目　次

2.4　非臨床試験の概括評価 3
2.4.1　非臨床試験計画概略 3
2.4.2　薬理試験 4
2.4.3　薬物動態試験 7
2.4.4　毒性試験 9
2.4.5　総括及び結論 13

略号一覧

略号	内容
$AUC_{0\text{-}24h}$	0 時間から 24 時間までの血中（血漿中）濃度－時間曲線下面積（area under the concentration-time curve from zero to 24 hours）
Cl^-	塩素イオン（chloride ion）
CL	全身クリアランス（clearance）
C_{max}	最高血中（血漿中、血清中）薬物濃度（maximum concentration）
CYP, Cyp	チトクローム P450（cytochrome P450）
類縁物質e※	[redacted]
ED_{30}	30%有効用量（effective dose 30%）
ED_{50}	50%有効用量（effective dose 50%）
hERG	ヒト ether-a-go-go 関連遺伝子（human ether-a-go-go related gene）
IC_{50}	50%阻害濃度（50% inhibition concentration）
K^+	カリウムイオン（potassium ion）
LD_{50}	半数致死量（lethal dose 50）
LC/MS/MS	液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー（liquid chromatography with tandem mass spectrometry）
MPO	ミエロペルオキシダーゼ（myeloperoxidase）
Na^+	ナトリウムイオン（sodium ion）
S9	ホモジネートの 9000g 上清
SD	Sprague Dawley
$t_{1/2\beta}$	β 相の血中（血漿中）濃度消失半減期（elimination half-life at β phase）
TK	トキシコキネティクス（toxicokinetics）
t_{max}	最高血中（血漿中）濃度到達時間（time of maximum concentration）
TNBS	2,4,6-トリニトロベンゼンスルホン酸（2, 4, 6-trinitrobenzenesulfonic acid）
V_β	β 相における分布容積（volume of distribution at β phase）

※新薬承認情報提供時に置き換え

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

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。局所への投与により、投与局所で高い効果を示すが、バイオアベイラビリティが低いことから、他のステロイド製剤に比し、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、経口製剤がクローン病に対し、注腸製剤が活動期の潰瘍性大腸炎に対し承認され使用されているが、本邦ではこれらの治療薬は未承認である。

今回、ブデソニドの注腸フォーム剤の開発にあたり、hERG チャネルに対するブデソニドの作用を検討した。また、非臨床安全性を評価するため、ブデソニドのブデソニド注腸フォーム剤の単回投与毒性試験、反復投与毒性試験及び局所刺激性試験を実施した。ブデソニドの分解産物[redacted]（類縁物質e※）については、単回投与毒性試験及び遺伝毒性試験を実施した。また、ブデソニド注腸フォーム剤の劣化品について局所刺激性試験を実施した。臨床適用である直腸内投与による薬物動態については、イヌを用いた反復投与毒性試験により検討した。その他の薬理、薬物動態、毒性の評価については、公表された文献を引用してまとめた。

※新薬承認情報提供時に置き換え

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

2.4.2.1.1 *In vitro* における作用

グルココルチコイド耐性を含むグルココルチコイド療法に対する個人の反応性は、グルココルチコイド受容体密度及び受容体結合親和性に依存している可能性があり、グルココルチコイド受容体結合親和性は臨床使用に当たって特に重要である。グルココルチコイドは受容体結合親和性によって分類することができ、局所での抗炎症活性は、グルココルチコイド受容体結合親和性と相関することが示されている。ヒトのグルココルチコイド受容体結合親和性を比較した試験において、ブデソニドはデキサメタゾンよりも約 9 倍高いグルココルチコイド受容体結合親和性を有することが報告されている。また、本剤はブデソニドの 22R 体と 22S 体のエピマーの約 1:1 の混合物であるが、ラット耳介浮腫形成抑制試験及びヒトにおける皮膚ブランチング試験において、22R-ブデソニドは 22S-ブデソニドより約 2 倍高い活性を示すことが報告されている。

