

ジスロマック SR 成人用ドライシロップ 2g  
アジスロマイシン水和物  
単回投与製剤

第2部（モジュール2）CTDの概要

2.6 非臨床試験の概要文及び概要表  
毒性試験

ファイザー株式会社



## 目 次

2.6.6 毒性試験の概要文 .....	5
2.6.6.1 まとめ .....	5
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 .....	8
2.6.6.4 遺伝毒性試験 .....	8
2.6.6.5 がん原性試験 .....	8
2.6.6.6 生殖発生毒性試験 .....	8
2.6.6.7 局所刺激性試験 .....	8
2.6.6.8 その他の毒性試験 .....	9
2.6.6.8.1 不純物の毒性 .....	9
2.6.6.8.2 新規添加剤の毒性試験 .....	9
2.6.6.9 考察および結論 .....	29
2.6.6.10 図表 .....	30
2.6.7 毒性試験概要表 .....	30

## 【略語および用語の定義一覧表】

用語および略語	省略していない表現または用語の定義
AUC	血清または血漿中濃度－時間曲線下面積
CHO 細胞	チャイニーズハムスター卵巣由来細胞
C <sub>max</sub>	最高血清または血漿中濃度
FAO	国連食糧農業機関
JECFA	FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives ; 国連食糧農業機関 (FAO) および世界保健機関 (WHO) 合同食品添加物専門家会議
LD <sub>50</sub>	50%致死量
MIC	Minimal inhibitory concentration : 最小発育阻止濃度
MTDI	Maximum tolerable daily intake : 最大耐用 1 日摂取量
NaH <sub>2</sub> PO <sub>4</sub>	リン酸二水素ナトリウム
Na <sub>2</sub> HPO <sub>4</sub>	リン酸水素二ナトリウム
Na <sub>3</sub> PO <sub>4</sub>	リン酸三ナトリウム
S. typhimurium	Salmonella typhimurium : ネズミチフス菌
USP	United States Pharmacopeia : 米国薬局方
WHO	世界保健機関
薬添規	医薬品添加物規格 2003, 同追補
食添	食品添加物

## 2.6.6 毒性試験の概要文

### 2.6.6.1 まとめ

アジスロマイシン経口懸濁液用徐放性製剤（以下、アジスロマイシン単回投与製剤）について、新用量である 2 g において、アジスロマイシン IR 錠 500 mg (250 mg 錠×2)，1 日 1 回，3 日間投与と総曝露量が同様であることが既に確認されている（2.7.2.2.1.1 項参照）。また、現行製剤の初回申請時に提出したラットおよびイヌ 6 カ月間反復経口投与毒性試験において、20 mg/kg/日（ラット）および 10 mg/kg/日（イヌ）の無毒性量で、6 カ月間投与したとき（Day 170）の平均血漿中濃度がそれぞれ  $1.5 \pm 0.3 \mu\text{g}/\text{mL}$ ,  $0.8 \mu\text{g}/\text{mL}$  であり、24 時間における血漿中濃度－時間曲線下面積（AUC<sub>0-24</sub>）は、イヌで  $15.4 \pm 1.9 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であった<sup>注1), 2)</sup>。日本人健康成人にアジスロマイシン単回投与製剤を投与したときの最高血清中濃度（C<sub>max</sub>）および血清中濃度－時間曲線下面積（AUC<sub>0-24</sub>）（平均値±標準偏差）がそれぞれ  $1.24 \pm 0.20 \mu\text{g}/\text{mL}$  および  $9.39 \pm 1.94 \mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$  であり（2.7.2.2.1.1 項参照），上述の毒性試験における曝露量はこれらの値と比較して同程度かそれ以上であるため単回投与製剤に含まれるアジスロマイシン自体の毒性試験は行っていない。

アジスロマイシン単回投与製剤の主な不純物である分解物 II\*<sup>注3)</sup>，アジスロマイシン N-オキシド\*，および分解物 I\*<sup>注4)</sup> の毒性について検討した。分解物 II\*，アジスロマイシン N-オキシド\*，および分解物 I\*は，主要な代謝物として同定されている<sup>注5), 6)</sup>。これらの不純物については、アジスロマイシンの毒性試験において安全性評価が完了している。

また、アジスロマイシン単回投与製剤に含まれる新規添加剤として、無水リン酸三ナトリウムおよびポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコールの毒性評価を行った。なお、無水リン酸三ナトリウムについては文献調査に基づいて評価した。

評価に用いた毒性試験を表 1 に示す。

注1) ジスロマック®錠初回申請時添付資料 二-5

注2) ジスロマック®錠初回申請時添付資料 二-6

注3) 分解物 II\*（ジスロマック®錠初回申請時資料概要へ項）

注4) 分解物 I\*（ジスロマック®錠初回申請時資料概要へ項）

注5) ジスロマック®錠初回申請時資料概要へ項

注6) Azithromycin Biotransformation (4.3.4 参考資料 IM-1)

\*；新葉承認情報提供時に置き換えた

表 1 毒性評価に用いた試験一覧

試験の種類	投与経路	動物種
新規添加剤の毒性 <u>無水リン酸三ナトリウム</u>		
単回投与毒性試験	静脈内	ウサギ
反復投与毒性試験	静脈内, 混餌	ラット, モルモット <i>S. typhimurium</i>
遺伝毒性試験	<i>in vitro</i>	
がん原性試験	混餌	ラット
生殖発生毒性試験	卵黄嚢, 気室	ニワトリ受精卵
<u>ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコール</u>		
単回投与毒性試験	経口	ラット, イヌ
反復投与毒性試験	混餌, 経口	ラット, イヌ
遺伝毒性試験		
細菌を用いる復帰突然変異試験	<i>in vitro</i>	<i>S. typhimurium</i>
ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験	<i>in vitro</i>	CHO 細胞
細胞形質転換試験	<i>in vitro</i>	BALB 3T3 細胞
不定期 DNA 合成試験	<i>in vitro</i>	ラット肝細胞
生殖発生毒性試験	混餌	ラット

