目　次

2.6.6　毒性試験の概要文 3
2.6.6.1　まとめ 3
2.6.6.2　単回投与毒性試験 8
2.6.6.3　反復投与毒性試験 9
2.6.6.4　遺伝毒性試験 13
2.6.6.5　がん原性試験 13
2.6.6.6　生殖発生毒性試験 15
2.6.6.7　局所刺激性試験 16
2.6.6.8　その他の毒性試験 19
2.6.6.9　考察及び結論 28
2.6.6.10　図表 29
2.6.6.11　参考文献 30

略号一覧

略号	内容
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
C_{max}	最高血漿中薬物濃度（maximum drug concentration）
CMC-Na	カルボキシメチルセルロースナトリウム（sodium carboxymethyl cellulose）
類縁物質e※	[redacted]
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice）
GOT	グルタミン酸オキサロ酢酸トランスアミナーゼ(glutamic oxaloacetic transaminase)
GPT	グルタミン酸ピルビン酸トランスアミナーゼ（glutamic pyruvate transaminase）
LD_{50}	半数致死量（lethal dose 50）
NaCl	塩化ナトリウム（sodium chloride）
NF	米国国民医薬品集（The National Formulary）
NMRI	Naval Medical Research Institute
NZW	ニュージーランドホワイト種（New Zealand white）
PCA	受身皮膚アナフィラキシー（passive cutaneous anaphylaxis）
SD	Sprague Dawley
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（maximum drug concentration time）
Tween 80	polysorbate 80

※新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

ブデソニドは、合成グルココルチコイドであり、現在は吸入製剤として承認されている。今回、ブデソニドの注腸製剤を開発するにあたり、非臨床安全性を評価するため、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。また、ブデソニドの分解産物である類縁物質e※については、単回投与毒性試験、遺伝毒性試験及び局所刺激性試験を実施した。すべての毒性試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を遵守して実施した。

ブデソニド及び分解産物についての毒性評価の概要を表 2.6.6.1-1 に示す。

表 2.6.6.1-1 毒性試験一覧

試験の種類及び期間	投与経路	動物種／試験系	被験物質
単回投与毒性試験	静脈内	マウス	ブデソニド
反復投与毒性試験			
6 週間	直腸内	イヌ	ブデソニド注腸フォーム剤
39 週間	直腸内	イヌ	ブデソニド注腸フォーム剤
局所刺激性試験			
2 週間	直腸内	イヌ	ブデソニド注腸フォーム剤
その他の毒性試験			
単回投与毒性試験	静脈内	マウス	類縁物質e※
遺伝毒性試験	*in vitro*	ネズミチフス菌	類縁物質e※
局所刺激性試験、4 週間	直腸内	イヌ	ブデソニド注腸フォーム剤劣化品

上述以外の試験については、公知論文を引用して評価した。

2.6.6.1.1 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。各動物種の LD_{50} を表 2.6.6.1-2 に示す。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。

表 2.6.6.1-2 マウス、ラット及びイヌにおける LD_{50}（mg/kg）

動物種 / 投与経路	マウス（ICR）	ラット（SD）	イヌ（ビーグル）
経口	雄：>10000、雌：4750	雄、雌：>3200	－
静脈内	雄：131、雌：124 雌+雄：320（NMRI）	雄：98.9、雌：105	－
腹腔内	雄：179、雌：300	雄：284、雌：138	－
皮下	雄：53.6、雌：57.7	雄：58.4、雌：94.1	雄又は雌：173

（ ）：系統を示す、－：該当なし

2.6.6.1.2 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

※新薬承認情報提供時に置き換え

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、ほとんどの作用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。

2.6.6.1.3　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。

2.6.6.1.4　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。

2.6.6.1.5　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。

2.6.6.1.6　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。

2.6.6.1.7　その他の毒性試験

（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）　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。

ブデソニド注腸フォーム剤中に存在が認められたその他 5 つの不純物について、Derek Nexus®（Lhasa 社、知識ベース）及び CASE Ultra®（MultiCASE 社、統計ベース）により（Q）SAR 法を用いた変異原性の予測を行い、ICH M7「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」ガイドラインに従いクラス分類した。その結果、4 つの不純物（類縁物質 b※　　、類縁物質c※、類縁物質d※及び　　類縁物質f※　　）のクラス分類は 5、残り 1 つの不純物（類縁物質 a※　　）のクラス分類は 2 とした。

（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。

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]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。

※新薬承認情報提供時に置き換え

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。

[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。

※新薬承認情報提供時に置き換え

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。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

2.6.6.2.1　マウス単回投与毒性試験

〔概要表番号：2.6.7.5、第 4 部資料番号：4.2.3.1-1〕

4 週齢の NMRI マウス（各群雌雄各 5 匹）に媒体（0.75% CMC-Na、0.04% Tween 80 及び 0.07%NaCl 水溶液）、31.6、68.1、147、316 及び 681 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、14 日間観察した。その結果、68.1 mg/kg 投与群の雌及び 147 mg/kg 投与群の雌雄で体重減少が観察された。また、316 mg/kg 投与群の雌雄で運動性の減少、運動失調、呼吸困難、雌で体重減少がみられ、雌雄各 2 例が投与後 15～30 分に死亡した。681 mg/kg 投与群では投与後 0.5 分以内に雌雄全例が死亡した。無影響量は雄で 68.1 mg/kg、雌で 31.6 mg/kg、LD_{50} は 320 mg/kg であった。

2.6.6.2.2　マウス、ラット及びイヌを用いた単回投与毒性評価

マウス及びラットを用いて経口、静脈内、腹腔内及び皮下単回投与により、またイヌを用いて皮下単回投与により評価されている[1)]。

マウスの LD_{50} は、皮下投与での 53.6 mg/kg から経口投与での 10000 mg/kg 以上までの範囲であった。同様に、ラットの LD_{50} は皮下投与での 58.4 mg/kg から経口投与での 3200 mg/kg 以上までの範囲であった。イヌ皮下投与では、LD_{50} は 173 mg/kg であった。

体重減少が、すべての投与経路のマウス及びラットで認められた。これらの試験（腹腔内、皮下及び経口投与の場合）では、削痩が投与後 4 日目頃より認められ、死亡動物の多くは投与後 2 週目で死亡がみられた。生存マウス及びラットのほとんどは 21 日間の観察期間中に症状は回復し、体重は回復傾向であった。マウス及びラットで、致死量のブデソニドの静脈内投与では自発運動抑制及び間代性痙攣が認められ、死亡例の多くは投与 24 時間以内に死に至った。ブデソニドのマウス及びラットへの腹腔内投与では、自発運動抑制の他に一過性のライジング反応が認められた。

肉眼的あるいは病理組織学的検査では、マウス及びラットで胸腺及び脾臓のリンパ濾胞の消失あるいは萎縮が認められた。マウスについて、死亡又は計画剖検動物の肉眼的及び病理組織学的検査で以下のような所見が認められた。すなわち、胃の粘膜出血あるいは結節形成、腹膜炎、胸膜炎、頸部、背部などの皮下の膿瘍あるいは灰白色結節、筋組織の壊死、心臓、肝臓及び腎臓の灰白色結節又は灰白色巣、さらに脾臓の髄外造血の亢進がみられた。ラットでは、副腎皮質の萎縮、腺胃の潰瘍、潰瘍に伴った腹腔内諸臓器の癒着、腹膜炎、腎盂腎炎、肝臓の壊死巣などが認められた。腹腔内及び皮下投与では、投与部位に被験物質と思われる白色物質が認められた。

イヌでは、皮下投与後に投与部位の硬結及び膨隆がみられた。全例で体重の減少が認められるとともに、ほぼすべてのイヌでは観察期間後半に削痩が認められ、回復期間中の回復は認められなかった。死亡動物では死亡日の 1～2 日前に自発運動の低下が認められた。器官重量測定では、全動物で肝臓及び腎臓重量の増加がみられた。肉眼的あるいは病理組織学的検査では、脾臓及び胸腺の萎縮と胸腺の浮腫を示す所見がみられた。さらに肝細胞の腫大、肥大及び副腎の束状帯細胞の空胞化を示す所見もみられた。肺の出血あるいは水腫、消化管の潰瘍及び出血は、半数例以上の動物でみられた。投与部位では被験物質と思われる白色物質、膿瘍、浮腫及び細菌のコロニー形成が認められた。

表 2.6.6.2-1　マウス、ラット及びイヌ単回投与毒性試験のまとめ

動物種／系統 （動物数／群）	投与 経路	投与量 (mg/kg)	性	LD_{50} (mg/kg) （95%信頼限界）	最小致死量 (mg/kg)	100%致死量 (mg/kg)
マウス／Jcl: ICR 雌雄各 10 匹	経口	100～10000	雄	>10000[b]	320	－
			雌	4750 （2320～21600）	1000	－
	静脈内	32～320	雄	131 （116～147）	130	240
			雌	124 （102～150）	56	240
	腹腔内	10～1000	雄	179 （117～247）	100	1000
			雌	300*	320	1000
	皮下	18～320	雄	53.6 （41.6～68.8）	32	180
			雌	57.7 （43.4～75.8）	32	320
ラット／Jcl: SD 雌雄各 10 匹	経口	32～3200	雄	>3200[a]	－	－
			雌	>3200[b]	－	－
	静脈内	10～320	雄	98.9 （85.2～115）	56	180
			雌	105 （95.0～117）	100	180
	腹腔内	10～1800	雄	284 （172～441）	100	1800
		10～1000	雌	138*	100	320
	皮下	10～320	雄	58.4 （39.2～81.7）	32	100
			雌	94.1 （68.7～128）	56	320
イヌ／ビーグル 雄 1 匹、雌 2 匹	皮下	100～1000	雄又は雌	173*	100	320

LD_{50}：半数致死量［LD_{50}は Probit 法又は Behrens-Kärber 法（*）により算出した］
－：該当値なし
a：この投与量で死亡例なし
b：この投与量で 10 例中 2 例が死亡した。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

2.6.6.3.1　ラット 26 週間反復皮下投与試験

雌雄 Wistar ラット（4～5 週齢）を用いた 26 週間反復皮下投与試験が 2 試験実施されている。試験 1 では 1 群雌雄各 10 匹のラットに媒体（0.7%CMC、0.04%Tween 80 及び 0.75%NaCl 水溶液）又はブデソニド（0.01、0.1 及び 5 μg/kg/day）を投与した。試験 2 では 1 群雌雄各 15 匹のラットに媒体又はブデソニド（5、20 及び 80 μg/kg/day）を投与した[2)]。

80 μg/kg/day 投与群の一部の動物で投与部位の腫脹が認められた。体重増加量は 20 及び 80 μg/kg/day 投与群の雌雄で対照群に比べて小さかった。摂餌量は 20 及び 80 μg/kg/day 投与群の雄においてわずかに減少した。

血液学的検査では、5 μg/kg/day 投与群の雄と 20 及び 80 μg/kg/day 投与群の雌雄でヘモグロビン量の上昇が認められ、20 及び 80 μg/kg/day 投与群の雌雄でヘマトクリット値及び赤血球数の増加が認められ、20 μg/kg/day 投与群の雌及び 80 μg/kg/day 投与群の雌雄でリンパ球数の著しい減少が認められた。血液凝固系検査では、5、20 及び 80 μg/kg/day 投与群の雌でプロトロンビン時間のわずかな延長が認められた。血液生化学的検査では、薬物投与によると思われる影響は認められなかった。尿検査では、尿量の減少が 80 μg/kg/day 投与群の雌雄で認められ、80 μg/kg/day 投与群の雄の一部で尿中ヘモグロビンが認められた。

器官重量の測定では、80 μg/kg/day 投与群の雄及び 20 及び 80 μg/kg/day 投与群の雌で副腎の絶対重量の有意な減少がみられた。副腎の相対重量への影響も認められたが、絶対重量に比べて軽度であった。80 μg/kg/day 投与群の雌雄で脾臓の絶対重量の減少がみられた。脾臓の相対重量への影響は認められなかった。肉眼的検査では、投与による影響は認められなかった。病理組織学的検査では、80 μg/kg/day 投与群の雌で肝臓の汎小葉性の微細な空胞変性及び胸腺の小リンパ球の減少、20 及び 80 μg/kg/day 投与群の雌雄で頸部リンパ節の小リンパ球の減少及び乳腺の腺房過形成及び過分泌、20 及び 80 μg/kg/day 投与群の雌で腸間膜リンパ節の小リンパ球の減少及び子宮の内腔拡張が認められた。

成長の抑制（体重増加量及び摂餌量の減少）、免疫抑制（全身循環血液中及び組織中のリンパ球の減少）、水分平衡への影響（尿量の減少）はグルココルチコイドの作用としてよく知られている。また、肝臓の微細な汎小葉性空胞変性は肝臓の代謝系に対するグルココルチコイドの作用、乳腺の腺房過形成及び過分泌並びに子宮の内腔拡張はステロイドの作用、副腎重量の減少はグルココルチコイドの作用と考えられた。