単層培養したヒト結腸上皮細胞 T84 株にエンドトキシンで活性化したヒト末梢血単球を添加して作製した *in vitro* 炎症モデルにおいて、ブデソニドは 10^{-9}～10^{-7}M の濃度において濃度依存的に炎症上皮細胞の異常、すなわち上昇した短絡電流を減少させ、経上皮電気抵抗の低下を正常化し、*in vitro* での炎症モデルにおいて抗炎症作用を示した。

2.4.2.1.2 *In vivo* における作用

2.4.2.1.2.1 抗炎症作用

各種炎症動物モデルに対するコルチコステロイドの局所投与及び全身投与（皮下投与）における抗炎症作用を比較した試験において、ブデソニドの抗炎症作用は、フルオシノロンアセトニドと比較して弱かったが、ベタメタゾン吉草酸エステル、ヒドロコルチゾン酢酸エステル及びヒドロコルチゾン酪酸エステルよりも強い抗炎症作用を示した。また、マウスの接触性皮膚炎における皮下投与後の胸腺萎縮作用（全身性作用）の ED_{30} 値とマウス耳介の浮腫形成抑制作用（抗炎症作用）の ED_{50} 値との比は、ブデソニドでは他のコルチコステロイドと比較して約 8 倍より高く、全身性作用と抗炎症作用が最も乖離していた。

局所投与したブデソニドの治療係数［局所の抗炎症作用（ラット耳介の浮腫形成抑制）/全身性作用（胸腺萎縮）の比と定義したもの］は、プレドナシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノロンアセトニド及びフルニソリドの治療係数と比較して 11～20 倍高かった。

別の試験によると、ブデソニドをラット耳介に局所投与したときの浮腫形成抑制作用（抗炎症作用）の ED_{50} 値は約 100 ng/cm^2 であったが、同じ投与経路による胸腺萎縮作用（全身性作用）の ED_{50} 値は約 100 μg/cm^2 であった。これは、ブデソニドの治療用量と有害作用を発現する用量の間に約 1000 倍の開きがあることを示している。

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

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

2.4.2.1.2.2　実験的腸炎に対する作用

酢酸により誘発したラット大腸炎モデルにおいて、ブデソニド 5 mL（10^{-5} M）を 1 日 2 回、3 日間結腸内投与、又は 0.75 mg/kg を 1 日 1 回 3 日間皮下投与した結果、ブデソニドの結腸内投与（10^{-5} M：全量が吸収されたとして 0.17 mg/kg に相当）及び皮下投与によって、大腸炎の特徴である結腸のミエロペルオキシダーゼ（MPO）活性の上昇、血漿滲出及び病理組織学的変化の統計学的に有意な抑制が認められた。

オキサゾロンにより誘発したラット大腸炎モデルにおいて、ブデソニド 0.029 mg/kg 及び 0.129 mg/kg を直腸内投与した結果、0.129 mg/kg の投与により大腸炎により増大した吸収透過性の抑制傾向がみられ、0.029 又は 0.129 mg/kg の用量で大腸組織及び大腸管腔内の血漿滲出反応に対して統計学的に有意な抑制作用を示し、0.129 mg/kg の用量で大腸炎により増大した大腸の局所血流量を統計学的に有意に抑制した。

2, 4, 6-トリニトロベンゼンスルホン酸（TNBS）により誘発したゴールデンハムスター回腸炎モデルにおいて、ブデソニドの回腸放出制御製剤及びブデソニド原薬の経口投与による抗炎症作用を MPO 活性を指標として比較検討した結果、回腸の炎症はブデソニド原薬と比較して放出制御製剤の経口投与により効果的に軽減した。このことから、炎症部位における有効成分の放出がブデソニドの抗炎症作用に大きな影響を及ぼすと考えられ、局所における直接的作用がブデソニドの抗炎症作用に関与していることが示唆された。