その他の毒性：

**不純物の毒性：**アジスロマイシン単回投与製剤には不純物として、分解物 II\* <sup>注1)</sup>、アジスロマイシン N-オキシド\*、および分解物 I\* <sup>注2)</sup>が確認されされており、規格値は [ ]、[ ]、および [ ] % である（2.3.P.5.6 項参照）。分解物 II\*、アジスロマイシン N-オキシド\*、および分解物 I\*は主要な代謝物として同定されている<sup>注3), 4)</sup>。これらの不純物については、アジスロマイシンの毒性試験において安全性評価が完了している。

**新規添加剤の毒性試験：**アジスロマイシン単回投与製剤 2 g 中には、無水リン酸三ナトリウム [ ] が [ ] mg、およびポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコール（葉添規）が [ ] mg 含まれており、両者とも経口投与での予定 1 日最大使用量が使用前例を超えることから、新規添加剤として毒性評価を行った。

**無水リン酸三ナトリウムの毒性：**無水リン酸三ナトリウムの毒性をリン酸ナトリウムとして評価した結果、ウサギへの単回静脈内投与による毒性は認められなかった。ラットへの静脈内投与では、腎臓の腿色、腎糸球体の肥大、空胞化、好塩基性顆粒の蓄積、およびリン酸カルシウムの沈着が認められた。また、ラットおよびモルモットへ混餌投与した試験において、高用量のリン酸ナトリウム塩過剰投与による最も重要かつ特異的と考えられる有害作用として軟組織の石灰沈着が認められ、特に胃、腎、および大動脈に顕著であった。他にも、腎肥大や、がん原性試験において膀胱における乳頭状および結節性過形成の増加が認められた。また、鶏卵を用いた催奇形

注1) 分解物 II\* (ジスロマック®錠初回申請時資料概要へ項)

注2) 分解物 I\* (ジスロマック®錠初回申請時資料概要へ項)

注3) ジスロマック®錠初回申請時資料概要へ項

注4) Azithromycin Biotransformation (4.3.4 参考資料 IM-1)

\* ; 新薬承認情報提供時に置き換えた

性試験ではふ化後に奇形が認められた。これらの所見は、高用量のリン酸ナトリウムを投与した場合であり、低用量であれば発現しないことも確認されている。また、他の主要な組織では異常は認められず毒性の低い物質であると考えられた。細菌を用いる復帰突然変異試験において遺伝毒性は認められなかった。

ラットで腎石灰沈着が認められた下限用量では飼料内に 1% のリンが含有されていたため、これをヒトに外挿すると、成人の平均 1 日摂取カロリーを 2800 kcal、食品 1gあたりの熱量を 4.2 kcal とすると、1 日に摂取される食品量は 667 g であり、その 1%として 6.7 g が腎石灰沈着を引き起こすリン摂取量と推定される<sup>注1), 2)</sup>。以上の推定値からある程度の安全域を設け、国連食糧農業機関(FAO)および世界保健機関(WHO)合同食品添加物専門家会議(FAO/WHO Joint Expert Committee on Food Additives, 以下, JECFA)では最大耐用 1 日摂取量(Maximum Tolerable Daily Intake, 以下, MTDI)を 70 mg/kg と設定している<sup>注3)</sup>。

アジスロマイシン単回投与製剤 2 g に含まれる無水リン酸三ナトリウムの 1 日最大摂取量は [ ] mg/日 (体重 50 kg のヒトで約 [ ] mg/kg) である。今回の使用量は MTDI の [ ] であるため、経口投与で臨床上問題となる毒性が発現する可能性は低いと考えられた。

**ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコールの毒性：**ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコールは、一連のエチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロック共重合体(以下 pluronic polyols)の一種で、製造元の米国 [ ] 社が包括的に毒性を評価しており、ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコールの毒性試験としては、ラット経口単回投与毒性試験および 4 種の *in vitro* 遺伝毒性試験を実施している。ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコールとしての評価が実施されていない毒性試験項目については、化学構造が同一で重合度が異なり、より毒性が強く現れるものと思われるポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール(薬添規、以下 Poloxamer 188<sup>注4)</sup>)、Poloxamer 338<sup>注5)</sup>(USP、ポリオキシエチレン : 282、プロピレン : 44) または Poloxamer 331<sup>注6)</sup>(ポリオキシエチレン : 14、プロピレン : 54) の試験成績で代替した。単回投与毒性では、ラットにおけるポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコールの 10000 mg/kg まで、イヌにおいて Poloxamer 188 の 15000 mg/kg まで死亡例は認められなかった。反復投与毒性試験では、Poloxamer 188 のラット混餌 6 カ月間試験で 5% の用量まで変化は認められず、混餌 2 年間試験で 5% 以上の用量で下痢、7.5% の用量で体重増加抑制が認められた。また、Poloxamer 188 のイヌ経口 6 カ月間試験では最高用量の 100 mg/kg まで毒性変化は認められなかった。遺伝毒性に関しては、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験、細

注1) Lang K. Phosphatbedarf und Schäden durch hohe Phosphatzufuhr. Z Lebensmitt -Untersuch 1959; 110: 450-6.

注2) Van Genderen H. Phosphatbedarf und Grenzen der Phosphatzufuhr. Z Ernahrungsw 1961; Suppl 1: 32-44.