以上のように、本試験の主に高用量域で認められた影響はブデソニドの薬理作用の過剰発現によると考えられた。本試験におけるブデソニドの無毒性量は 5 μg/kg/day、無影響量は 0.1 μg/kg/day であると考えられた。

2.6.6.3.2　イヌ 6 週間反復直腸内投与試験

〔概要表番号：2.6.7.7.1、第 4 部資料番号：4.2.3.2-1〕

1 群雌雄各 4 匹のビーグル犬（約 7 ヵ月齢）に、ブデソニド注腸フォーム剤を 1 日 2 回（約 6 時間間隔）、42 日間反復直腸内投与（25 mL/回）した。投与量は 4 mg/day（高用量）及び 1.2 mg/day（低用量）を設定した。また、ブデソニドを含まないプラセボ注腸フォーム剤を同様に投与する対照群を設けた。

検査項目は、生死の確認、一般状態観察、糞便観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査、コルチゾール測定、血漿中薬物濃度、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。

全例について死亡は認められなかった。一般状態、糞便状態、体重、眼科学的検査、心電図検査及び血液凝固系検査では、投与の影響はみられなかった。

摂餌量は、1.2 mg/day 投与群の雄では軽度の減少、雌では軽度の増加を示したが、4 mg/day 投与群の雌雄で有意に増加した。

血液学的検査では、1.2 及び 4 mg/day 投与群の雌雄で網状赤血球数、リンパ球数及び好酸球数が減少した。尿検査では、4 mg/day 投与群の雌雄で尿量の増加及び比重の低下が認められ、雌で

は有意な変化であった。また、1.2 及び 4 mg/day 投与群の雌雄で血清中コルチゾールの経時的な減少傾向がみられた。

剖検では、4 mg/day 投与群の雄及び 1.2 mg/day 投与群の雌で副腎の小型化、4 mg/day 投与群の雌雄で胸腺の小型化が認められた。

器官重量では、1.2 及び 4 mg/day 投与群の雌雄で副腎の絶対重量及び相対重量の有意な減少、肝臓の絶対重量及び相対重量の増加、並びに胸腺の絶対重量及び相対重量の減少がみられた。

病理組織学的検査では、ブデソニド投与に関連した影響が、1.2 及び 4 mg/day 投与群の雌雄の副腎、肝臓及びリンパ系組織、並びに 1.2 及び 4 mg/day 投与群の雌及び 4 mg 投与群の雄の皮膚及び骨で認められた。副腎皮質の萎縮は 1.2 及び 4 mg/day 投与群の全動物でみられ、汎小葉性の肝細胞肥大は 1.2 及び 4 mg/day 投与群の多くの動物でみられた。リンパ球減少は、各リンパ節、脾臓及び胸腺を含むリンパ系全体を通して認められた。骨髄では、全系統の骨髄細胞の絶対数の減少及びこれに伴った脂肪細胞の増加により、細胞成分の低下がみられた。また、毛幹あるいは毛嚢の数及びサイズの減少により、皮膚の脱毛及び貧毛がみられた。

トキシコキネティクス試験では、投与 1 日目において、血漿中ブデソニド濃度は投与量の増加に従って増加（C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の上昇）したが、投与 42 日目において、雄の増加は少なくなり、雌では増加が認められなくなった。吸収はすばやく、t_{max} は各投与日の 1 回目及び 2 回目の投与の投与後 1 から 2.5 時間であった。また、2 回目の投与後の曝露量に相当する $AUC_{6\text{-}24h}$ は 1 回目の投与後の曝露量に相当する $AUC_{0\text{-}6h}$ に比較して大きく、1 回目の投与が 2 回目の投与後の曝露量に影響していることを示していた。翌日の曝露量への影響はほとんどなかった。

以上のように、本試験で認められたほとんどの影響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。すなわち、本試験で認められたほとんどの作用はブデソニドの薬理作用に関連するものであり、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。本試験の無影響量は 1.2 mg/day 未満と判断した。

2.6.6.3.3　イヌ 39 週間反復直腸内投与試験

〔概要表番号：2.6.7.7.2、第 4 部資料番号：4.2.3.2-2〕

1 群雌雄各 4 匹のビーグル犬（約 6.5～7.5 ヵ月齢）に、ブデソニド注腸フォーム剤を 1 日 2 回（約 6 時間間隔）、39 週間反復直腸内投与（25 mL/回）した。投与量は 6 週間反復投与毒性試験（2.6.6.3.2 項参照）の試験成績及び投与の長期化を考慮して、4 mg/day（高用量）、1.2 mg/day（中用量）及び 0.4 mg/day（低用量）を設定した。また、ブデソニドを含まないプラセボ注腸フォーム剤を同様に投与する対照群を設けた。

検査項目は、生死の確認、一般状態観察、糞便観察、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査、尿検査、コルチゾール測定、血漿中薬物濃度、器官重量、剖検及び病理組織学的検査とした。

投与 204 日目において 0.4 mg/day 投与群の雄及び 4 mg/day 投与群の雌各 1 例について、顕著な体重減少及び雄では包皮の潰瘍形成及び炎症、並びに雌では重度の全身性の毛包虫症が認められたため、切迫安楽殺を実施した。1.2 mg/day の雌雄各 1 例の生存例でも全身性の毛包虫症がみられた。切迫安楽殺はブデソニドの投与に直接的な関連はないと考えられたが、非回復性の包皮感

染及び毛包虫症は長期もしくは高用量のコルチコステロイド投与に伴う免疫抑制に続発したものと考えられた。その他に死亡例は認められなかった。

一般状態、糞便状態、体重、眼科学的検査、心電図検査、血液学的検査、血液凝固系検査、血液生化学的検査及び尿検査では、投与の影響はみられなかった。

摂餌量では、群間で差が認められたが、体重測定結果とは一致せず、被験物質投与に関連した変化ではない可能性が高いと考えられた。

血清中コルチゾール濃度は雌雄で変動があったが、コルチコステロイド投与による予想された典型的な反応を示した。

剖検では、4 mg/day 投与群の雌で副腎の小型化が認められた。副腎の軽度から中程度の小型化は病理組織学的検査における副腎皮質の萎縮と関連すると考えられた。剖検における副腎の小型化は 4 mg/day 投与群の雌のみの変化であったが、病理組織学的検査における副腎皮質の萎縮はすべての被験物質投与群の雌雄に認められた。

器官重量では、すべての被験物質投与群の雌雄で副腎重量の減少及び 4 mg/day 投与群の雌雄で脾臓重量の減少が認められた。また、0.4 及び 1.2 mg/day 投与群の雌雄で軽度の脾臓重量の減少が認められたが、群間で程度の差は認められなかった。副腎重量の減少は病理組織学的検査における軽微から重度の副腎皮質の萎縮と関連し、脾臓重量の減少は病理組織学的検査における軽微から軽度の汎発性のリンパ球の減少に関連すると考えられた。

病理組織学的検査では、副腎、肝臓、皮膚及びリンパ系組織（脾臓、リンパ節、胸腺及び骨髄）に所見が認められた。これらはコルチコステロイドの薬理作用と一致する。すべての被験物質投与群の雌雄で肝臓の細胞質内グリコーゲンの増加の発現率もしくは程度の上昇がみられた。0.4、1.2 及び 4.0 mg/day 投与群の雄及び 1.2 及び 4.0 mg/day 投与群の雌で皮膚の萎縮が認められた。4 mg/day 投与群の雌雄でリンパ系組織（リンパ節、脾臓及び胸腺）において汎発性のリンパ球の減少が認められた。

トキシコキネティクス試験では、投与 269 日目の平均 C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は投与 1 日目に比べ 11%未満の値を示した。投与 269 日目の血漿中ブデソニド濃度の多くは定量下限未満あるいは非常に低い値であった。C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ は両採血日での雌雄とも投与量の増加に伴って増加した。投与 1 日目の C_{max} の上昇は用量相関性よりわずかに低かったが、$AUC_{0\text{-}24h}$ の上昇はほぼ用量相関性を示した。吸収はすばやく、t_{max} の中央値は 1 及び 2 回目の投与の投与後 1 時間であった。投与 1 日目では、0.4 mg/day 投与群で性差は少ないか明らかではなかったが、1.2 及び 4 mg/day 投与群で C_{max} 及び $AUC_{0\text{-}24h}$ の値は一貫して雌で高かった。

以上のように、本試験で認められたほとんどの影響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。すなわち、本試験で認められたほとんどの作用はブデソニドの薬理作用に関連するものであり、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。本試験の無影響量は 0.4 mg/day 未満と判断した。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

ブデソニドの遺伝毒性試験として、細菌を用いた復帰突然変異試験及びマウス小核試験を実施した。

2.6.6.4.1 細菌を用いた復帰突然変異試験

ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、TA1538、TA100 及び TA98 株並びに大腸菌 WP2*uvrA* 株を指示菌とし、ラット肝由来代謝活性化系（S9 mix）の存在下及び非存在下でプレインキュベーション法により、ブデソニドの 0.5、1、5、10、50、100、500、1000 及び 5000 μg/plate の濃度で検討した[3)]。

本試験の条件下において、ブデソニドはネズミチフス菌及び大腸菌に対して遺伝子突然変異誘発性を示さなかった。

2.6.6.4.2 マウス小核試験

1 群雄 5 匹の Jcl:ICR 系雄マウス（7 週齢）にブデソニドの 0（対照）、33、100 及び 320 mg/kg/day の用量を 24 時間間隔で 2 回腹腔内投与（10 mL/kg）したときの染色体異常誘発性の有無を評価した[3)]。

本試験の条件下において、ブデソニドはマウスの小核試験において染色体異常誘発性を示さなかった。

2.6.6.5 がん原性試験

マウス及びラットを用いたブデソニドのがん原性試験を実施した。

2.6.6.5.1 マウス 91 週間飲水投与がん原性試験

CD-1 マウスに飲水に添加したブデソニドを 10、50 及び 200 μg/kg/day の用量で 91 週間経口投与した[4)]。

雄において生存率の低下が用量依存的に認められた。その他の評価項目については群間で差が認められなかった。病理組織学的検査では、ブデソニド投与と関連のない様々な偶発的な変化が認められた。がん原性は認められなかった。

2.6.6.5.2 ラット 104 週間飲水投与がん原性試験（本試験）

Entocort®の米国申請において、ブデソニドのがん原性試験が 3 試験（本試験 1 試験及び追加試験 2 試験）報告されている[4)]。

本試験では、SD ラットに飲水に添加したブデソニドを 10、25 及び 50 μg/kg/day の用量で 104 週間経口投与した。

高用量群の雄で脳の神経膠腫の発生率の上昇が認められた。また、中及び高用量群の雄で原発性の肝臓腫瘍の発生率の上昇がみられた（表 2.6.6.5-1）。

表 2.6.6.5-1　ブデソニドのがん原性試験（本試験）でみられた腫瘍

被験物質、投与量	0（対照）		ブデソニド（μg/kg/day）					
			10		25		50	
性	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
動物数	100	100	50	50	50	50	50	50
神経膠腫（脳）	2	1	0	0	3	0	8	0
肝細胞腺腫	4	8	3	2	9	4	8	6

この結果を精査するため、飲水に添加したブデソニドを 50 μg/kg/day の用量で 104 週間経口投与したがん原性試験が 2 試験追加で実施された。脳の神経膠腫の精査では雄の Fischer ラットが使用された。Fischer ラットは SD ラットと比較して神経膠腫の発生率が低く、神経膠腫の発生率の変動も小さい[5)]。肝細胞腺腫の精査では雄の SD ラット（2.6.6.5.3 項参照）が使用された。両試験では比較対照グルココルチコイドとして、プレドニゾロン（400 μg/kg/day）及びトリアムシノロンアセトニド（15 μg/kg/day）を投与した。

結果、Fischer ラットを用いた追加試験において、すべての投与群で神経膠腫の発生率の上昇は認められず、本試験でみられた脳の神経膠腫の発生率の上昇は偶発的な所見である可能性が考えられた。

2.6.6.5.3　ラット 104 週間飲水投与がん原性試験（追加試験）

雄の SD ラット（100 匹／群）を用いたがん原性試験では、飲水に添加したブデソニドを 50 μg/kg/day の用量で 104 週間経口投与した[6)]。比較対照グルココルチコイドとして、プレドニゾロン（400 μg/kg/day）及びトリアムシノロンアセトニド（15 μg/kg/day）が使用された。2 つの対照群（100 匹／群）には、媒体を飲水に添加して投与した。すべての生存動物を 104 週間の投与終了時に剖検した。ブデソニド投与群では、104 週間投与後の生存率は 47%であった（対照群では 68～70%）。平均体重は対照群と比較して少なくとも 10%減少した。

病理組織学的検査は肝臓に限定して実施した。肝細胞腺腫が認められた動物数及び腫瘍が認められた動物数は、ブデソニドを含むグルココルチコイド投与群で増加したが、肝細胞癌が認められた動物数には増加はみられなかった（表 2.6.6.5-2）。ブデソニド投与による明らかな肝細胞障害作用は認められなかった。