2.4.2.2　副次的薬理試験

A/J マウスにベンゾ[a]ピレンを 1 週間経口投与し、ブデソニド 1.5 mg/kg を、ベンゾ[a]ピレン投与 1 週間後から試験終了時（16 週間後）まで、ベンゾ[a]ピレン投与 1 週間後から 5 週間後まで及びベンゾ[a]ピレン投与 5 週間後から試験終了時（16 週間後）まで混餌投与した結果、肺腫瘍形成抑制率は、それぞれ 84%、35%及び 67%であった。また、同様の試験系を用いて、ブデソニドの 10 及び 25 μg/kg の用量を週 3 回、1 回 20 秒間の吸入曝露を行った結果、10 及び 25 μg/kg での腫瘍形成抑制率は、それぞれ 34%及び 60%であった。

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

2.4.2.3　安全性薬理試験

ブデソニドの一般薬理試験結果から安全性薬理作用を評価した。また、hERG チャネル試験を実施した。*In vivo* 試験ではブデソニドは静脈内投与した。

呼吸系及び末梢神経系に及ぼす影響、血液系への作用、並びにステロイドホルモン様作用は認められなかった。

心血管系に及ぼす影響の評価では、ブデソニドは hERG カリウム電流を濃度依存的に阻害し、IC_{50} 値は 106 μM であった。一方、陽性対照としたシサプリドでは 0.1 μM の濃度において hERG カリウム電流を 84%阻害した。

中枢神経系に及ぼす影響の評価では、マウスの最大電撃痙攣に対して痙攣の増強が認められたのみであった。

自律神経系及び平滑筋に及ぼす影響の評価では、ウサギ摘出回腸で軽度の弛緩が、モルモット摘出回腸で抗アセチルコリン及び抗ヒスタミン作用が軽度に認められた。ラット摘出子宮では非妊娠子宮で自発運動の停止が、妊娠子宮では軽度の弛緩がそれぞれ認められた。ラットの生体位子宮に対しては収縮力の抑制が認められた。ラットの胃液分泌に対しては胃液 pH の上昇及び総酸度の減少が認められた。

腎機能に対する作用の評価では、ラットにおいて尿量、Na^+、K^+及び Cl^-の排泄量の増加が認められた。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 分析法

イヌのトキシコキネティクス（TK）試験における血漿中のブデソニドは、固相抽出後ダンシルヒドラジンにより誘導体化又は溶媒で抽出したのち、バリデートされた液体クロマトグラフィー／タンデムマススペクトロメトリー（LC/MS/MS）法により定量した。

2.4.3.2 吸収

雄マウスに放射性同位元素（^{3}H）標識体である^{3}H-ブデソニド（50 μg/kg）を単回静脈内投与したときの、血液中ブデソニドのβ相における分布容積（V_{β}）は 20.3 L/kg、全身クリアランス（CL）は 9.04 L/hr/kg、β相の消失半減期（$t_{1/2\beta}$）は 1.55 時間であった。雄ラットに^{3}H-ブデソニド（1.5 mg/kg）を静脈内投与したときの血漿中ブデソニドの分布容積は 7.9 L/kg、CL は 1.5 L/hr/kg、平均の消失半減期は 3.4 時間であり、経口投与時のバイオアベイラビリティは 15.6%であった。雌イヌに^{3}H-ブデソニド（10 及び 100 μg/kg）を静脈内投与したときの血漿中ブデソニドの両投与量におけるV_{β}は 2.5～7.7 L/kg、CL は 1.0～2.5 L/hr/kg であった。経口投与したときの血漿中ブデソニドはいずれの投与量においても投与後 1 時間以内に最高濃度（C_{max}）に達し、バイオアベイラビリティは両投与量を通じて 9.2～18.8%であった。これらの結果から、検討したいずれの動物においてもブデソニドの分布容積は大きく、消失は速やかであることが示された。また、経口投与時のバイオアベイラビリティは低いことが示された。ブデソニドの^{3}H-エピマーA を雌イヌに静脈内投与したときの血漿中薬物動態パラメータはいずれも^{3}H-ブデソニドを静脈内投与した場合と近似しており、エピマー間に顕著な差異はみられなかった。