注3) Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: emulsifiers, stabilizers, bleaching and maturing agents (Seventh Report of the Expert Committee). FAO Nutrition Meetings Report Series, No.25, 1964; WHO Technical Report Series, No.281, 1964.

注4) 同義名称：Pluronic F68, Lutrol F68, 平均分子量 5900～12500 (薬添規)

注5) 同義名称：Pluronic F108, 平均分子量 12700～17400 (USP)

注6) 同義名称：Pluronic L101, 平均分子量 3800 ([ ] 社資料)

胞形質転換試験およびラット肝細胞を用いる *in vitro* 不定期 DNA 合成試験のいずれの試験系においても陰性であった。がん原性試験は実施されていないが、Poloxamer 188 のラット混餌 2 年間試験の剖検所見から腫瘍発生を評価した結果、腫瘍発生の増加は認められなかった。生殖発生毒性では、Poloxamer 338 および 331 のラット混餌 3 世代投与試験でそれぞれの最高用量 2.5% および 0.5% の用量まで、いずれの世代にも生殖能ならびに出生児の発生、生存および成長に影響は認められなかった。以上の結果から、ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコールを含む pluronic polyols はきわめて毒性の低い物質であり、アジスロマイシン単回投与製剤の予定 1 日最大用量 2 g に含有されるポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコールの摂取量 [ ] mg (体重 50 kg のヒトで約 [ ] mg/kg) では、臨床上問題となる毒性が発現する可能性はきわめて低いと考えられた。

#### 2.6.6.2 単回投与毒性試験

記載事項なし

#### 2.6.6.3 反復投与毒性試験

記載事項なし

#### 2.6.6.4 遺伝毒性試験

記載事項なし

#### 2.6.6.5 がん原性試験

記載事項なし

#### 2.6.6.6 生殖発生毒性試験

記載事項なし

#### 2.6.6.7 局所刺激性試験

アジスロマイシン単回投与製剤の臨床投与経路は経口であるため、局所刺激性については評価しなかった。

### 2.6.6.8 その他の毒性試験

#### 2.6.6.8.1 不純物の毒性

アジスロマイシン単回投与製剤には不純物として、分解物Ⅱ\*<sup>注1)</sup>、アジスロマイシンN-オキシド\*、および分解物Ⅰ\*<sup>注2)</sup>が確認されされており、規格値は■、■、および■%である(2.3.P.5.6項参照)。分解物Ⅱ\*、アジスロマイシンN-オキシド\*、および分解物Ⅰ\*は主要な代謝物として同定されている<sup>注3), 4)</sup>。これらの代謝物の尿、糞、および胆汁中への排泄量を表2に示した。なお、これらの不純物については、アジスロマイシンの毒性試験において安全性評価が完了している。

表2 ラット、イヌ、およびヒトの尿、糞、および胆汁中における代謝物の含量

不純物	種	尿 (%)	糞 (%)	胆汁 (%)
分解物Ⅱ*	ラット	3.1	9.4	1.0
	ヒト	0.67	—	—
アジスロマイシンN-オキシド*	ラット	<1	—	3.9
	イヌ	—	—	10.7
	ヒト	3.4	—	2.4
分解物Ⅰ*	ラット	0.1	12.6	3.7
	ヒト	0.06	—	—

引用：ジスロマック®錠初回申請時資料概要へ項

引用：4.3.4 参考資料 IM-1 Azithromycin Biotransformation Table 1

#### 2.6.6.8.2 新規添加剤の毒性試験

アジスロマイシン単回投与製剤に含まれる添加剤のうち、無水リン酸三ナトリウム[■]およびポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコール(薬添規)の2種は、経口投与での予定1日最大使用量が使用前例を超えていていることから、新規添加剤として毒性評価を行った。

##### 2.6.6.8.2.1 無水リン酸三ナトリウムの毒性

###### (1) まとめ

リン酸三ナトリウム[Na<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>]は、結晶物(12, 6水塩)および無水物があり、それぞれをリン酸三ナトリウム(結晶)およびリン酸三ナトリウム(無水)と称する。アジスロマイシン単回投与製剤に含まれる無水リン酸三ナトリウムの1日最大摂取量は■mg/日(体重50kgのヒトで約■mg/kg)である。本邦における使用前例は外用剤として3.0mg/gであり、経口投与での使用実績はない。また、水和物としてのリン酸三ナトリウムの本邦における使用前例は、経口投与で60μg、外用剤として3.0mg/g、静脈内注射で32mg、筋肉内注射で32mgである<sup>注5)</sup>。

注1) 分解物Ⅱ\*(ジスロマック®錠初回申請時資料概要へ項)

注2) 分解物Ⅰ\*(ジスロマック®錠初回申請時資料概要へ項)

注3) ジスロマック®錠初回申請時資料概要へ項

注4) Azithromycin Biotransformation (4.3.4 参考資料 IM-1)

注5) 医薬品添加物事典 2007

リン酸ナトリウムは食品添加物としても用いられているが、使用基準が無く、かんすいの原料、プロセスチーズ、チーズフードおよびプロセスチーズ加工品の乳化剤、無機塩の調味料として用いられている。また砂糖の精製、 $\alpha$ -デンプンの製造などに用いられる。

無水リン酸三ナトリウムの毒性は、JECFAにおいて評価されており、リン酸二水素ナトリウム ( $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ )、リン酸水素二ナトリウム ( $\text{Na}_2\text{HPO}_4$ )、リン酸三ナトリウムのリンとしてのヒトでのMTDIを70 mg/kgと定めている<sup>注1)</sup>。この根拠となる毒性評価を引用し表3に示す。これらの試験では、無水リン酸三ナトリウムの毒性をリン酸ナトリウムとして評価されている。