表 2.6.6.5-2　ブデソニドのがん原性試験（追加試験、SD 雄ラット）でみられた腫瘍

被験物質、投与量（μg/kg/day）	0（対照）		ブデソニド	プレドニゾロン	トリアムシノロンアセトニド[a]
			50	400	15
評価動物数	100	100	100	100	100
腫瘍が認められた動物数	7	4	16	21	13
肝細胞腺腫	4	3	10	15	8
肝細胞癌	3	1	6	6	5

a: 投与 10 週に 10 μg/kg/day、投与 21 週に 5 μg/kg/day にそれぞれ減量した。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

ブデソニドの生殖発生毒性は、ラット及びウサギを用いた皮下投与により検討した。生殖発生毒性試験として、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を実施した。

これらの試験から、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の場合と同様に、催奇形性及び胚・胎児への影響を示した。

2.6.6.6.1　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

1群雌雄各25匹のJcl:SD系ラット（雄：6週齢、雌：8週齢）に、ブデソニドを1日1回、雄では交配前63日間及び交配後交尾成立まで、雌では交配前14日間及び交配後妊娠7日目（膣垢中に精子の存在を確認した日を妊娠0日目）まで0（媒体）、0.8、4及び20 μg/kg/dayの用量で皮下投与した[7]。

F_0動物では、雄で投与部位に腫脹、潰瘍及び痂皮形成がみられ、剖検では腫脹、皮下織の肥厚及び膿瘍が認められた。20 μg/kg投与群では雌雄の摂餌量の減少、体重の増加抑制及び雄の摂水量の増加が認められた。その他の一般状態、性周期、交尾、妊娠経過、受胎及び器官重量に異常は認められなかった。

F_1胎児では、催奇形性作用は認められなかった。20 μg/kg投与群では死胚児数の増加、胎児生存率の減少及び第5胸骨分節の骨化遅延が認められた。

本試験におけるブデソニドの無影響量は、F_0動物、F_1胎児とも4 μg/kg/dayであった。

2.6.6.6.2　ラットの胚・胎児発生に関する試験

1群40匹のJcl:SD系妊娠ラット（10～12週齢）に、ブデソニドを1日1回、妊娠7日目から17日目まで0（媒体）、4、20及び100 μg/kg/dayの用量で皮下投与した[7]。

F_0母動物では、一般状態、摂水量、妊娠経過及び哺育に被験物質投与の影響は認められなかった。20 μg/kg投与群では摂餌量の減少、体重の増加抑制、胸腺の退縮、胸腺及び脾臓の重量減少が認められ、100 μg/kg投与群ではこれらに加えて体重の減少、妊娠日数延長、副腎の萎縮、副腎及び子宮の重量減少が認められた。

F_1動物では、催奇形性作用は認められなかった。20 μg/kg投与群では胎児体重の減少、胎児の胸骨分節、中手骨及び尾椎骨の骨化遅延、次世代動物の体重増加抑制が認められ、100 μg/kg投与群ではこれらのほかに生存胎児数の減少、胎盤重量の減少、胎児の頸椎椎体及び中足骨の骨化遅延、雄出生児体重の減少、離乳児の胸椎椎弓の骨化遅延が認められた。次世代動物の分化、機能、行動、学習能、生殖能及びF_2胎児に被験物質投与の影響は認められなかった。

本試験におけるブデソニドの無影響量は、F_0母動物、F_1胎児とも4 μg/kg/dayであった。

2.6.6.6.3　ウサギの胚・胎児発生に関する試験

1 群 15 匹の NZW 妊娠ウサギに妊娠 6 日目から 18 日目まで媒体、並びにブデソニドを 5、25 及び 125 μg/kg/day の用量で皮下投与した[8)]。

F_0 母動物では、妊娠 3 週末又は 4 週の最初に 25 μg/kg 投与群で 2 例及び 125 μg/kg 投与群で全例が流産した。すべての投与群で摂餌量が減少し、用量依存的な体重増加抑制がみられた。

F_1 胎児では、5 及び 25 μg/kg 投与群の同腹児体重及び胎児体重が減少した。さらに、25 μg/kg 投与群で胎児異常の発現頻度が増加し、特に骨格（主として頭蓋骨及び椎骨）の骨化遅延が増加した。これらの所見は、妊娠期間末期の顕著な母動物への影響もしくはステロイドによる影響と関連がある可能性が推測された。

本試験におけるブデソニドの無影響量は、F_0 母動物、F_1 胎児とも 5 μg/kg/day 未満であった。

2.6.6.6.4　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

1 群 25 匹の Jcl:SD 系妊娠ラット（10～12 週齢）に、ブデソニドを 1 日 1 回、妊娠 17 日目から分娩後 21 日目まで 0（媒体）、0.8、4 及び 20 μg/kg/day の用量で皮下投与した[7)]。

F_0 母動物では、投与部位に腫脹がみられ、剖検で腫脹、皮下織の肥厚、膿瘍が認められた。その他の一般状態、妊娠経過、分娩、哺育に異常は認められなかった。4 μg/kg 投与群では摂餌量の減少、体重の増加抑制及び減少が認められ、20 μg/kg 投与群ではこれらのほかに胸腺の退縮及び重量減少が認められた。

F_1 動物では、催奇形性作用は認められなかった。出産時所見、機能、行動及び学習能に被験物質投与の影響は認められなかった。20 μg/kg 投与群では眼瞼開裂日齢の促進が認められた。生殖能及び F_2 胎児に被験物質投与の影響は認められなかった。

本試験におけるブデソニドの無影響量は、F_0 母動物で 0.8 μg/kg/day、F_1 動物で 4 μg/kg/day であった。

2.6.6.6.5　新生児を用いた試験

新生児を用いた試験は実施していない。

2.6.6.7　局所刺激性試験

ブデソニドの局所刺激性試験を、イヌを用いて直腸内投与により、またラット、ウサギ及びイヌを用いて経皮投与により実施した。

2.6.6.7.1　イヌ直腸内投与試験

〔概要表番号：2.6.7.16、第 4 部資料番号：4.2.3.6-1 及び 4.2.3.6-2〕

ブデソニド注腸フォーム剤を、ビーグル犬に 1 日 2 回 14 日間直腸内投与し、局所刺激性を検討した。

1 群 3 匹の雌性ビーグル犬にブデソニド注腸フォーム剤（Batch no. 95039-1/4-2.5）を 1 日 2 回（午前及び午後）、14 日間投与した（試験番号[redacted]）。1 mL バルブ（ポンプヘッド）を装着し、注腸フォーム剤を入れた加圧式容器にアプリケータチップを取り付けた。湿らせたアプリケータチップを直腸内に静かに挿入し、1 mL バルブから注腸フォーム剤約 1 g（約 15 mL）を 1 回吐出して注入した。1 回あたりの投与量はブデソニド約 1.67 mg/g（注腸フォーム剤、約 15 mL）

とした。対照群には、0.9%食塩液 15 mL を 1 日 2 回直腸内投与した。毎日の最初の投与の直前及び 24 時間後に、各動物について一般行動、一般状態、肛門部及び肛門括約筋の外観、臨床徴候並びに糞便を観察した。14 日間の投与後（最終投与から 24 時間後）に、動物を安楽死させた。下部腸管全体を摘出し、縦方向に切開した後、刺激性の徴候、上皮層組織の損傷及び壊死について検査した。肉眼的検査後に、結腸の遠位部及び直腸から採取した 20 の連続切片について病理組織学的検査を実施した。毎日の観察では肛門部及び肛門括約筋の外観的変化は認められなかった。下部腸管全体の肉眼的検査では、刺激性、上皮層組織の損傷あるいは壊死は認められなかった。結腸の遠位部及び直腸の病理組織学的検査では、ブデソニド注腸フォーム剤の 14 日間直腸内投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。

試験番号 [redacted] では、ブデソニド注腸フォーム剤（Batch no. 70221）を用い、1 回あたりの投与量はブデソニド約 1.65 mg/g（注腸フォーム剤、約 15 mL）とした。これ以外の試験系、投与方法及び評価方法は上述の試験番号 [redacted] と同様とした。ブデソニド注腸フォーム剤を 14 日間直腸内投与したところ、毎日の観察では肛門部及び肛門括約筋の外観的変化は認められなかった。下部腸管全体の肉眼的検査では、刺激性、上皮層組織の損傷あるいは壊死は認められなかった。結腸の遠位部及び直腸の病理組織学的検査では、ブデソニド注腸フォーム剤の 14 日間直腸内投与に関連すると考えられる所見は認められなかった。

2.6.6.7.2　ラット経皮投与試験

1 群雌雄各 15 匹の Crj:CD（SD）系ラット（5～10 週齢）を用いてブデソニドクリーム又は軟膏の 200（ブデソニドとして 0.1 mg/kg）と 1000 mg/kg（ブデソニドとして 0.5 mg/kg）及び比較対照薬として市販のリンデロン®-V（0.12%ベタメタゾン）クリーム又は軟膏の 200 mg/kg を、それぞれ刈毛した背部皮膚に 13 週間連続塗布する経皮投与亜急性毒性試験及び軟膏については投与期間終了後 5 週間又は 13 週間休薬する回復試験を行った。また無処置群及びブデソニドクリーム基剤又は軟膏基剤のみを同様に塗布する対照群を設け、各投与群と比較検討した[9]。

ブデソニド及びリンデロン®-V クリーム及び軟膏の各投与群では投与期間中、体重の増加抑制又は抑制傾向がみられ、ブデソニドクリーム及び軟膏の 1000 mg/kg 投与群では摂餌量の減少又は減少傾向もみられたが、回復期間中では各投与群ともに摂餌量の減少などは認められず、体重にも明らかな回復傾向がみられた。またブデソニド及びリンデロン®-V クリーム及び軟膏の各投与群では投与期間中、塗布部皮膚の発毛抑制が認められ、ブデソニドクリーム及び軟膏の 200 と 1000 mg/kg 投与群では塗布部皮膚の菲薄化が認められた。塗布部皮膚の変化はいずれも回復期間中に次第に軽減し、回復 4～5 週目までには塗布部皮膚がほぼ完全に毛生した。眼科的検査及び尿検査では試験期間中の各検査を通じて投与によると思われる変化は認められなかった。

13 週間投与終了時の検査ではブデソニドクリーム及び軟膏の 1000 mg/kg 投与群で白血球数の減少、GOT と GPT 活性の上昇及び血糖と血清鉄の増加が認められ、さらに脾臓、胸腺及び副腎の重量減少と萎縮、胃の小潰瘍性病変、肝臓のクッパー細胞のヘモジデリン沈着、骨髄の脂肪細胞の増加傾向、乳腺の軽度過形成及び塗布部皮膚の萎縮が認められた。これらの変化のうち GOT と GPT 活性の上昇、胸腺の重量減少と萎縮、胃の小潰瘍性病変、肝臓のクッパー細胞のヘモジデリン沈着、骨髄の脂肪細胞の増加傾向及び塗布部皮膚の萎縮はブデソニドクリーム又は軟膏の 200 mg/kg 投与群にも認められた。リンデロン®-V クリーム又は軟膏の 200 mg/kg 投与群ではブデソニ

ド軟膏の 1000 mg/kg 投与群とほぼ同様に白血球数の減少、GOT と GPT 活性の上昇及び血糖と血清鉄の増加が認められ、さらに脾臓、胸腺、副腎、胃、骨髄及び塗布部皮膚の変化も認められたが、塗布部皮膚については明らかな萎縮は認められず、皮下脂肪組織の萎縮又は消失が認められたにすぎなかった。しかし、13 週間投与終了時の検査で認められた以上の変化のいずれにも回復性がみられ、5 週間回復終了時の検査では雄のブデソニド軟膏の 200 及び 1000 mg/kg 投与群の 1～3 例に脾臓の萎縮又は塗布部皮膚の菲薄化あるいは萎縮が認められたものの、13 週間回復終了時の検査では各投与群ともにいずれの検査項目及び組織においても投与によると思われる変化は認められなかった。

以上ブデソニドのクリーム及び軟膏をラットに 13 週間塗布した亜急性毒性試験において、200 mg/kg 投与群においても諸検査値に影響がみられた。しかし、それらの変化はコルチコステロイド投与時に一般的にみられる変化であり、比較対照薬のリンデロン®-V 投与群と質的に差はなく、投与中止により回復するものであった。

2.6.6.7.3　ウサギ皮膚一次刺激性試験

ブデソニド製剤の局所刺激性をウサギを用いた皮膚一次刺激性試験で調べた[10]。

皮膚一次刺激性試験において、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が、軟膏塗布群には皮膚障害はみられなかった。

2.6.6.7.4　イヌ経皮投与試験

ビーグル犬を用いて、ブデソニド 0.05%含有軟膏を背部皮膚に 13 週間塗布して、経皮吸収による亜急性毒性試験及び 13 週間塗布後、13 週間休薬し、回復状態を観察する回復試験を行った[11]。

ブデソニド軟膏塗布量は 0.01 及び 0.2 g/kg/day とし、対照群として無処置及びブデソニド基剤 0.2 g/kg/day 塗布群を、また、比較対照群としてベタメタゾン 17-吉草酸エステル軟膏（BV0.12%軟膏）0.2 g/kg/day 塗布群を設けた。