TK 試験で雌雄イヌにブデソニド注腸フォーム剤（0.6 mg 又は 2 mg）を 1 日 2 回、6 週間直腸内投与したところ、投与 1 日目の血漿中C_{max}は、いずれの投与量においても 2 ng/mL 未満と低値であった。全ての投与群において、初回及び 2 回目投与後の最高濃度到達時間（t_{max}）の中央値はいずれも 1～2.5 時間であり、吸収は速やかであった。0 時間から 24 時間後までの血漿中濃度－時間曲線下面積（$AUC_{0\text{-}24h}$）の平均値は 1 日目と 42 日目で近似していたことから、反復直腸内投与による蓄積性は見られなかった。雌雄イヌにブデソニド注腸フォーム剤（0.2 mg、0.6 mg 及び 2 mg）をそれぞれ 1 日 2 回、39 週間直腸内投与したところ、投与 1 日目のC_{max}は、いずれの投与量においても 3 ng/mL 未満であり、投与 269 日目の血漿中濃度は、ほとんどが定量下限未満又は非常に低い値であった。初回及び 2 回目投与後のt_{max}（中央値）は約 1 時間であり、吸収は速やかであった。

2.4.3.3 分布

マウスに^{3}H-ブデソニド（雄では 1.94 及び 2.58~2.71 mg/kg、雌では 1.64~2.11 mg/kg）を単回静脈内投与したところ、放射能は速やかに組織へ分布し、投与後 1 分以内に血液中濃度は多くの組織中濃度に比べて低値となった。全身オートラジオグラムでは、肝臓、腎臓、肺及びリンパ組織へ高濃度に分布した。また、放射能の胎盤通過及び脳への移行が認められた。^{3}H-ブデソニド（74 μg/kg）を単回及び反復皮下投与したところ、いずれの投与においても投与後 4 時間で高濃度に分

布した組織は、肝臓、胆汁、軟骨、骨髄、腎臓、甲状腺、精巣上体及び肺であった。単回投与後の組織中放射能濃度は総じて反復投与により増加した。

ラットに ^{3}H-ブデソニド（0.1 mg/kg）を単回皮下投与したときの投与後 24 時間における組織中放射能は、皮膚、白色脂肪、副腎、大腸及び小腸に高く分布し、その濃度は血清中放射能濃度の 20.4～77.0 倍であった。また、放射能の乳汁への移行が認められた。ラットに ^{3}H-ブデソニド（0.1 mg/kg）を 1 日 1 回、7 日間又は 21 日間反復皮下投与したときの組織中放射能濃度は、副腎、皮膚、小腸及び大腸を除いて、単回投与に比べて 2.0～13.7 倍高かった。白色脂肪と小脳では放射能の蓄積傾向が認められたが、その他の組織中濃度は 7 回投与後までにほぼ平衡に達した。

ラット、イヌ及びヒトにおけるブデソニドの血漿たん白結合率は約 90%と報告されている。

2.4.3.4　代謝

マウス、ラット及びヒト肝ホモジネートの 9000g 上清（S9）を用いた *in vitro* 試験において、ブデソニドは速やかに代謝された。主代謝物は 6β-ヒドロキシブデソニド及び 16α-ヒドロキシプレドニゾロンと同定された。ブデソニドは 22R エピマーと 22S エピマーの約 1:1 の混合物であり、22R-ブデソニドの主代謝物は 6β-ヒドロキシブデソニド及び 16α-ヒドロキシプレドニゾロン、22S-ブデソニドの主代謝物は、6β-ヒドロキシブデソニド及び 23-ヒドロキシブデソニドと推定された。ブデソニドの主代謝酵素はチトクローム P450（CYP）3A と同定された。