表3 リン酸ナトリウムの毒性評価に用いられた試験一覧

試験の種類および期間	投与経路	動物種
単回投与毒性試験 <sup>a)</sup>	静脈内	ウサギ
反復投与毒性試験		
2週間毒性試験 <sup>b)</sup>	静脈内	ラット
10週間毒性試験 <sup>c)</sup>	混餌	ラット貧血モデル
150日間毒性試験 <sup>d)</sup>	混餌	ラット
>500日間毒性試験 <sup>e)</sup>	混餌	モルモット
12週間毒性試験 <sup>f)</sup>	混餌	モルモット
遺伝毒性試験		
細菌を用いる復帰突然変異試験 <sup>g)</sup>	in vitro	<i>S.typhimurium</i>
がん原性試験		
32週間投与による膀胱内がん原性試験 <sup>h)</sup>	混餌	ラット
生殖発生毒性試験		
鶏卵ふ化試験（催奇形性試験） <sup>i)</sup>	卵黄嚢、気室	ニワトリ受精卵

- a) 引用 : Moore GL, Boswell GW, Ledford ME, et al. Toxicity and clearance of sodium phosphate intravenously injected into rabbits. Mil Med 1988; 153(4): 203-6.
- b) 引用 : Tsuchiya N, Matsushima S, Takasu N, et al. Glomerular calcification induced by bolus injection with dibasic sodium phosphate solution in Sprague-Dawley rats. Toxicol Pathol 2004; 32(4): 408-12.
- c) 引用 : Chapman DG and Campbell JA. Effect of calcium and phosphorus salts on the utilization of iron by anaemic rats. Brit J Nutrition 1957; 11: 127-33.
- d) 引用 : Dymsha HA, Reussner G Jr and Thiessen R Jr. Effect of normal and high intakes of orthophosphate and metaphosphate in rats. J Nutrition 1959; 69: 419-28.
- e) 引用 : Hogan AG, Regan WO and House WB. Calcium phosphate deposits in guinea pigs and the phosphorus content of the diet. J Nutrition 1950; 41: 203-13.
- f) 引用 : House WB and Hogan AG. Injury to guinea pigs that follows a high intake of phosphates. J Nutrition 1955; 55: 507-17.
- g) 引用 : 藤田博、青木直人、佐々木美枝子. *Salmonella typhimurium* TA97, TA102を用いた食品添加物の変異原性試験（第9報）東京都衛生研究所年報 1994; 45: 191-9.
- h) 引用 : Shibata M, Kagawa M, Kawabe M, et al. Comparative promoting activities of phosphate salts on rat two-stage bladder carcinogenesis under conditions of equivalent urinary  $\text{Na}^+$  or  $\text{K}^+$  levels. Teratog Carcinog Mutagen 1991; 11: 305-16.
- i) 引用 : Verrett MJ, Scott WF, Reynaldo EF, et al. Toxicity and teratogenicity of food additive chemicals in the developing chicken embryo. Toxicol Appl Pharmacol 1980; 56: 265-73.

ウサギへの単回静脈内投与による毒性は認められなかった。ラットへの静脈内投与では、腎臓の腿色、腎糸球体の肥大、空胞化、好塩基性顆粒の蓄積、およびリン酸カルシウムの沈着が認め

注1) Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: emulsifiers, stabilizers, bleaching and maturing agents (Seventh Report of the Expert Committee). FAO Nutrition Meetings Report Series, No.25, 1964; WHO Technical Report Series, No.281, 1964.

られた。また、ラットおよびモルモットへ混餌投与した試験において、高用量のリン酸塩過剰投与による最も重要かつ特異的と考えられる有害作用として軟組織の石灰沈着が認められ、特に胃、腎、および大動脈に顕著であった。他にも、腎肥大や、がん原性試験において膀胱における乳頭状および結節性過形成の増加が認められた。また、鶏卵を用いた催奇形性試験では、ふ化後に奇形が認められた。これらの所見は、高用量のリン酸ナトリウムを投与した場合であり、低用量であれば発現しないことも確認されている。また、他の主要な組織では異常は認められなかった。

ラットで腎石灰沈着が認められた下限用量では飼料内に1%のリンが含有されていたため、これをヒトに外挿すると、成人の平均1日摂取カロリーを2800 kcal、食品1gあたりの熱量を4.2 kcalとすると、1日に摂取される食品量は667 gであり、その1%として6.7 gが腎石灰沈着を引き起こすリン摂取量と推定される<sup>注1), 2)</sup>。以上の推定値からある程度の安全域を設け、JECFAではMTDIを70 mg/kgと設定している<sup>注3)</sup>。

アシスロマイシン単回投与製剤に含まれる無水リン酸三ナトリウムの1日最大摂取量は [ ] mg/日（体重50 kgのヒトで約 [ ] mg/kg）である。今回の摂取量はMTDIの[ ] であるため、経口投与で臨床上問題となる毒性が発現する可能性は低いと考えられた。

なお、ヒトで3~5 g/日のリン酸二水素ナトリウム（1.0 g/日のリンに相当）を1日量として摂取した例でも有害な作用は認められていない<sup>注2)</sup>。

## (2) 単回投与毒性試験

### a) 文献情報から得られた各リン酸ナトリウムのLD<sub>50</sub>値

公表されている各動物種におけるリン酸ナトリウムのLD<sub>50</sub>値を表4に示す。リン酸三ナトリウム、リン酸水素二ナトリウム、およびリン酸二水素ナトリウムをラット経口投与したときのLD<sub>50</sub>値は、それぞれ6500、17000、および8290 mg/kgであった。

注1) Lang K. Phosphatbedarf und Schäden durch hohe Phosphatzufuhr. Z Lebensmitt -Untersuch 1959; 110: 450-6.