なお、ブデソニド 0.2 g/kg/day 塗布群、基剤塗布群及び BV 塗布群について回復性試験を行った。ブデソニド投与により投与部位に紅斑、皮膚厚の減少及び被毛発育抑制がみられ、病理組織学的には皮膚の萎縮及び皮下脂肪組織の減少として観察された。投与部位の累積刺激性では 0.01 g/kg 塗布群は基剤塗布群及び BV 塗布群と差はみられなかったが、0.2 g/kg 塗布群ではやや強かった。血液学的及び血液生化学的検査では好酸球数、リンパ球数及び白血球数の減少、総コレステロール及びトリグリセライド量の増加がみられた。器官重量では、胸腺及び副腎重量の減少、肝臓重量の増加がみられ、病理組織学的検査で脾臓及びリンパ節のリンパ濾胞萎縮、胸腺萎縮、副腎束網状層の萎縮及びグリコーゲン量の増加による肝臓の肥大がみられた。

BV 塗布群ではブデソニド塗布群とほぼ同様の変化が認められた。

回復性試験において、これらの変化はいずれも休薬により回復し、リバウンド現象と思われる好酸球数の増加及び胸腺の肥大が認められた。

ブデソニド軟膏 0.01 及び 0.2 g/kg のイヌへの 13 週間塗布によりみられたこれらの変化は、いずれも BV 塗布群での変化と質的に差はなく、コルチコステロイド投与時に一般的にみられる変化であり、特にブデソニドに特徴的な毒性変化はみられなかった。さらに、これらの変化はいずれも休薬により回復する可逆的な変化であった。

2.6.6.8　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　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

ブデソニド製剤の眼粘膜刺激性をウサギを用いた眼粘膜刺激性試験で、光照射による影響をモルモットを用いた光毒性及び光アレルギー性試験で、皮膚感作性を maximization test、全身性アナフィラキシー及び PCA 反応にて調べた[10)]。

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を示さなかった。

Maximization test においてブデソニド軟膏及びクリームのいずれも皮膚反応は陰性であり、さらに全身性アナフィラキシー及びPCA反応も陰性であったことからブデソニド軟膏及びクリームは皮膚感作性をもたないものと考えられた。

2.6.6.8.2　不純物の安全性評価

ブデソニドの主要な分解産物類縁物質e※に関して、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を用い局所刺激性試験を実施した。

（1）　類縁物質e※ の単回投与毒性試験

〔概要表番号：2.6.7.17、第 4 部資料番号：4.2.3.7.6-1〕

約 4 週齢の Crl:NMRI マウス（各群雌雄各 5 匹）に媒体（0.75% CMC-Na、0.04% Tween 80 及び 0.07%NaCl 水溶液）、31.6、68.1、147 及び 316 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、14 日間観察した。その結果、68.1 mg/kg 以上の投与群の雌雄で運動性の減少、運動失調及び呼吸困難がみられ、これらに加え 316 mg/kg 投与群の雌雄では筋緊張の低下、間代性痙攣及び強直性痙攣が認められた。147 mg/kg 投与群で雌雄各 1 例が投与後 15～30 分に死亡し、雌 1 例がさらに投与 4 日目に死亡した。316 mg/kg 投与群では雌雄全例が投与後 5～15 分に死亡した。以上の結果から、無影響量は雌雄で 31.6 mg/kg であり、LD_{50} は雄で 157 mg/kg、雌で 150 mg/kg であった。

（2）　類縁物質e※ の遺伝毒性試験

〔概要表番号：2.6.7.17、第 4 部資料番号：4.2.3.7.6-2〕

ネズミチフス菌 TA98、TA100、TA102、TA1535 及び TA1537 株を指示菌とし、ラット肝由来代謝活性化系（S9 mix）の存在下及び非存在下でプレート法により、類縁物質e※ の 100、316、1000、3160 及び 5000 μg/plate の濃度で検討した。

代謝活性化の有無に関わらず、類縁物質e※ の最高濃度の 5000 μg/plate までの 5 濃度においてネズミチフス菌の全菌株において陰性対照群と比較して復帰突然変異コロニー数の増加はみられなかった。

代謝活性化非存在下では、類縁物質e※ は 5000 μg/plate で TA 98 株の生育を阻害した。代謝活性化存在下では類縁物質e※ の生育阻害は認められなかった。

以上の結果から、類縁物質e※ は代謝活性化の存在下又は非存在下において遺伝子突然変異誘発性を有さないと判断された。

※新薬承認情報提供時に置き換え

（3） ブデソニド注腸フォーム剤の劣化品を用いた局所刺激性試験

〔概要表番号：2.6.7.17、第 4 部資料番号：4.2.3.7.6-3〕

1 群 3 匹の雌性ビーグル犬にブデソニド注腸フォーム剤の古いバッチ（有効成分の分解産物がみられたバッチ、ブデソニド 97.0%含有）、ブデソニド注腸フォーム剤の新しいバッチ（ブデソニド 100%含有）、あるいはプラセボ注腸フォーム剤を 1 日 2 回（6 時間間隔）4 週間投与した。1 mL バルブ（ポンプヘッド）を装着し、注腸フォーム剤を入れた加圧式容器にアプリケータチップを取り付けた。湿らせたアプリケータチップを直腸内に静かに挿入し、1 mL バルブから注腸フォーム剤約 1 g（約 15 mL）を 1 回吐出して注入した。各動物の一般行動、外観及び臨床徴候の観察とともに、毎日の最初の投与の直前及び 24 時間後に、肛門部及び肛門括約筋の外観について観察した。

29 日目に、すべての動物の直腸 S 字領域について内視鏡的及び肉眼的検査を行い、その後、すべての動物を安楽死させた。下部腸管全体を摘出し、縦方向に切開した後、刺激性の徴候、上皮層組織の損傷及び壊死について検査した。直腸及び大腸の遠位部は連続切片を作製し病理組織学的検査を実施した。

肛門部及び肛門括約筋について、局所刺激性反応の徴候（分泌、紅斑又は刺激性の徴候）は、いずれの動物にも認められなかった。ブデソニド注腸フォーム剤投与群の安楽死前に行った直腸 S 状領域の内視鏡検査では、プラセボ注腸フォーム剤投与群と比較して被験物質に関連した変化は認められなかった。直腸粘膜の軽度の発赤は、プラセボ群の全例（肉眼的検査では 1 例）及びブデソニド注腸フォーム剤の新しいバッチを投与した 1 例で認められた。このプラセボ群の 1 例では赤色化した病変が認められた。これらの変化は自然発生的あるいは投与手技に関連した変化であると考えられた。

全身毒性の臨床徴候はみられず、ブデソニド注腸フォーム剤を投与した動物の体重又は摂餌量にも、被験物質に関連した影響はみられなかった。また結腸及び直腸の肉眼的検査では病理学的変化はみられなかった。病理組織学的検査でも、ブデソニド注腸フォーム剤の新しいバッチ及び古いバッチ並びにプラセボ注腸フォーム剤により直腸又は結腸の遠位部において局所刺激性を示す所見はなかった。

（4） ブデソニド注腸フォーム剤中の不純物に対する(Q)SAR 法を用いた変異原性の予測

〔概要表番号：2.6.7.17、第 4 部資料番号：4.2.3.7.6-4〕

ブデソニド注腸フォーム剤中に存在が認められた 類縁物質e※ 以外の 5 つの類縁物質に関して、Derek Nexus®（Lhasa 社，知識ベース）及び CASE Ultra®（MultiCASE 社，統計ベース）により（Q）SAR 法を用いた変異原性の予測を行い、ICH M7「潜在的発がんリスクを低減するための医薬品中 DNA 反応性（変異原性）不純物の評価及び管理」ガイドラインに従いクラス分類した。

1） 類縁物質a※

知識ベースを用いた変異原性予測では、Derek®による予測で警告構造 [redacted] が認められ Plausible と予測されたため、陽性とした.

統計ベース毒性予測システムを用いた変異原性予測では、CASE Ultra®の GT1_A7B による予測で警告構造 [redacted] が認められ Positive と予測されたため、陽性とした。

※新薬承認情報提供時に置き換え

TA100，TA102 及び TA104 を用いた復帰突然変異試験では、　類縁物質a1※　は代謝活性化の有無に関わらず TA100 及び TA104 で陽性であり、　類縁物質a※　は代謝活性化非存在下において、TA100 及び TA104 で陽性との情報が得られた。なお、　類縁物質a※　の代謝活性化存在下の復帰突然変異試験は実施されていない。

以上のことから、陽性と判定し、クラス分類は 2 とした。

2)　類縁物質b※

知識ベースを用いた変異原性予測では、Derek®による予測で警告構造 [redacted] が認められ Plausible と予測されたため、陽性とした。

統計ベース毒性予測システムを用いた変異原性予測では、CASE Ultra®の GT1_A7B による予測で警告構造 [redacted] が認められ Positive と予測されたため、陽性とした。

TA100，TA102 及び TA104 を用いた復帰突然変異試験では、　類縁物質a1※　は代謝活性化の有無に関わらず TA100 及び TA104 で陽性であったが、　類縁物質b※　は代謝活性化非存在下において全ての菌株で陰性との情報が得られた。なお、　類縁物質b※　の代謝活性化存在下の復帰突然変異試験は実施されていない。

以上のことから、陰性と判定し、クラス分類は 5 とした。

3)　類縁物質c※

知識ベースを用いた変異原性予測では、Derek®による予測で No Alerts Matched と予測されたため、陰性とした。

統計ベース毒性予測システムを用いた変異原性予測では、CASE Ultra®の GT1_AT_ECOLI による予測で Alert は認められず、GT1_A7B による予測で警告構造 [redacted] が認められたが、陽性になる確率が低く、いずれの予測でも Negative と予測されたため、陰性とした。

復帰突然変異試験に関する情報は得られなかった。

以上のことから、陰性と判定し、クラス分類は 5 とした。

4)　類縁物質d※

知識ベースを用いた変異原性予測では、Derek®による予測で No Alerts Matched と予測されたため、陰性とした。

統計ベース毒性予測システムを用いた変異原性予測では、CASE Ultra®の GT1_A7B 及び GT1_AT_ECOLI による予測で警告構造は認められず、いずれも Negative と予測されたため、陰性とした。

復帰突然変異試験に関する情報は得られなかった。

以上のことから、陰性と判定し、クラス分類は 5 とした。

5)　その他（　類縁物質f※　）

知識ベースを用いた変異原性予測では、Derek®による予測で No Alerts Matched と予測されたため、陰性とした。

※新薬承認情報提供時に置き換え

統計ベース毒性予測システムを用いた変異原性予測では、CASE Ultra®の GT1_AT_ECOLI による予測で Alert は認められず、GT1_A7B による予測で警告構造 [redacted] が認められたが、陽性になる確率が低く、いずれの予測でも Negative と予測されたため、陰性とした。

復帰突然変異試験に関する情報は得られなかった。

以上のことから、陰性と判定し、クラス分類は 5 とした。

2.6.6.8.3　新規添加剤の安全性評価

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。各添加剤の本剤における 1 日最大使用量と日本における各添加剤の使用実績のある投与経路及び使用前例について表 2.6.6.8-1 にまとめた。

表 2.6.6.8-1　各添加剤の 1 日最大使用量と日本で使用実績のある投与経路及び使用前例

成分	本剤における 1 日最大使用量		日本で使用実績のある投与経路・使用前例
	絶対量	濃度	
[redacted]	[redacted] mg	[redacted] mg/g	なし
[redacted]	[redacted] mg	[redacted] mg/g	なし※
[redacted]	[redacted] mg	[redacted] mg/g	[redacted] [redacted] mg/g [redacted]

※日本で使用実績のある [redacted] の [redacted] である。

（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（2.6.6.3.2 及び 2.6.6.3.3 項参照）。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。また、[redacted] は [redacted] である。すなわち、[redacted] は [redacted] である〔2.3.A.3.1 項参照〕。

国内では [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医薬品添加剤である。

ブデソニド注腸フォーム剤を１日２回投与した場合、[redacted]の使用量は[redacted] mg となる。各々の１日使用最大量と国内における使用前例は表 2.6.6.8-2 に示した通りであり、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。

表 2.6.6.8-2 [redacted]の各成分の１日最大使用量と使用前例

配合成分	含有率	１日最大使用量		使用前例（直腸膣尿道適用）
		絶対量	濃度	
[redacted]	[redacted]	[redacted] mg	[redacted] mg/g	[redacted] mg
[redacted]	[redacted]	[redacted] mg※	[redacted] mg/g	[redacted] mg/g
[redacted]	[redacted]	[redacted] mg	[redacted] mg/g	[redacted] mg

※本剤に別に配合されている[redacted]（[redacted]mg）と合計すると[redacted]mg（[redacted]mg/g）になるが、使用前例範囲内である。

(3) [redacted]の安全性

国内では、[redacted]の[redacted]が薬添規収載の医薬品添加剤として使用されている。米国では、[redacted]の[redacted]が NF に収載されている。