2.4.3.5　排泄

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

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

ブデソニドをマウス、ラット又はイヌに経口、静脈内、腹腔内又は皮下に単回投与したとき、すべての動物種で体重減少、削痩及び自発運動低下が、マウス又はラットで呼吸困難及び間代性痙攣が認められた。LD_{50}は投与経路により異なるが、種差又は性差は認められなかった。経口投与と比較して静脈内、腹腔内及び皮下投与では低用量で死亡が認められた。LD_{50}は皮下投与では53.6～173 mg/kg、静脈内投与では98.9～320 mg/kg、腹腔内投与では138～300 mg/kgの範囲であった。これに対して、経口投与後では3200 mg/kg超（ラット）、4750 mg/kg（雌マウス）及び10000 mg/kg超（雄マウス）であった。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

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

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

2.4.4.3 遺伝毒性試験

ブデソニドは細菌を用いた復帰突然変異試験で代謝活性化の存在下及び非存在下において遺伝子突然変異誘発性を示さなかった。また、マウス小核試験で染色体異常を誘発しなかった。

2.4.4.4 がん原性試験

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

2.4.4.5 生殖発生毒性試験

ブデソニドの生殖発生毒性は、皮下投与によるラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験が報告されている。これらの報告から、ブデソニドの無影響量は、ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、F_0動物、F_1胎児とも4 μg/kg/day、

ラットの胚・胎児発生に関する試験では、F_0 母動物、F_1 胎児とも 4 μg/kg/day、ウサギの胚・胎児発生に関する試験では、F_0 母動物、F_1 胎児とも 5 μg/kg/day 未満、ラットの出生前及び出生後の発生並びに母動物の機能に関する試験では、F_0 母動物で 0.8 μg/kg/day、F_1 次世代動物で 4 μg/kg/day であった。ブデソニドは他のコルチコステロイドと同様に、催奇形性及び胚・胎児への影響を示した。

2.4.4.6　局所刺激性試験

ブデソニドの局所刺激性は、イヌの直腸内投与による 2 週間反復投与毒性試験、並びにラット及びイヌの 13 週間経皮投与試験、ウサギの皮膚一次刺激性試験により検討された。ラット及びイヌの 13 週間経皮投与試験では、いずれの動物種においても、塗布部皮膚の発毛抑制あるいは菲薄化などコルチコステロイド投与時に一般的にみられる変化が認められた。ウサギの皮膚一次刺激性試験では、ブデソニドクリーム塗布の少数例にごく軽度の皮膚障害がみられた。一方、イヌにおけるブデソニド注腸フォーム剤の直腸内投与による反復投与毒性試験では、肛門部の外観観察、結腸及び直腸の肉眼的検査及び病理組織学的検査において、投与に関連する変化は認められなかった。

2.4.4.7　その他の毒性試験

2.4.4.7.1　眼粘膜刺激性、光毒性及び光アレルギー性、皮膚感作性並びに抗原性

ブデソニドの眼粘膜刺激性、光毒性及び光アレルギー性、皮膚感作性並びに抗原性について報告されている。眼粘膜刺激性試験においては、軟膏、クリームいずれも大量点眼群（100 mg/eye）の結膜に軽度の発赤、腫脹、分泌物が一過性にみられたのみであった。ブデソニド軟膏及びクリームの両製剤とも、光毒性及び光アレルギー性、皮膚感作性並びに抗原性を示さなかった。

2.4.4.7.2　不純物の安全性評価

ブデソニドの主要な分解産物である類縁物質e※について、単回投与毒性及び遺伝毒性を評価した。マウスの静脈内投与時の LD_{50} は雄で 157 mg/kg、雌で 150 mg/kg であった。また、細菌を用いた復帰突然変異試験では代謝活性化の存在下及び非存在下において遺伝子突然変異誘発性を示さなかった。

