1.5 mg」
表 1.7-5 「プレドネマ注腸 20 mg」
表 1.7-6 「ペンタサ注腸 1 g」
表 1.7-7 「ゼンタコートカプセル 3 mg」

表 1.7-1　AJG511

AJG511	
一般的名称	ブデソニド（Budesonide）（JAN）
販売名	レクタブル®2 mg 注腸フォーム 14 回
会社名	EA ファーマ株式会社
承認年月日	
再評価年月日 再審査年月日	
規制区分	処方箋医薬品
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。
剤型・含量	剤型：注腸フォーム剤 含量：1 プッシュ中　ブデソニド 2 mg
効能・効果	潰瘍性大腸炎（重症を除く） ＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞ 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。（【薬物動態】の項参照」）
用法・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。 ＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞ 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。（【臨床成績】の項参照）
禁忌	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

AJG511	
使用上の注意	【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 感染症の患者［症状が増悪するおそれがある。］ 2. 重要な基本的注意 (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。 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。 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。 a. 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。 b. 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。 c. 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。 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。 (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。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。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。

AJG511	
	3. 相互作用 本剤は、主として薬物代謝酵素 CYP3A4 で代謝される。 併用注意（併用に注意すること） 表 1-1 参照 4. 副作用 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。 その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 表 1-2 参照 5. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、患者の状態を観察しながら慎重に投与すること。 6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、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。］ (2) 授乳中の婦人への投与を避け、やむを得ず投与する場合には授乳を中止させること。［乳汁中へ移行するとの報告がある。］ 7. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 8. 過量投与 本剤の過量投与に関する報告はない。しかし、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ので、このような場合には患者の症状を観察しながら適切な処置を行うこと。 9. 適用上の注意 本剤には、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。
添付文書の作成年月日	

表 1-1 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名	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	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。