注2) Van Genderen H. Phosphatbedarf und Grenzen der Phosphatzufuhr. Z Ernahrungsw 1961; Suppl 1: 32-44.

注3) Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: emulsifiers, stabilizers, bleaching and maturing agents (Seventh Report of the Expert Committee). FAO Nutrition Meetings Report Series, No.25, 1964; WHO Technical Report Series, No.281, 1964.

表 4 文献情報から得られた各リン酸ナトリウムの LD<sub>50</sub> 値

リン酸ナトリウムの種類	投与経路	動物種	LD <sub>50</sub> (mg/kg)
リン酸三ナトリウム	腹腔内	マウス	430 <sup>a)</sup>
	経口	ラット	6500
	経皮	ウサギ	>7940
	静脈内	ウサギ	1580
リン酸水素二ナトリウム	経口	ラット	17000 <sup>b)</sup>
リン酸二水素ナトリウム	筋肉内	ラット	250 <sup>c)</sup>
	経口	ラット	8290 <sup>d)</sup>

a) 引用 : Trisodium phosphate. Am Ind Hyg Assoc J 1982; 43(10): B51-2 より作表

b) 引用 : Lewis RJ. Sax's dangerous properties of industrial materials. New York: Van Nostrand Reinhold 1996; 9<sup>th</sup> ed. volumes 1-3: 2989 より作表

c) 引用 : Gosselin RE, Smith RP and Hodge HC. Clinical toxicology of commercial products. Baltimore: Williams and Wilkins 1984; 5<sup>th</sup> ed.: II-120 より作表

d) 引用 : Lewis RJ. Sax's dangerous properties of industrial materials. New York: Van Nostrand Reinhold 1996; 9<sup>th</sup> ed. volumes 1-3: 2990 より作表

#### b) ウサギ単回静脈内投与毒性試験 <sup>注1)</sup>

ウサギ（ニュージーランドホワイト種, 10 匹/群）に、0.25 mol/L リン酸溶液（リン酸水素二ナトリウムおよびリン酸二水素ナトリウムの混合液）を、投与量が 1.92 mL/kg (0.48 mmol/kg), 3.84 mL/kg (0.96 mmol/kg) になるように等張液に加え、50 mL/時間の速度で 1 時間（総量 50 mL）投与した。この際、心電図とカルシウムイオンおよびリンイオンの血漿中濃度を投与前 (-1 時間) から 30 分間隔で投与後 4 時間目 (+4 時間) まで測定した。その結果、リンイオンの血漿中濃度の上昇に伴う心臓毒性や血漿中カルシウムイオン濃度の減少は認められなかった。この投与量は、ヒトに対する投与量に換算すると、リン酸ナトリウムとして 4~8 g を 1 時間で投与することに相当する。

#### (3) 反復投与毒性試験

##### a) ラット静脈内投与 2 週間毒性試験 <sup>注2)</sup>

SD 系ラット（雄, 6 匹/群）に、生理食塩水に溶解したリン酸水素二ナトリウム溶液 (1, 25, 250, および 360 mmol/L (1, 28, 284, および 408 mg/kg Na<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>)) を 4 mL/kg の投与量で 1 日 1 回 14 日間静脈内投与を行った。いずれの投与量においても、異常な臨床症状や、体重変化は認められなかった。投与 7 日目と 13 日目に 250 mmol/L 群（5 例中 1 例および 5 例中 2 例）および 360 mmol/L 群（5 例中 4 例および 5 例中 5 例）で蛋白尿が検出されたが、その他の異常は認められなかった。腎臓の腿色が 360 mmol/L 群でみられ、病理組織学的には、250 および 360 mmol/L 群で、腎糸球体に肥大、空胞化、好塩基性顆粒の蓄積およびリン酸カルシウムの沈着が認められた。

注1) Moore GL, Boswell GW, Ledford ME, et al. Toxicity and clearance of sodium phosphate intravenously injected into rabbits. Mil Med 1988; 153(4): 203-6.

注2) Tsuchiya N, Matsushima S, Takasu N, et al. Glomerular calcification induced by bolus injection with dibasic sodium phosphate solution in Sprague-Dawley rats. Toxicol Pathol 2004; 32(4): 408-12.

**b) ラット混餌投与 10 週間毒性試験 <sup>注1)</sup>**

ラット（雄雌、5 匹/群）を用いて、リン酸水素二ナトリウム（1.5%）およびヘキサメタリン酸ナトリウム（1.1%）を 10 週間混餌投与した。その結果、リン酸二水素ナトリウム混餌投与群では摂餌量の増加が認められたが、体重および肝組織中の鉄含量に変化は認められなかった。ヘキサメタリン酸ナトリウム混餌投与群では変化は認められなかった。

**c) ラット混餌投与 150 日間毒性試験 <sup>注2)</sup>**

Wistar 系ラット（雄、12 匹/群）に、コントロール食（0.56%カルシウム、0.42%リン）に対して、通常オルトリン酸食（0.47%カルシウム、0.43%リン）、高オルトリン酸食（0.50%カルシウム、1.3%リン）、通常メタリン酸食（0.47%カルシウム、0.46%リン）、高メタリン酸食（0.50%カルシウム、1.2%リン）を 150 日間摂取させ、剖検を行った。その結果、すべてのリン酸食摂取群で腎臓と精巣の重量増加が認められた。また、高メタリン酸食摂取群で体重減少が認められたが、病理組織学的には異常所見はみられなかった。