局所刺激性の評価では、イヌにブデソニド注腸フォーム剤の劣化品を直腸内に 4 週間反復投与した。その結果、肛門部の外観観察、結腸及び直腸の肉眼的検査及び病理組織学的検査において、投与に関連する変化は認められなかった。

2.4.4.7.3　新添加物の安全性評価

本剤に配合される添加剤のうち、[redacted]、[redacted]及び[redacted]は「直腸、膣、尿道に適用する外用剤（以下、直腸膣尿道適用）」における日本での使用前例がないため、新規添加剤に該当する。

※新薬承認情報提供時に置き換え

(1) 実施した安全性試験

新規添加剤の安全性を評価する一環としてイヌを用いた6週及び39週間の反復投与毒性試験を実施した。当該試験の対照群にはブデソニド注腸フォーム剤からブデソニドを除いたものを投与しており、[redacted]、[redacted]、[redacted]の含量はブデソニド注腸フォーム剤とほぼ同等である。その結果、一般状態、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図、臨床病理検査（血液学的、凝固系、生化学及び尿検査）、剖検及び病理学的検査において何ら影響は認められなかった。また、肛門部の外観観察、結腸及び直腸の肉眼的検査及び病理組織学的検査においても影響は認められず、局所刺激作用もなかった。

(2) [redacted]の安全性

[redacted]は[redacted]である。国内では[redacted]及び[redacted]は日本薬局方に、[redacted]は医薬品添加物規格に収載されている。各成分は使用前例範囲内であることが確認されていることから、安全性に問題はないと判断した。

(3) [redacted]の安全性

[redacted]は、[redacted]の[redacted]であり、日米両国で医薬品添加剤として使用されている[redacted]の1種と考えられる。[redacted]の直腸膣尿道適用における日本での使用前例はないが、[redacted]での使用前例範囲内であり、更に、先に示したイヌを用いた臨床適用経路である直腸内反復投与毒性試験で変化がみられなかったことから、安全性に問題はないと判断した。

(4) [redacted]の安全性

先に示したイヌを用いた臨床適用経路である直腸内反復投与毒性試験では何らの変化もみられず、局所刺激性も有さないことが明らかとなったことから、[redacted]の直腸内投与による安全性に関する懸念は少ないと考えている。

上記以外に、[redacted]並びに[redacted]に含まれる主たる物質A※、物質B※及び物質C※についての毒性試験に関する情報をまとめた。

臨床適用経路である直腸内投与での毒性情報は見出せなかったが、[redacted]試験において、急性症状として心臓への影響あるいはCNS抑制を初めとする中枢症状が主として認められた。また、比較的低濃度域での亜急性毒性試験においては、[redacted]においても毒性症状は認められなかった。その他、遺伝毒性については[redacted]も陰性であり、局所刺激性はウサギの眼又は皮膚に対する刺激性が認められるが、強いものではなかった。

ラット及びウサギにおける[redacted]及び[redacted]をもとに、[redacted]の[redacted]試験における曝露量を算出し、ブデソニド注腸フォーム剤の1日最大使用量における直腸投与時のイヌ及びヒト曝露量と比較した結果、急性毒性がみられたときの曝露量とブデソニド注腸フォーム剤投与時の曝露量には大きな乖離があり、明らかな毒性のない亜急性毒性試験の曝露量とは安全域が確保された。生殖発生毒性に関しても、一般毒性同様、十分な安全域が確保された。