[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（表 2.6.6.8-3）、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。

表 2.6.6.8-3 [redacted]の１日最大使用量と使用前例

成分	本剤における１日最大使用量		日本で使用実績のある投与経路・使用前例
	絶対量	濃度	
[redacted]	[redacted]mg	[redacted] mg/g	[redacted] [redacted]mg [redacted] [redacted] mg/g [redacted]

(4) [redacted]の安全性

[redacted]は直腸膣尿道適用における日本での使用前例はなく、使用前例は[redacted]のみである（表 2.6.6.8-1）

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（2.6.6.3.2 及び 2.6.6.3.3 項参照）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（表 2.6.6.8-4）。

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。

表 2.6.6.8-4 [redacted]の曝露量比較

試験	動物	体重 (kg)	経路	用量 ([redacted]/m^3)	濃度 ([redacted]/L)[a]	[redacted] (L)	[redacted] ([redacted]/kg)	[redacted] (/分)	曝露時間 (分)	曝露量 ([redacted]/kg)	毒性
急性毒性	ウサギ	3	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	大脳新皮質の変化、心臓障害
亜急性毒性	ラット	0.383	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	毒性無し
生殖発生毒性	ラット	0.383	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	毒性無し
慢性毒性	イヌ	9	直腸	—	—	—	—	—	—	[redacted][b]	毒性無し
臨床	ヒト	60	直腸	—	—	—	—	—	—	[redacted][b]	—

a) 1 [redacted]/L = 1000[redacted]/m^3
b) 1 日 2 回直腸内投与したときの曝露量([redacted]mg)/体重
動物の体重は[redacted]の文献[redacted]を引用した。ヒトの体重は 60 kg とした。

[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[redacted]は[redacted] m^2、大腸の表面積[14] 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

※新薬承認情報提供時に置き換え

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。

1) [redacted]の毒性試験

① 急性毒性試験

雄ウサギに物質D※、物質A※、物質B※、物質E※及び物質C※を混合した[redacted]約540000 mg/m^{3}を120分間曝露した吸入試験では、大脳新皮質の変化や心臓障害が認められた[redacted]。

② 亜急性毒性試験

雌雄ラットに18230 mg/m^{3}を1日に6時間、週5日を13週間吸入曝露した試験では、臓器重量、血液学的検査及び臨床検査項目においていずれも投与に関連した変化は認められなかった。また、神経毒性における機能観察あるいは自発運動量に及ぼす影響は認められなかった。生殖発生毒性では、4/10例に4～12%の精子異常の増加が認められたが、精子数及び運動性に影響を及ぼすものではなかった。以上のことから、無毒性濃度（NOAEC）は18230 mg/m^{3}と判断されている[redacted]。

③ 生殖発生毒性試験

妊娠ラットを用いて19020 mg/m^{3}を1日に6時間、妊娠6日～19日に吸入曝露したときの母動物及び発生への影響を評価した試験では、投与に関連した影響は認められず、NOAECは19020 mg/m^{3}と判断されている[redacted]。

④ 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌を用い1050 mg/m^{3}を6時間作用させ、代謝活性化法及び代謝非活性化法により評価した。[redacted]には変異原性は認められなかった[redacted]。

2) 物質A※の毒性試験

① 急性毒性試験

モルモットに24000～29000 ppm（低濃度）及び47000～55000 ppm（高濃度）を5、30、60及び120分間曝露した吸入試験では、最初の5分間で低濃度では不規則呼吸が、高濃度では振戦が認められた。昏睡が120分間曝露動物に認められた。すべての動物はその後、正常状態に回復し、解剖検査に変化は認められなかった。約50000 ppmの濃度まで麻酔作用はみられなかった[redacted]。

イヌを用いた吸入試験では、1%で血液動態的変化を、3.3%で心臓の変力作用の減少（平均動脈圧、1回拍出量及び出量の減少）、肺血管抵抗性の上昇を認めた。サルを用いた吸入試験では10%で心筋への影響を、20%で心筋へのより強い影響と呼吸抑制を認めた[redacted]。

② 亜急性毒性試験

サルに約750 ppmを90日間曝露した吸入試験において、毒性又は異常所見は認められなかった。同様な吸入試験が、物質A※と物質C※の[redacted]でも実施されたが、毒性又は異常所見は認められなかった[redacted]。

※新薬承認情報提供時に置き換え

③　遺伝毒性試験

ネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA1538、TA98 及び TA100）を用い 50v/v%の濃度を 6 時間作用させ、代謝活性化法及び代謝非活性化法により評価した。物質A※ には変異原性は認められなかった[redacted]。

④　局所刺激性試験

ウサギの皮膚に中等度の刺激性を示したが、マウスの皮膚には刺激性を示さなかった[redacted]。

3)　物質B※ の毒性試験

①　急性毒性試験

ラットの LC_{50}（吸入、4 時間曝露）は 658 mg/L、マウスの LC_{50}（吸入、2 時間曝露）は 680 mg/L であった。マウスを用いた吸入試験では、27%（270000 ppm）の 2 時間曝露で 40%、310000 ppm の 2 時間曝露で 60%の動物が死亡した。マウスに 13%の濃度で 25 分間曝露したとき軽い麻痺がみられた。また、22%の濃度で 1 分間曝露したときにも軽い麻痺がみられたが、15 分間の曝露では完全麻痺を示した[redacted]。

イヌを用いた吸入試験では、200000～250000 ppm で死亡例が認められ、死亡に先立ち麻痺及び弛緩が認められた。死亡発現濃度と麻痺発現濃度との安全域は狭いものであった。イヌに 1～20%の濃度で 2 分～2 時間の曝露したところエピネフリンにより誘発された心室細動を増強した。また、イヌに 15～90%の濃度で 10 分間曝露したところエピネフリン誘発不整脈を増強した。麻酔したイヌに 5000 ppm を曝露した試験で、血液動態的変化を引き起こした。すなわち、拍出量、左室圧及び動脈圧、1 回拍出量及び心収縮性の減少が認められた[redacted]。

②　亜急性毒性試験

混じりのない 物質B※ の長期毒性試験は実施されていない。Sprague-Dawley 系ラットを用い、物質B※ 、 物質C※ 、 物質F※ 及び 物質G※ の [redacted] を 1 日 6 時間、週 5 日間で 3 週間曝露した吸入試験では、4437 ppm の濃度まで毒性徴候及び神経毒性は認められなかった[redacted]。

③　遺伝毒性試験

ネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA1538、TA98 及び TA100）を用い 50v/v%の濃度を 6 時間作用させ、代謝活性化法及び代謝非活性化法により評価した。物質B※ には変異原性は認められなかった[redacted]。

④　局所刺激性試験

ウサギには呼吸器及び眼への刺激性を認めなかったが、皮膚曝露で軽度から中等度の刺激性を認めた[redacted]。

4)　物質C※ の毒性試験

①　急性毒性試験

マウスの IC_{50}（吸入、1 時間曝露）は 52 mg/L であった。LD_{50} の濃度範囲で CNS 抑制、浅呼吸及び無呼吸がみられた。マウスを用いた吸入試験では、15%濃度の 60 分間曝露及び 23%濃度の 26 分間曝露で CNS 抑制が認められた。マウスに 41 mg/L の濃度で 2 時間曝露すると 60%が死亡した

※新薬承認情報提供時に置き換え

のに対し、52 mg/L の濃度では曝露後平均 28 分以内に全例が死亡した。イヌを用いた吸入試験では、55 mg/L の濃度で死亡が、45 mg/L の濃度で麻痺が起こった[redacted]。

② 亜急性毒性試験

混じりのない 物質C※ の長期毒性試験は実施されていない。Sprague-Dawley 系ラットを用い、物質B※ 、 物質C※ 、 物質F※ 及び 物質G※ の[redacted]を 1 日 6 時間、週 5 日間で 3 週間曝露した吸入試験では、4437 ppm の濃度まで毒性徴候及び神経毒性は認められなかった[redacted]。

③ 遺伝毒性試験

ネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA1538、TA98 及び TA100）を用い 40v/v%の濃度を 6 時間作用させ、代謝活性化法及び代謝非活性化法により評価した。 物質C※ には変異原性は認められなかった[redacted]。

④ 局所刺激性試験

ウサギの眼に 22%の濃度を曝露したところ、眼への刺激性として一過性の虹彩炎及び軽度の結膜炎が曝露直後にみられた[redacted]。

※新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.6.9 考察及び結論

ブデソニドの毒性プロファイルは、経口、腹腔内、皮下、静脈内、局所及び直腸内投与による試験によって明らかにされている。全般的に、認められた毒性変化は被験物質のグルココルチコイド作用に関連するものであった。

単回投与毒性では、経口投与で極めて高用量（ラットで 3200 mg/kg を上回る用量、雄マウスで 10000 mg/kg を上回る用量、雌マウスで 4750 mg/kg）においてのみ毒性が認められた。マウスでは 316 mg/kg の静脈内投与で、投与後 15～30 分に運動性の減少、運動失調、呼吸困難及び死亡がみられた。また、ブデソニドの主分解物である類縁物質e※の急性毒性（静脈内投与）は、マウスでより低用量（LD_{50} は類縁物質e※が 150 mg/kg、ブデソニドが 320 mg/kg）で認められた。ブデソニドのヒトにおける投与量は 4 mg/day（2 mg を 1 日 2 回）が想定されており、ヒトの体重を 60 kg とすると 0.067 mg/kg/day の投与量となる。ブデソニド注腸フォーム剤が 2 年間貯蔵され、ブデソニドの含有量の 2%が類縁物質e※に分解した場合、総用量 0.08 mg の類縁物質e※に暴露されることになり、これは 0.00133 mg/kg に相当する。マウスの静脈内投与による最高非致死用量は、類縁物質e※では 68.1 mg/kg、ブデソニドでは 147 mg/kg であり、静脈内投与の場合には類縁物質e※では 51203 倍の安全域、またブデソニドでは 2194 倍の安全域がある。

反復投与毒性では、ラット及びイヌを用いた評価において、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）まで良好な忍容性がみられ、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。

遺伝毒性では、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、マウス小核試験では *in vivo* で染色体異常を誘発しなかった。その他、ブデソニドはマウスリンフォーマ試験、ラット培養細胞を用いた DNA 修復試験、ヒトリンパ球を用いた染色体異常試験及びショウジョウバエを用いた伴性劣性致死試験においても、変異原性もしくは染色体異常誘発性を有さないことが報告されている[20)]。また、類縁物質e※の細菌を用いた復帰突然変異試験においても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。

がん原性では、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。これらの所見は、ラットにおけるエストロゲン、プロゲスチンなどのステロイドホルモンによる肝腫瘍のプロモーション作用と考えられた[21) 22)]。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。

※新薬承認情報提供時に置き換え

生殖発生毒性では、ラット及びウサギを用いた皮下投与による評価において、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。

局所刺激性では、ラット及びイヌを用いた経皮投与による評価において、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及びその劣化品の直腸内投与では、肛門部の外観観察、結腸及び直腸の肉眼的検査及び病理組織学的検査において、投与に関連する変化は認められなかった。

その他、ブデソニド軟膏及びクリームを用いた眼粘膜刺激性、光毒性及び光アレルギー性、皮膚感作性並びに抗原性の評価では、眼粘膜刺激性試験において、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り、光毒性及び光アレルギー性、皮膚感作性並びに抗原性はなかった。

2.6.6.10　図表

本文中に示した。

2.6.6.11 参考文献

1) 伊藤位一、中岡農、岩波黄葵、本村昌次、小原要、藤井登志之、天正明. Budesonide の毒性試験（第 1 報）－急性毒性試験－.基礎と臨床 1985; 19: 7-17

2) Ekman L, Kihlström I, Ryrfeldt Å. Toxicity study of the new glucocorticosteroid Budesonide in rats. Arzneimittel-Forschung/Drug Research. 1987; 37: 37-42

3) 藤井登志之、山下達雄、宮前陽一、天正明. Budesonide の毒性試験（第 4 報）－変異原性試験－.基礎と臨床 1985; 19: 95-9

4) Center for Drug Evaluation and Research. Pharmacology Review, ENTOCORT™, NDA 21-324.2001

5) Marico N, Kayoko K, Seiki Y, Toko O, Yuko Y, Shinichiro I, Isamu S, Tsubasa S, Toru H, Kazutoshi T, Kazuyuki U. Occurrence of Spontaneous Tumors in the Central Nervous System (CNS) of F344 and SD rats. Toxicologic Pathology. 2013; 26: 263-73

6) Ryrfeldt A, Squire RA, Ekman L. Liver tumors in male rats following treatment with glucocorticosteroids. Toxicologic Pathology. 1992; 20: 115-7

7) 迚野勲、古川茂典、守永太賀彦、歯黒重樹、藤井登志之、冨家弘子. Budesonide の毒性試験（第 6 報）－生殖試験－.基礎と臨床 1985; 19: 153-78