**d) モルモット混餌投与 500 日間超毒性試験 <sup>注3)</sup>**

モルモット（37 匹または 32 匹/群）にカルシウムおよびリンを含む飼料 #711（0.8%カルシウム、0.5%リン）、または#713（0.8%カルシウム、0.9%リン）をそれぞれ与え、500 日間以上飼育した。#711 を与えたモルモットでは、37 例中 3 例（411, 412、および 479 日齢）にリン酸カルシウムの沈着が認められた。#713 を与えたモルモットでは、32 例中 28 例に 150 日から 623 日齢までの間にリン酸カルシウムの沈着が認められた。

**e) モルモット混餌投与 12 週間毒性試験 <sup>注4)</sup>**

モルモットに 12 週間混餌飼料を摂取させた結果、0.9%カルシウム、1.7%リン（リン酸二水素ナトリウムとして）摂取群で、最も顕著に成長抑制、関節の硬直、石灰（リン酸カルシウム）沈着、死亡率の上昇が認められた。これらの症状は、マグネシウムとカリウムを餌中に增量することにより改善した。これらの結果をまとめて表 5 に示す。

注1) Chapman DG and Campbell JA. Effect of calcium and phosphorus salts on the utilization of iron by anaemic rats. Brit J Nutrition 1957; 11: 127-33.

注2) Dymsha HA, Reussner G Jr and Thiessen R Jr. Effect of normal and high intakes of orthophosphate and metaphosphate in rats. J Nutrition 1959; 69: 419-28.

注3) Hogan AG, Regan WO and House WB. Calcium phosphate deposits in guinea pigs and the phosphorus content of the diet. J Nutrition 1950; 41: 203-13.

注4) House WB and Hogan AG. Injury to guinea pigs that follows a high intake of phosphates. J Nutrition 1955; 55: 507-17.

表 5 モルモット 12 週間混餌試験結果

餌番号	3475	3476	3477	3478
動物数 (匹)	雄 49	雄 26, 雌 4	雄 12, 雌 7	雄 17, 雌 8
マグネシウム含量 (%)	0.04	0.08	0.34	0.38
カリウム含量 (%)	0.4	0.5	1.5	1.6
カルシウム含量 (%)	0.9	0.9	0.9	0.8
リン含量 (%)	1.7	1.7	1.7	1.7
硬直の平均発現時期 (週)	—	5	10	10
石灰沈着 (匹)	9	8	0	0
平均の石灰沈着時期 (週)	9	6	—	—
死亡率 (%)	90	53	26	16

引用 : House WB and Hogan AG. Injury to guinea pigs that follows a high intake of phosphates.

J Nutrition 1955; 55: 507-17. table 4 より抜粋

#### (4) 遺伝毒性試験 <sup>注1)</sup>

ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* TA97, TA102 を用い、代謝活性化法 (Aroclor 1254 で酵素誘導したラット肝臓の S9 mix を添加) でリン酸三ナトリウムおよびリン酸水素二ナトリウムの復帰突然変異誘発性を評価した。用量を 100~10000 µg/plate とし、被験物質処理を 2 日間とした。その結果、復帰突然変異コロニー数の有意な増加は認められなかった。

#### (5) がん原性試験 <sup>注2)</sup>

F344 系ラット（雄、20 匹/群）に、最初の 4 週間、がん誘発剤として 0.05% の N-butyl-N-(4-hydroxybutyl) nitrosamine (BBN) 溶液を摂取させた。その後、32 週間にわたって 1.4% リン酸三ナトリウムおよび 2.0% リン酸二水素ナトリウムを添加した飼料を摂取させた。その結果、BBN のみ摂取した群と比較して、リン酸三ナトリウム摂取群において膀胱における有意な乳頭状および結節性過形成の増加が認められた。

#### (6) 生殖発生毒性試験 <sup>注3)</sup>

ニワトリ（単冠ホワイトレグホーン）受精卵を用い、リン酸二水素ナトリウムの催奇形性試験を行った。受精卵をふ卵器に入る前に投与した群（0 時間）、および 4 日間ふ卵器に入れた後、投与した群（96 時間）に分けて、約 500 個ずつ受精卵の卵黄嚢または気室にリン酸二水素ナトリウム溶液を投与し、ふ化するまで飼育した。その結果、先天性胸腹臓器ヘルニア、脳脱出、小頭症、下顎短小奇形、心臓の過形成、無眼瞼症、斜頸、小眼症、無眼球症、欠損症、欠肢症、アザラシ肢症、牛眼および口蓋裂の奇形が認められた。その発生率は、それぞれ気室(0 時間; 1.0 ~ 6.0%,

注1) 藤田博、青木直人、佐々木美枝子. *Salmonella typhimurium* TA97, TA102 を用いた食品添加物の変異原性試験（第 9 報）東京都衛生研究所年報 1994; 45: 191-9.

注2) Shibata M, Kagawa M, Kawabe M, et al. Comparative promoting activities of phosphate salts on rat two-stage bladder carcinogenesis under conditions of equivalent urinary Na<sup>+</sup> or K<sup>+</sup> levels. Teratog Carcinog Mutagen 1991; 11: 305-16.

注3) Verrett MJ, Scott WF, Reynaldo EF, et al. Toxicity and teratogenicity of food additive chemicals in the developing chicken embryo. Toxicol Appl Pharmacol 1980; 56: 265-73.