※新薬承認情報提供時に置き換え

[redacted]や[redacted]は[redacted]により[redacted]から吸収され、[redacted]は[redacted]の[redacted]と血液中の濃度差（圧力差）が駆動力となる受動拡散で体内に吸収される。消化管においても[redacted]が吸収され、この吸収も[redacted]における[redacted]と同様に[redacted]により吸収されると考えられる。これらのことから[redacted]の成分も[redacted]及び大腸から[redacted]により受動拡散で体内に吸収されると推測できる。[redacted]及び消化管における[redacted]吸収の効率に差がないと仮定すると、[redacted]により体内に吸収される量（曝露量）は[redacted]と投与部位の表面積に依存する。ヒトの[redacted]の表面積は[redacted]、大腸の表面積は 2 m^2 と報告されており、大腸の表面積は[redacted]の約[redacted]であることから、[redacted]の成分の体内への吸収は、[redacted]による曝露に比較し直腸内投与時で非常に低いことが推察される。

以上のことから、[redacted]の直腸膣尿道適用における日本での使用前例はないものの、安全性情報及び投与部位（[redacted]、直腸）の物理的な吸収の乖離により[redacted]成分の安全性評価は十分なされていると考える。イヌでの直腸内反復投与毒性試験及び複数の文献情報からブデソニド注腸フォーム剤直腸内投与時の一般毒性及び生殖発生毒性における安全域が確保されていること、変異原性を有さないこと、並びに局所刺激性も大きな問題とはならないと考えられることから、[redacted]のヒトでの安全性上の懸念は低いと考えられた。

2.4.5　総括及び結論

ブデソニドはグルココルチコイド受容体に対して非常に高い親和性を有し、各種炎症動物モデルにおいて、他のコルチコステロイドと比較して強い抗炎症作用を示す。コルチコステロイドの局所投与での抗炎症作用はグルココルチコイド受容体結合親和性と比例しており、ブデソニドの局所投与での高い有効性はその高い受容体結合親和性によるものである。局所投与での抗炎症作用と全身性作用の比（治療係数）は比較した他のコルチコステロイドよりも 11～20 倍上回っており、ブデソニドの局所投与により、グルココルチコイドで問題となる全身性の副作用の軽減が期待できる。ブデソニドの好ましい治療係数は、グルココルチコイド受容体に対する高い親和性及び全身吸収後の肝臓における効率的な代謝不活化によるものと考えられる。種々の実験的大腸炎動物モデルにおいて、ブデソニドは直腸内投与により、炎症性の病理組織学的変化、MPO 活性の上昇、血漿滲出などを抑制し、大腸炎の症状を改善させた。安全性薬理試験では、ブデソニドには臨床上問題となるような顕著な作用は認められなかった。

ブデソニドの体内動態は、検討したいずれの動物においても分布容積は大きく、消失は速やかであった。また、経口投与時のバイオアベイラビリティは低いことが示された。イヌにブデソニド注腸フォーム剤を直腸内投与したところ、投与 1 日目の C_{max} は低値であり、吸収は速やかであった。ラット、イヌ及びヒトにおける血漿たん白結合率は約 90%と報告されている。ブデソニドは CYP3A4 により代謝され、主に 16α-ヒドロキシプレドニゾロンと 6β-ヒドロキシブデソニドの 2 種の代謝物を生成することが明らかとなった。ブデソニドの主な排泄経路は、胆汁を介した糞中であると考えられた。

ブデソニドの毒性は、ラットでの高用量の反復皮下投与により薬理作用に起因した免疫抑制（全身循環血液中及び組織中のリンパ球の減少）、副腎重量の減少などの変化がみられた。イヌにブデソニド注腸フォーム剤を直腸内に長期反復投与したところ薬理作用に起因した変化はみられたが、4 mg/day（臨床適用量）まで良好な忍容性を示し、局所刺激性は認められず、直腸内投与による新たな毒性の発現はないと考えられた。遺伝毒性は認められなかった。がん原性試験において雄ラットで肝臓腫瘍の発生率の上昇がみられたが、他のグルココルチコイドにおいても共通に観察されるものであった。生殖発生毒性では他のコルチコステロイドの場合と同様に、催奇形性及び胚・胎児への影響を示した。