8) Kihlström I, Lundberg C. Teratogenicity study of the new glucocorticosteroid budesonide in rabbits. Arzneimittel-Forschung/Drug Research. 1987; 37: 43-6

9) 佐藤喜代隆、三浦倫郎、大久保満伸、一鬼勉、藤井登志之、冨家弘子. Budesonide の毒性試験（第 2 報）－ラットでの亜急性毒性試験および回復試験－.基礎と臨床 1985; 19: 19-43

10) 小原要、木村守、山田篤、天正明. Budesonide の毒性試験（第 5 報）－局所刺激性、光毒性、光アレルギー性、抗原性試験－.基礎と臨床 1985; 19: 100-8

11) 谷本純一、本村昌次、岩波黄葵、伊藤位一、天正明. Budesonide の毒性試験（第 3 報）－イヌでの亜急性毒性試験および回復試験－.基礎と臨床 1985; 19: 44-94

12) 田嶋嘉雄 監修. 実験動物の生物学的特性データ. ソフトサイエンス社; 1989. p.15

13) Coxson HO, Rogers RM, Whittall KP, D'Yachkova Y, Paré PD, Sciurba FC, Hogg JC. A Quantification of the Lung Surface Area in Emphysema Using Computed Tomography. Am J Respir Crit Care Med. 1999; 159: 851-6

14) Helander HF, Fändriks L. Surface area of the digestive tract - revisited. Scand J Gastroenterol 2014; 49: 681-9

15) Environment Canada, Health Canada, Petroleum Sector Stream Approach (Liquefied Petroleum Gases, Draft Screening Assessment), October 2014

16) Snyder R, editor. Ethel Browning's Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. 2nd ed. Volume 1: Hydrocarbons. Amsterdam - New York – Oxford. Elsevier, 1987; 263-5

17) Bingham E, Cohrssen B, Powell C.H. Patty's Toxicology 5th ed. Volume 4 John Wiley & Sons. New York - Chichester - Weinheim - Brisbane - Singapore – Toronto. 2001; 10-20

18) Kirwin CJ, Thomas WC. *In vitro* microbiological mutagenicity studies of hydrocarbon propellants. J Soc Cosmet Chem. 1980; 31: 367-70

19) Snyder R, editor. Ethel Browning's Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents. 2nd ed. Volume 1: Hydrocarbons. Amsterdam - New York - Oxford. Elsevier, 1987; 270-1

20) Richter JR. Budesonide - Preferid® - A new, nonfluorinated acetal type of steroid. In: Maibach HI, Surber C, editors. Topical corticosteroids. Basel, Karger, 1992; 349-69

21) Cameron RG, Imaida K, Tsuda H, Ito N. Promotive effects of steroids and bile acids on hepatocarcinogenesis initiated by diethylnitrosamine. Cancer Res. 1982; 42: 2426-8

22) Schulte-Hermann R, Ochs H, Bursch W, Parzefall W. Quantitative structure-activity studies on effects of sixteen different steroids on growth and monooxygenases of rat liver. Cancer Res. 1988; 48: 2462-8

目　次

2.6.7　毒性試験概要表 3
2.6.7.1　毒性試験：一覧表 3
2.6.7.2　トキシコキネティクス試験：一覧表 5
2.6.7.3　トキシコキネティクス試験：成績の一覧表 6
2.6.7.4　毒性試験：使用ロットの一覧 7
2.6.7.5　単回投与毒性試験 8
2.6.7.6　反復投与毒性試験（重要な試験以外の試験） 9
2.6.7.7　反復投与毒性試験 10
2.6.7.8　*In Vitro* 遺伝毒性試験 21
2.6.7.9　*In Vivo* 遺伝毒性試験 21
2.6.7.10　がん原性試験 21
2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 21
2.6.7.12　生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 21
2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験 21
2.6.7.14　生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験 21
2.6.7.15　新生児を用いた試験 21
2.6.7.16　局所刺激性試験 22
2.6.7.17　その他の毒性試験 23

略号一覧

略号	内容
A/G 比	A/G ratio（albumin/globulin ratio）
ALP	アルカリホスファターゼ（alkaline phosphatase）
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（aspartate aminotransferase）
AUC	血漿中濃度－時間曲線下面積（area under the plasma concentration-time curve）
BID	1 日 2 回（bis in die）
BUN	血中尿素窒素（blood urea nitrogen）
C_{max}	最高血漿中薬物濃度（maximum drug concentration）
CMC-Na	カルボキシメチルセルロースナトリウム（sodium carboxymethyl cellulose）
類縁物質e※	[redacted]
GGT	γ-グルタミルトランスフェラーゼ（gamma glutamyl transferase）
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（Good Laboratory Practice）
LD_{50}	半数致死量（lethal dose 50）
MCV	平均赤血球容積（mean corpuscular volume）
MCH	平均赤血球血色素量（mean corpuscular hemoglobin）
MCHC	平均赤血球血色素濃度（mean corpuscular hemoglobin concentration）
n/a	該当せず（not applicable）
NA	測定できず（not available）
NaCl	塩化ナトリウム（sodium chloride）
ND	検出せず（not determined）
t_{max}	最高血漿中濃度到達時間（maximum drug concentration time）
Tween 80	polysorbate 80

※新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7 毒性試験概要表

2.6.7.1 毒性試験：一覧表

毒性試験一覧表　　被験物質：ブデソニド

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP 適用	実施施設	試験番号	添付資料番号
単回投与毒性試験	マウス／Crl:NMRI	静脈内	単回	0, 31.6, 68.1, 147, 316, 681	適	[redacted]（ドイツ）	[redacted]	4.2.3.1-1
反復投与毒性試験	イヌ／ビーグル	直腸内	6 週間	0, 1.2, 4 mg/day（BID）	適	[redacted]（アメリカ）	[redacted]	4.2.3.2-1
	イヌ／ビーグル	直腸内	39 週間	0, 0.4, 1.2, 4 mg/day（BID）	適	[redacted]（アメリカ）	[redacted]	4.2.3.2-2
局所刺激性試験	イヌ／ビーグル	直腸内	2 週間	0, 約 1.67 mg/g（BID）	適	[redacted]（ドイツ）	[redacted]	4.2.3.6-1
	イヌ／ビーグル	直腸内	2 週間	0, 約 1.65 mg/g（BID）	適	[redacted]（ドイツ）	[redacted]	4.2.3.6-2

[redacted]

2.6.7.1 毒性試験：一覧表（続き）

毒性試験一覧表

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量（mg/kg）	GLP 適用	実施施設	試験番号	添付資料番号
不純物（類縁物質e※）の毒性評価								
単回投与毒性試験	マウス／Crl:NMRI	静脈内	単回	0, 31.6, 68.1, 147, 316	適	[redacted]（ドイツ）	[redacted]	4.2.3.7.6-1
遺伝毒性試験 復帰突然変異試験	ネズミチフス菌	*In vitro*	－	0, 100, 316, 1000, 3160, 5000 µg/plate	適	[redacted]（ドイツ）	[redacted]	4.2.3.7.6-2
不純物（ブデソニド注腸フォーム剤の劣化品）の毒性評価								
局所刺激性試験	イヌ／ビーグル	直腸内	4 週間	0, 1.58～1.75 mg/g（ブデソニド 97%含有）, 1.56 mg/g（ブデソニド 100%含有）（BID）	適	[redacted]（ドイツ）	[redacted]	4.2.3.7.6-3
製剤中不純物の *In silico* 評価								
AJG511 製剤中不純物の（Q）SAR 法を用いた変異原性の予測	－	*In silico*	－	－	－	味の素製薬（日本）	20150825Q1	4.2.3.7.6-4

[redacted]

※新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.2 トキシコキネティクス試験：一覧表

トキシコキネティクス試験の一覧表　　被験物質：ブデソニド

試験の種類	試験系	投与方法	投与量（mg/kg）	GLP 適用	試験番号	添付資料番号
6 週間反復投与毒性試験	イヌ／ビーグル	直腸内	0, 1.2, 4 mg/day（BID）	適	[redacted]	4.2.3.2-1
39 週間反復投与毒性試験	イヌ／ビーグル	直腸内	0, 0.4, 1.2, 4 mg/day（BID）	適	[redacted]	4.2.3.2-2

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験：成績の一覧表

トキシコキネティクス試験の一覧表　　被験物質：ブデソニド

1 日の投与量 (mg/day)	反復投与後の C_{max}（ng/mL）			反復投与後の AUC[d]（ng·h/mL）			
	イヌ		ヒト[c]	イヌ		ヒト[c]	
	雄	雌		雄	雌	1 回目投与	2 回目投与
0.4	0[b]	0.016[b]		算出できず[b]	0.024[b]		
1.2	0.513[a]、0.039[b]	1.46[a]、0.073[b]		3.68[a]、0.075[b]	11.2[a]、0.175[b]		
4	1.83[a]、0.109[b]	1.64[a]、0.222[b]		9.07[a]、0.565[b]	10.4[a]、1.64[b]		
4			0.776802			4.936	4.812

a：イヌ 6 週間反復投与毒性試験（投与 42 日目）
b：イヌ 39 週間反復投与毒性試験（投与 269 日目）
c：国内第 I 相試験（投与 5 日目）〔2.7.6.1 項参照〕
d：$AUC_{0\text{-}24h}$（イヌ）、$AUC_{0\text{-}12h}$（1 回目投与、ヒト）、$AUC_{12\text{-}24h}$（2 回目投与、ヒト）

2.6.7.4 毒性試験：使用ロットの一覧

使用ロット　　被験物質：ブデソニド

ロット番号	純度（%）	規格設定された不純物（%）	試験番号	試験の種類
3042301[a]	100	Desonide: 0.23 その他の類縁物質総量: 0.09 類縁物質総量: 0.32	[redacted]	イヌ局所刺激性試験
6778/M1	99.2	類縁物質総量:0.8 その他の類縁物質総量: 0.0 Cp 304: 0.0 Cp 317: 0.4 Cp 1458: <0.1 Cp 7235: 0.3	[redacted]	マウス単回投与毒性試験
70221[a]	99.17	Desonide: 0.5 その他の類縁物質総量: ND 類縁物質総量: ND	[redacted]	イヌ局所刺激性試験
70221[a, b]	97	Desonide: 0.56 その他の類縁物質総量: 2.6 類縁物質総量: 3.16	[redacted]	イヌ局所刺激性試験
7309MO90307	100.3	その他の類縁物質総量: 0.02 個別規格設定された類縁物質総量: 0.1	[redacted] [redacted]	イヌ 6 週間反復投与毒性試験 イヌ 39 週間反復投与毒性試験
95039-1/4-2.5[a]	101.18	Desonide: 0.44	[redacted]	イヌ局所刺激性試験

a：ブデソニド 2 mg 注腸フォーム剤
b：分解産物含有

使用ロット　　被験物質： 類縁物質e※

ロット番号	純度（%）	規格設定された不純物（%）	試験番号	試験の種類
TARS-264	97.9	記載なし	[redacted] [redacted]	マウス単回投与毒性試験 細菌を用いた復帰突然変異試験

※新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.5 単回投与毒性試験

被験物質：ブデソニド

動物種／系統	投与方法（溶媒／投与形態）	投与量（mg/kg）	性別及び一群の動物数	最大非致死量（mg/kg）	概略の致死量（mg/kg）	特記すべき所見	試験番号
マウス／Crl: NMRI	静脈内（CMC-Na/Tween 80/NaCl 水溶液）	0, 31.6, 68.1, 147, 316, 681	雄 5 雌 5	雌雄：147	雌雄：316	68.1 mg/kg 雌及び 147 mg/kg の雌雄で体重減少がみられた。 316 mg/kg の雌雄で運動性の減少、運動失調、呼吸困難、雌で体重減少がみられ、雌雄各 2 例が投与後 15～30 分に死亡した。 681 mg/kg では投与後 0.5 分以内に雌雄全例が死亡した。	[redacted]

その他、単回投与毒性試験の詳細は毒性試験の概要文で記載した。

2.6.7.6　反復投与毒性試験（重要な試験以外の試験）

反復投与毒性試験（重要な試験以外の試験）の詳細は毒性試験の概要文で記載した。

2.6.7.7　反復投与毒性試験

2.6.7.7.1　イヌ 6 週間反復直腸内投与試験

報告書の題名：　Budesonide: A 6-week rectal toxicity study in dogs
被験物質：ブデソニド
動物種／系統：イヌ／ビーグル
投与期間：6 週間
試験番号：[redacted]
試験開始月齢：約 7 ヵ月齢
休薬期間：なし
CTD における記載箇所：4.2.3.2-1
初回投与年月日：2009 年 6 月 30 日
投与方法：直腸内投与
GLP 適用：適
溶媒／投与形態：ブデソニド注腸フォーム剤 0.6 mg/25 mL、ブデソニド注腸フォーム剤 2 mg/25 mL、プラセボ注腸フォーム剤
特記事項：6 時間間隔で 1 日 2 回投与
無影響量：1.2 mg/day 未満