96 時間 ; 3.0 ~ 13.0%), 卵黄嚢 (0 時間 ; 0 ~ 3.0%, 96 時間 ; 10.0 ~ 15.0%) であった。なお、卵黄嚢および気室におけるリン酸二水素ナトリウムの LD<sub>50</sub> 値は、それぞれ 2.0 mg/egg (96 時間), 0.53 mg/egg (0 時間) であった。

#### (7) 無水リン酸三ナトリウムの毒性評価総括

アジスロマイシン単回投与製剤 2 g に含まれる無水リン酸三ナトリウムは、これまで本邦での使用実績を超える量であったため、安全性を考慮し文献調査を行った。

無水リン酸三ナトリウムの毒性をリン酸ナトリウムとして包括的に評価した結果、ウサギへの単回静脈内投与による毒性は認められなかった。ラットへの静脈内投与では、腎臓の腿色、腎糸球体の肥大、空胞化、好塩基性顆粒の蓄積、およびリン酸カルシウムの沈着が認められた。また、ラットおよびモルモットへ混餌投与すると、高用量のリン酸ナトリウム塩過剰投与による最も重要なかつ特異的と考えられる有害作用としては軟組織の石灰沈着が認められ、特に胃、腎、および大動脈に顕著であった。他にも、腎肥大や、がん原性試験において膀胱における乳頭状および結節性過形成の増加が認められた。細菌を用いる復帰突然変異試験において遺伝毒性は認められなかった。また、鶏卵を用いた催奇形性試験ではふ化後に奇形が認められた。ただし、これらの所見は、実際には高用量のリン酸ナトリウムを投与した場合に限定されており、低用量であれば発現しないことも確認されている。また、他の主要な組織では異常は認められず毒性の低い物質であると考えられた。

ラットで腎石灰沈着が認められた下限用量では飼料内に 1% のリンが含有されていたため、これをヒトに外挿すると、成人の平均 1 日摂取カロリーを 2800 kcal、食品 1 gあたりの熱量を 4.2 kcal とすると、1 日に摂取される食品量は 667 g であり、その 1% として 6.7 g が腎石灰沈着を引き起こすリン摂取量と推定される<sup>注1), 2)</sup>。以上の推定値からある程度の安全域を設け、JECFA では MTDI を 70 mg/kg と設定している<sup>注3)</sup>。

アジスロマイシン単回投与製剤に含まれる無水リン酸三ナトリウムの 1 日最大摂取量は [ ] mg/日 (体重 50 kg のヒトで約 [ ] mg/kg) である。今回の摂取量は MTDI の [ ] であり、かつ単回投与であるので、経口投与で臨床上問題となる毒性が発現する可能性は低いと考えられた。さらに、表 4 で示したラットにリン酸三ナトリウムを経口投与した最も低い LD<sub>50</sub> 値 (6500 mg/kg) よりも [ ] 倍以上差がある。

なお、ヒトで 3~5 g/日のリン酸二水素ナトリウム (1.0 g/日のリンに相当) を 1 日量として摂取した例でも有害な作用は認められていない<sup>注2)</sup>。

注1) Lang K. Phosphatbedarf und Schäden durch hohe Phosphatzufuhr. Z Lebensmitt -Untersuch 1959; 110: 450-6.

注2) Van Genderen H. Phosphatbedarf und Grenzen der Phosphatzufuhr. Z Ernahrungsw 1961; Suppl 1: 32-44.

注3) Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: emulsifiers, stabilizers, bleaching and maturing agents (Seventh Report of the Expert Committee). FAO Nutrition Meetings Report Series, No.25, 1964; WHO Technical Report Series, No.281, 1964.

### 2.6.6.8.2.2 ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコールの毒性

#### (1) まとめ

ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコール<sup>注1)</sup>は、一連のエチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロック共重合体（以下 pluronic polyols）のうち、プロピレンオキシドおよびエチレンオキシドの平均重合度がそれぞれ約 67 および約 196、平均分子量 10000～15000（製造元の米国 [REDACTED] 社資料では 11500）の高分子化合物である（図 1）。Pluronic polyols は、プロピレンオキシドおよびエチレンオキシドの相対的な付加結合量によって分子量の範囲が約 1000 から 15000 まで多くの種類があるが、いずれもケミカルアブストラクト登録番号は 9003-11-6 である。また、USP（米国薬局方）にポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコールを含む分子量 2090～17400 の範囲の 5 種が Poloxamer として収録されている。

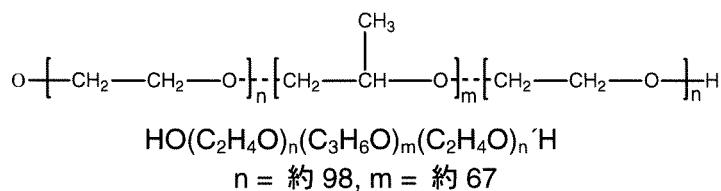


図 1 ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコールの化学構造式

Pluronic polyols の毒性は、米国 [REDACTED] 社が総合的に評価し、いずれの分子量のものも概して毒性および刺激性が非常に低いことを明らかにしている<sup>注2)</sup>。ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコールの毒性試験としては、ラット経口単回投与毒性試験および 4 種の *in vitro* 遺伝毒性試験のみを実施した。分子量の異なる各種 pluronic polyols の毒性を比較すると、分子量が大きいほど無毒性に近くなる傾向があり、ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコールは pluronic polyols の中でも最も毒性が低いものの一つとみなされている<sup>注3), 4)</sup>。このことに基づき、上記以外の毒性については、化学構造が同一で重合度の異なるポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール（葉添規、以下 Poloxamer 188 <sup>注5)</sup>）、Poloxamer 338 <sup>注6)</sup>（USP、ポリオキシエチレン：282、プロピレン：44）または Poloxamer 331 <sup>注7)</sup>（ポリオキシエチレン：14、プロピレン：54）の試験成績で代替して評価した。すなわち、非げっ歯類の単回投与毒性を Poloxamer 188 のイス経口単回投与毒性試験で、反復投与毒性を Poloxamer 188 のラットおよびイスの経口 6 カ月間試験ならびにラット経口 2 年間試験で、また生殖発生毒性を Poloxamer 338 および 331 のラット混餌 3 世代投与試験でそれぞれ代替した。これらの試験は、19 [REDACTED]

注1) 同義名称：Poloxamer 407, Pluronic F127, Lutrol F127

注2) [REDACTED] Pluronic<sup>®</sup> Polyols... Toxicity and Irritation Data. (4.3.2 参考文献 TX-5)

注3) Schmolka IR. Artificial skin I. Preparation and properties of Pluronic F-127 gels for treatment of burns. J Biomed Mater Res 1972; 6: 571-82.