投与量（mg/day）		0（対照）		1.2（0.6 mg BID）		4（2 mg BID）	
動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
トキシコキネティクス：							
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）	投与 1 日	n/a	n/a	2.02 ± 1.63	5.07 ± 1.85	11.0 ± 2.2	13.2 ± 3.3
	投与 42 日	n/a	n/a	3.68 ± 2.86	11.2 ± 12.8	9.07 ± 1.62	10.4 ± 3.3
	%差	n/a	n/a	83%	120%	-17%	-21%
$AUC_{0\text{-}6h}$（ng·h/mL）（1 回目投与後）	投与 1 日	n/a	n/a	0.0980 ± 0.1697	0.541 ± 0.468	2.56 ± 1.09	3.23 ± 0.92
	投与 42 日	n/a	n/a	1.16 ± 0.88	0.537 ± 0.457	1.83 ± 1.25	1.44 ± 1.04
$AUC_{6\text{-}24h}$（ng·h/mL）（2 回目投与後）	投与 1 日	n/a	n/a	1.92 ± 1.48	4.53 ± 1.79	8.41 ± 2.37	9.97 ± 2.99
	投与 42 日	n/a	n/a	2.52 ± 2.12	10.6 ± 12.5	7.24 ± 0.64	8.97 ± 2.39
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	n/a	n/a	0.329 ± 0.205	0.979 ± 0.664	1.53 ± 0.52	1.99 ± 0.45
	投与 42 日	n/a	n/a	0.513 ± 0.254	1.46 ± 1.17	1.83 ± 0.71	1.64 ± 0.12
	%差	n/a	n/a	56%	49%	20%	-18%
t_{max}（h）[中央値(範囲)]	投与 1 日：1 回目投与	n/a	n/a	1 (n/a)[a]	1 (1～1)[b]	2 (1～2)	1 (1～1)
	投与 1 日：2 回目投与	n/a	n/a	1 (1～1)	1 (1～4)	1 (1～1)	1 (1～3)
	投与 42 日：1 回目投与	n/a	n/a	1 (1～1)[b]	1 (1～1)[b]	1 (1～2)	1.5 (1～3)
	投与 42 日：2 回目投与	n/a	n/a	1 (1～2)	2.5 (1～6)	2 (1～3)	1 (1～2)

mean ± SD、a：n=1、b：n=3

2.6.7.7.1　イヌ 6 週間反復直腸内投与試験（続き）

被験物質：ブデソニド

投与量（mg/day）		0（対照）		1.2（0.6 mg BID）		4（2 mg BID）	
動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
特記すべき所見：							
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	0	0
体重（投与開始前値と投与 6 週の値との%変化率）		+5.4	+5.3	+4.1	+6.2	+9.1	+6.7
摂餌量（投与期間中の平均値における対照群との%差）		n/a	n/a	-7.5	+5.0	+20.4	+32.0
一般状態		－	－	－	－	－	－
眼科学的検査		－	－	－	－	－	－
心電図検査		－	－	－	－	－	－
血液学的検査（剖検前）	網赤血球数（10^3/μL）	32.90	35.43	20.58	13.58	13.65*	21.55
	リンパ球数（10^3/μL）	3.835	3.525	3.200	2.675	2.473**	2.295
	好酸球数（10^3/μL）	0.175	0.240	0.083*	0.040**	0.038**	0.028**
血液凝固系検査		－	－	－	－	－	－
血液生化学的検査（剖検前）	ナトリウム（mEq/L）	145.8	146.5	148.8*	147.8	149.0*	147.5
	クロール（mEq/L）	113.3	111.0	113.3	111.0	110.0*	112.3
	ALP（U/L）	66.3	73.8	69.0	88.3	85.3	121.3
	GGT（U/L）	4.0	5.5	6.8*	7.0	7.8**	8.3

－：特記すべき所見なし、*：$p<0.05$、**：$p<0.01$（群ペアワイズ比較）

2.6.7.7.1　イヌ 6 週間反復直腸内投与試験（続き）

被験物質：ブデソニド

投与量（mg/day）			0（対照）		1.2（0.6 mg BID）		4（2 mg BID）	
動物数			雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
血液生化学的検査（続き）（剖検前）	AST（U/L）		27.3	30.0	22.0	19.8	17.0**	24.8
	ソルビトール脱水素酵素（U/L）		8.13	8.90	8.08	9.35	14.50**	17.30*
	BUN（mg/dL）		22.3	17.3	16.8*	17.0	21.3	18.5
	クレアチニン（mg/dL）		0.60	0.60	0.53	0.53	0.53	0.40*
	アルブミン（g/dL）		3.00	3.18	3.43**	3.73**	3.55**	3.45
	A/G 比		1.05	1.05	1.30**	1.40*	1.28**	1.30
	トリグリセリド（mg/dL）		45.8	52.3	41.3	54.0	67.8*	61.8
	コレステロール（mg/dL）		184.3	189.3	113.3*	124.0	166.8	136.5
血清中コルチゾール濃度（ng/mL）		投与前日	11.65	8.71	12.16	6.71[c]	56.26	8.68
		投与 1 日（投与前）	2.38[b]	3.50[b]	2.78[c]	5.32[d]	3.78	2.33[c]
		投与 3 週	NA[a]	6.74[c]	NA[a]	NA[a]	NA[a]	NA[a]
		剖検前	4.04[c]	1.95[c]	NA[a]	NA[a]	NA[a]	NA[a]
尿検査（剖検前）	尿量（mL）		321.3	363.8	216.3	377.5	720.0	1008.8**
	比重		1.0303	1.0253	1.0300	1.0268	1.0128	1.0070**
剖検	副腎：小型化、軽度		0	0	0	1	1	0
	胸腺：小型化、軽度		0	1	0	1	1	2
器官重量[e]	副腎	絶対重量	0.823 g	0.862 g	-35**	-42**	-50**	-48**
		相対重量（体重比）	0.0089%	0.0106%	-34*	-42**	-55**	-50**
		相対重量（脳重量比）	0.0110%	0.0119%	-35*	-42**	-48**	-42**

a：n=0、b：n=1、c：n=2、d：n=3、e：対照群は実測値の平均値、統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）絶対・相対重量とも投与群は対照群との差を%で示す。
*：$p<0.05$、**：$p<0.01$（群ペアワイズ比較）

2.6.7.7.1　イヌ 6 週間反復直腸内投与試験（続き）

被験物質：ブデソニド

投与量（mg/day）			0（対照）		1.2（0.6 mg BID）		4（2 mg BID）	
動物数			雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
器官重量[a]（続き）	肝臓	絶対重量	308.447 g	275.800 g	+12	+12	+42**	+34
		相対重量（体重比）	3.3083%	3.3706%	+16	+13	+29**	+29*
		相対重量（脳重量比）	4.1105	3.7996	+13	+11	+47**	+51
	胸腺	絶対重量	4.910 g	5.667 g	-9	-47	-53*	-50
		相対重量（体重比）	0.0520%	0.0663%	-4	-44	-57*	-51
		相対重量（脳重量比）	0.0656	0.0768	-8	-47	-52*	-43
病理組織学的検査	副腎							
	萎縮、皮質		0	0	4	4	4	4
	軽度		0	0	1	0	0	0
	中等度		0	0	3	4	1	3
	重度		0	0	0	0	3	1
	空胞化		0	0	3	4	4	3
	軽微		0	0	1	2	0	1
	軽度		0	0	1	2	1	1
	中等度		0	0	1	0	3	1
	骨髄、大腿骨							
	細胞数、減少、軽微		0	0	0	1	3	2

a：対照群は実測値の平均値、統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）絶対・相対重量とも投与群は対照群との差を%で示す。*：$p<0.05$、**：$p<0.01$（群ペアワイズ比較）

2.6.7.7.1　イヌ 6 週間反復直腸内投与試験（続き）

被験物質：ブデソニド

投与量（mg/day）		0（対照）		1.2（0.6 mg BID）		4（2 mg BID）	
動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
病理組織学的検査（続き）	骨髄、肋骨						
	細胞数、減少、軽微	0	0	0	1	4	4
	骨髄、胸骨						
	細胞数、減少、軽微	0	0	0	1	4	3
	肝臓						
	肥大、肝細胞、汎小葉性	0	0	3	4	4	4
	軽微	0	0	0	0	0	1
	軽度	0	0	3	2	0	0
	中等度	0	0	0	2	4	3
	リンパ節、下顎						
	細胞減少、リンパ球系、汎発性	0	0	2	4	3	4
	軽微	0	0	0	3	0	1
	軽度	0	0	2	1	3	3
	リンパ節、腸間膜						
	細胞減少、リンパ球系、汎発性	0	0	2	2	4	4
	軽微	0	0	1	0	0	0
	軽度	0	0	1	0	4	2
	中等度	0	0	0	2	0	2

2.6.7.7.1　イヌ 6 週間反復直腸内投与試験（続き）

被験物質：ブデソニド

投与量（mg/day）		0（対照）		1.2（0.6 mg BID）		4（2 mg BID）	
動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
病理組織学的検査（続き）	皮膚						
	脱毛／貧毛、軽微	0	0	0	1	4	4
	脾臓						
	細胞減少、リンパ球系、汎発性	0	0	3	4	3	4
	軽微	0	0	1	4	0	1
	軽度	0	0	2	0	3	3
	胸腺						
	細胞減少、リンパ球系、皮質	4	1	4	4	4	4
	軽微	4	1	1	0	0	0
	軽度	0	0	0	1	0	0
	中等度	0	0	3	3	0	1
	重度	0	0	0	0	4	3

2.6.7.7.2　イヌ 39 週間反復直腸内投与試験

報告書の題名：Budesonide: A 39-week rectal toxicity study in dogs
被験物質：ブデソニド
動物種／系統：イヌ／ビーグル
投与期間：39 週間
試験番号：[redacted]
試験開始月齢：約 6.5～7.5 ヵ月齢
休薬期間：なし
CTD における記載箇所：4.2.3.2-2
初回投与年月日：2010 年 6 月 23 日
投与方法：直腸内投与
GLP 適用：適
溶媒／投与形態：ブデソニド注腸フォーム剤 0.2 mg/25 mL、ブデソニド注腸フォーム剤 0.6 mg/25 mL、ブデソニド注腸フォーム剤 2 mg/25 mL、プラセボ注腸フォーム剤
特記事項：6 時間間隔で 1 日 2 回投与
無影響量：0.4 mg/day 未満

投与量（mg/day）		0（対照）		0.4（0.2 mg BID）		1.2（0.6 mg BID）		4（2 mg BID）	
動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
トキシコキネティクス：									
$AUC_{0\text{-}24h}$（ng·h/mL）	投与 1 日	n/a	n/a	1.51 ± 0.91	1.38 ± 0.56	2.81 ± 1.17	6.15 ± 2.67	8.27 ± 1.40	18.4 ± 12.8
	投与 269 日	n/a	n/a	算出できず[c]	0.024 ± 0.048	0.075 ± 0.077	0.175 ± 0.160	0.565 ± 0.944	1.64 ± 1.50[c]
	%差	n/a	n/a	-100%	-98%	-97%	-97%	-93%	-91%
C_{max}（ng/mL）	投与 1 日	n/a	n/a	0.226 ± 0.129	0.240 ± 0.086	0.357 ± 0.103	1.02 ± 0.66	1.07 ± 0.23	2.72 ± 1.36
	投与 269 日	n/a	n/a	0[c]	0.016 ± 0.032	0.039 ± 0.030	0.073 ± 0.056	0.109 ± 0.143	0.222 ± 0.209[c]
	%差	n/a	n/a	-100%	-93%	-89%	-93%	-90%	-92%
t_{max} (h) [中央値(範囲)]	投与 1 日：1 回目投与	n/a	n/a	1 (1～1)	1 (1～1)	1 (1～1)	1 (1～2)	1 (1～1)	1 (1～1)
	投与 1 日：2 回目投与	n/a	n/a	7 (7～7)	7 (7～8)	7 (7～12)	7 (7～8)	7 (7～8)	7 (7～8)
	投与 269 日：1 回目投与	n/a	n/a	n/a	n/a	1 (1～6)[c]	1 (1～1)[b]	1 (1～1)[b]	1 (1～1)[c]
	投与 269 日：2 回目投与	n/a	n/a	n/a	7[a]	7 (7～7)[b]	7 (7～7)[b]	7 (7～7)[c]	7 (7～24)[c]

mean ± SD 、a：n=1、b：n=2、c：n=3

2.6.7.7.2　イヌ 39 週間反復直腸内投与試験（続き）

被験物質：ブデソニド

投与量（mg/day）			0（対照）		0.4（0.2 mg BID）		1.2（0.6 mg BID）		4（2 mg BID）	
動物数			雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
特記すべき所見：										
死亡及び屠殺動物数			0	0	1	0	0	0	0	1
体重：投与 39 週（対照群との%差）			10.400	8.713	+5.0	-6.0	-5.8	-12.9	-1.1	-2.4
摂餌量：投与期間中の平均値（対照群との%差）			281.6	247.7	+0.8	-2.9	-3.8	+5.9	+11.8	-9.6
一般状態			－	－	－	－	－	－	－	－
眼科学的検査			－	－	－	－	－	－	－	－
心電図検査			－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査	赤血球数（10^6/μL）	投与 13 週	7.723	7.340	6.703*	7.605	7.020	7.385	6.888	6.883
	MCV（fL）	剖検前	66.33	66.28	67.60[a]	66.85	69.05*	67.08	68.03	66.67[a]
	MCH（pg）	剖検前	22.18	21.95	22.90[a]	22.48	23.38*	22.55	22.90	22.73[a]
	MCHC（g/dL）	剖検前	33.40	33.10	33.87[a]	33.60	33.83	33.63	33.65	34.10[a]*
	網赤血球数（10^3/μL）	投与 13 週	50.03	48.50	34.70	36.18	20.68*	24.83	24.10*	29.03
		剖検前	16.95	33.20	26.37[a]	25.95	13.83	25.98	22.80	19.37[a]
	好中球数（10^3/μL）	剖検前	5.383	7.065	6.967[a]	7.915	7.263*	5.180	5.055	5.697[a]
	リンパ球数（10^3/μL）	剖検前	3.168	3.015	2.967[a]	3.023	2.553	2.640	2.585	2.017[a]
	好酸球数（10^3/μL）	投与 13 週	0.223	0.205	0.208	0.220	0.153	0.048**	0.083**	0.043**
		剖検前	0.270	0.220	0.323[a]	0.340	0.265	0.195	0.218	0.157[a]
血液凝固系検査			－	－	－	－	－	－	－	－

a：n=3、－：特記すべき所見なし、*：p<0.05、**：p<0.01（群ペアワイズ比較）

2.6.7.7.2　イヌ 39 週間反復直腸内投与試験（続き）

被験物質：ブデソニド

投与量（mg/day）			0（対照）		0.4（0.2 mg BID）		1.2（0.6 mg BID）		4（2 mg BID）	
動物数			雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
血液生化学的検査	GGT（U/L）	投与 13 週	3.3	2.5	3.8	3.3	4.5	4.5	5.5	7.3**
		剖検前	4.8	4.5	4.3[d]	4.3	5.0	4.8	5.8	7.7[d]**
	AST（U/L）	投与 13 週	28.3	25.3	23.3	24.3	20.0*	21.0	20.5*	19.3*
		剖検前	26.0	26.3	27.0[d]	26.5	22.8	24.8	20.0	17.7[d]*
	ソルビトール脱水素酵素（U/L）	投与 13 週	4.70	6.08	7.30	6.08	6.33	7.45	6.88	12.80**
		剖検前	2.68	4.65	3.90[d]	4.98	4.60	5.98	3.13	8.33[d]*
	クレアチニン（mg/dL）	投与 13 週	0.63	0.63	0.50**	0.55	0.53**	0.55	0.50**	0.43**
		剖検前	0.58	0.60	0.60[d]	0.53	0.50	0.53	0.50	0.43[d]*
	トリグリセリド（mg/dL）	投与 13 週	50.0	53.0	36.3	54.8	38.3	46.0	35.5	70.5*
		剖検前	30.5	45.8	34.3[d]	39.0	39.3	46.3	29.3	65.7[d]
血清中コルチゾール濃度（ng/mL）		投与前日	11.62[d]	2.52[b]	10.27[d]	17.45[c]	21.61[b]	4.30[c]	8.97[c]	NA[a]
		投与 1 日（投与前）	12.00[d]	4.88[b]	6.84[d]	35.86[b]	6.87[b]	8.61[c]	13.30[c]	3.48[b]
		投与 13 週	1.71[b]	1.89[c]	2.09[b]	NA[a]	NA[a]	NA[a]	NA[a]	NA[a]
		剖検前	2.07[d]	NA[a]	NA[a]	1.78[d]	NA[a]	NA[a]	NA[a]	NA[a]
尿検査	尿量（mL）	投与 13 週	340.0	411.3	341.3	232.5	411.3	248.8	816.3*	621.3
		剖検前	412.5	251.3	128.3[d]	118.8	292.5	177.5	523.8	201.7[d]
	比重	投与 13 週	1.0123	1.0235	1.0228	1.0315	1.0115	1.0258	1.0130	1.0170
		剖検前	1.0163	1.0478	1.0147[d]	1.0450	1.0313	1.0368	1.0218	1.0163[d]
剖検	副腎：小型化		0	0	0	0	0	0	0	2
	軽度		0	0	0	0	0	0	0	1[e]
	中等度		0	0	0	0	0	0	0	1

a：n=0、b：n=1、c：n=2、d：n=3、e：死亡例、*：$p<0.05$、**：$p<0.01$（群ペアワイズ比較）

2.6.7.7.2　イヌ 39 週間反復直腸内投与試験（続き）

被験物質：ブデソニド

投与量（mg/day）			0（対照）		0.4（0.2 mg BID）		1.2（0.6 mg BID）		4（2 mg BID）	
動物数			雄：4	雌：4	雄：4[c]	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4[c]
器官重量[a]	副腎	絶対重量	1.143 g	1.064 g	-28	-14	-48*	-40*	-42*	-51**
		相対重量（体重比）	0.0114%	0.0123%	-34	-9	-46*	-30	-43*	-49*
		相対重量（脳重量比）	0.0144	0.0141	-28	-11	-46**	-38*	-42*	-50**
	脾臓	絶対重量	81.692 g	68.743 g	-11	-22	-17	-28	-33	-28
		相対重量（体重比）	0.8143%	0.7930%	-17	-17	-15	-17	-33	-27
		相対重量（脳重量比）	1.0498%	0.9128%	-14	-19	-17	-27	-35	-28
病理組織学的検査[b]	副腎									
	萎縮、皮質		0	0	3[c]	2	4	4	4	4[c]
	軽微		0	0	3[c]	2	1	0	0	0
	軽度		0	0	0	0	0	4	0	0
	中等度		0	0	0	0	3	0	4	1[c]
	重度		0	0	0	0	0	0	0	3
	骨髄、大腿骨									
	細胞数、減少、軽微		0	0	0	0	1	0	0	1
	骨髄、肋骨									
	細胞数、減少、軽微		0	0	0	0	1	0	0	1
	骨髄、胸骨									
	細胞数、減少、軽微		0	0	0	0	1	0	0	1
	肝臓									
	グリコーゲン増加、細胞質内		0	2	2	3	4	2	4	4[c]
	軽微		0	2	1	1	2	1	1	0
	軽度		0	0	1	2	2	0	3	3
	中等度		0	0	0	0	0	1	0	1[c]

a：対照群は実測値の平均値、統計学的有意差は実測値に基づく（%ではない）絶対・相対重量とも投与群は対照群との差を%で示す。
b：0.4 mg/day の死亡例では包皮の潰瘍形成及び炎症、4 mg/day の死亡例では全身性の毛包虫症がみられた。また、1.2 mg/day の雌雄各 1 例の生存例でも全身性の毛包虫症がみられた。
c：死亡 1 例を含む、*：$p<0.05$、**：$p<0.01$（群ペアワイズ比較）

2.6.7.7.2　イヌ 39 週間反復直腸内投与試験（続き）

被験物質：ブデソニド

投与量（mg/day）		0（対照）		0.4（0.2 mg BID）		1.2（0.6 mg BID）		4（2 mg BID）	
動物数		雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4	雄：4	雌：4
病理組織学的検査（続き）	リンパ節、下顎								
	細胞減少、リンパ球系、汎発性、軽微	0	0	0	0	0	0	1	2
	リンパ節, 腸管膜								
	細胞減少、リンパ球系、汎発性	0	0	1[a]	0	0	0	4	3[a]
	軽微	0	0	1[a]	0	0	0	0	1[a]
	軽度	0	0	0	0	0	0	4	2
	皮膚								
	萎縮、軽微	0	0	2[a]	0	2	3	4	3[a]
	脾臓								
	細胞減少、リンパ球系、汎発性	0	0	1	0	1	0	4	2[a]
	軽微	0	0	1	0	1	0	3	0
	軽度	0	0	0	0	0	0	1	2[a]
	胸腺								
	細胞減少、リンパ球系、汎発性	4	4	3[a]	4	3	3	4	3
	軽微	4	1	0	2	2	2	2	0
	軽度	0	3	1	1	1	1	0	2
	中等度	0	0	2[a]	1	0	0	1	0
	重度	0	0	0	0	0	0	1	1

a：n=3、死亡 1 例を含む

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

In Vitro 遺伝毒性試験の詳細は毒性試験の概要文で記載した。

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

In Vivo 遺伝毒性試験の詳細は毒性試験の概要文で記載した。

2.6.7.10 がん原性試験

がん原性試験の詳細は毒性試験の概要文で記載した。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

生殖発生毒性試験（重要な試験以外の試験）の詳細は毒性試験の概要文で記載した。

2.6.7.12 生殖発生毒性試験：受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験は実施していない。

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

胚・胎児発生に関する試験は実施していない。

2.6.7.14 生殖発生毒性試験：出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験

出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験は実施していない。

2.6.7.15 新生児を用いた試験

新生児を用いた試験は実施していない。

2.6.7.16 局所刺激性試験

被験物質：ブデソニド

動物種／系統	投与経路	調製方法／投与量	1 群の動物数	投与期間	主な所見	試験番号
イヌ／ビーグル	直腸内	プラセボ注腸フォーム剤（0.9%食塩液）15 mL BID ブデソニド注腸フォーム剤1 g（約1.67 mg）15 mL BID	雌 3	14 日間	剖検及び病理組織学的検査では直腸に被験物質による影響はみられなかった。	[redacted]
イヌ／ビーグル	直腸内	プラセボ注腸フォーム剤（0.9%食塩液）15 mL BID ブデソニド注腸フォーム剤1 g（約1.65 mg）15 mL BID	雌 3	14 日間	剖検及び病理組織学的検査では直腸に被験物質による影響はみられなかった。	[redacted]

その他、局所刺激性試験の詳細は毒性試験の概要文で記載した。

2.6.7.17 その他の毒性試験

不純物の毒性試験

被験物質： 類縁物質e※

試験の種類 動物種／系統	投与経路／ 投与期間	調製方法／投与量	1 群の動物数	主な所見	試験番号
単回投与毒性試験 マウス／Crl:NMRI	静脈内／ 単回	0.75% CMC-Na、0.04% Tween 80、0.07%NaCl 水溶液で調製／31.6, 68.1, 147, 316 mg/kg	雄 5 雌 5	68.1 mg/kg 以上の雌雄で運動性の減少、運動失調及び呼吸困難がみられ、これらに加え 316 mg/kg の雌雄では筋緊張の低下、間代性痙攣及び強直性痙攣が認められた。147 mg/kg で雌雄各 1 例が投与後 15～30 分に死亡し、雌 1 例がさらに投与 4 日目に死亡した。316 mg/kg では雌雄全例が投与後 5～15 分に死亡した。無影響量は雌雄で 31.6 mg/kg であり、LD_{50}は雄で 157 mg/kg、雌で 150 mg/kg であった。	[redacted]
遺伝毒性試験 復帰突然変異試験 ネズミチフス菌（T98, TA100, TA102, TA1535 及び TA1537）	*In vitro*	ラット肝 S9 画分による代謝活性化、プレート法／100, 316, 1000, 3160, 5000 µg/plate	プレート：3	類縁物質e※には遺伝子突然変異誘発性はなかった。	[redacted]

不純物の毒性試験

被験物質：ブデソニド注腸フォーム剤の劣化品

試験の種類 動物種／系統	投与経路／ 投与期間	調製方法／投与量	1 群の動物数	主な所見	試験番号
局所刺激性試験 イヌ／ビーグル	直腸内／ 4 週間	プラセボ注腸フォーム剤 15 mL BID ブデソニド注腸フォーム剤 1 g（ブデソニド 97.0%含有）15 mL BID ブデソニド注腸フォーム剤 1 g（ブデソニド 100%含有）15 mL BID	雌 3	剖検及び病理組織学的検査では直腸に古いバッチ、新しいバッチともに被験物質による影響はみられなかった。	[redacted]

※新薬承認情報提供時に置き換え

2.6.7.17 その他の毒性試験（続き）

製剤中不純物の（Q）SAR 法を用いた変異原性の予測

類縁物質名	化合物名	Derek®（Ver.4.1.0）	CASE Ultra®（Ver.1.6.0.3）		復帰突然変異試験	判定	クラス分類
			GT1_A7B	GT1_AT_ECOLI			
類縁物質 a※	[redacted]	Plausible	Positive	Negative	Positive	Positive	2
類縁物質 b※	[redacted]	Plausible	Positive	Negative	Negative	Negative	5
類縁物質 c※	[redacted]	No Alerts Matched	Negative	Negative	NT	No structural alerts	5
類縁物質 d※	[redacted]	No Alerts Matched	Negative	Negative	NT	No structural alerts	5
その他	類縁物質 f※	No Alerts Matched	Negative	Negative	NT	No structural alerts	5

NT: not tested

その他、その他の毒性試験の詳細は毒性試験の概要文で記載した。

※新薬承認情報提供時に置き換え