注4) Leaf CW. Toxicology of some nonionic surfactants. Soap Chem Spec 1967; 43: 48-51, 106-10.

注5) 同義名称：Pluronic F68, Lutrol F68, 平均分子量 5900～12500（葉添規）

注6) 同義名称：Pluronic F108, 平均分子量 12700～17400（USP）

注7) 同義名称：Pluronic L101, 平均分子量 3800 ([REDACTED] 社資料)

年に実施した細菌を用いる復帰突然変異試験を除き、いずれも GLP 施行前の 19[ ]～19[ ]年代に実施している。なお、がん原性試験は行っていない。実施した毒性試験を表 6 に示す。

**表 6 ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコール  
および pluronic polyols の毒性試験プログラム**

試験の種類及び期間	投与経路	動物種
<u>単回投与毒性</u>	経口	ラット、イヌ <sup>a)</sup>
<u>反復投与毒性</u>		
6 カ月間毒性試験 <sup>a)</sup>	混餌、経口	ラット、イヌ
2 年間毒性試験 <sup>a)</sup>	混餌	ラット
<u>遺伝毒性</u>		
細菌を用いる復帰突然変異試験	<i>In vitro</i>	<i>S. typhimurium</i>
ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験	<i>In vitro</i>	CHO 細胞
細胞形質転換試験	<i>In vitro</i>	BALB 3T3 細胞
不定期 DNA 合成試験	<i>In vitro</i>	ラット肝細胞
<u>生殖発生毒性</u>		
3 世代投与試験 <sup>b)</sup>	混餌	ラット

a) 被験物質 : Poloxamer 188

b) 被験物質 : Poloxamer 338 および 331

#### 単回投与毒性 :

ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコールの経口投与による概略の致死量は、ラットで 10000 mg/kg 以上であった。また、イヌでは、Poloxamer 188 の経口投与による概略の致死量は 15000 mg/kg 以上であった。ラットでは一般状態の変化は認められなかった。イヌでは Poloxamer 188 の 10000 mg/kg 以上の投与量で下痢が認められた。いずれの動物種でも剖検で異常所見は認められなかった。

#### 反復投与毒性 :

ラットでは、Poloxamer 188 の混餌 6 カ月間試験で最高用量の 5%まで何ら所見は認められなかつた。Poloxamer 188 の混餌 2 年間試験では、5%以上の用量で雌雄に下痢がみられ、7.5%の用量で体重増加抑制が認められた。各投与群の死亡率に差は認められなかつた。

イヌでは、Poloxamer 188 の経口 6 カ月間試験で最高用量の 100 mg/kg まで毒性所見は認められなかつた。

#### 遺伝毒性 :

ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコールの細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験、細胞形質転換試験およびラット肝細胞を用いる不定期 DNA 合成試験のいずれにおいても陰性であった。

#### がん原性 :

Pluronic polyols のがん原性試験は実施されていないが、Poloxamer 188 のラット混餌 2 年間試験では最高用量の 7.5%まで生存率および剖検時の腫瘍所見に対照群との差は認められなかつた。

#### 生殖発生毒性 :

Poloxamer 338 および 331 のラット混餌 3 世代投与試験では、それぞれの最高用量 2.5%および

0.5%まで、母動物 ( $F_0$ ,  $F_1$  および  $F_2$ ) の一般毒性および生殖能ならびに出生児 ( $F_1$ ,  $F_2$  および  $F_3$ ) の発生、生存および成長に、被験物質投与による影響は認められなかった。

#### まとめ：

ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコールの毒性を pluronic polyols として総合的に評価した結果、いずれの試験においても毒性を示唆する所見は認められず、きわめて毒性の低い物質であった。アジスロマイシン単回投与製剤の予定 1 日最大用量 2 g に含まれるポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコール (■ mg, 体重 50 kg のヒトで約 ■ mg/kg) の経口摂取によって、臨床使用上問題となる毒性が発現する可能性はきわめて低いと考えられた。

#### (2) Pluronic polyols のオリゴマーおよびポリマーの安全性に関する検討

今回の申請製剤の添加物ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコール<sup>注1)</sup> を含む pluronic polyols は、水にプロピレンオキシドを付加重合させて得られるポリプロピレングリコールにエチレンオキシドを付加重合した物質<sup>注2)</sup> である。エチレンオキシド (ポリオキシエチレン) およびプロピレンオキシド (ポリオキシプロピレン) の平均重合度によって多くの類似物質が存在し、これらの中からポリオキシエチレン (160) ポリオキシプロピレン (30) グリコール (薬添規、以下 Poloxamer 188<sup>注3)</sup>), Poloxamer 338<sup>注4)</sup> (USP) および Poloxamer 331<sup>注5)</sup> を今回の安全性の検証に用いた。これらの物質の形状、平均分子量、エチレンオキシドおよびプロピレンオキシドの平均重合度<sup>注6)</sup> ならびに毒性データを表 7 に示す。

表 7 各種 pluronic polyols のエチレンオキシドおよびプロピレンオキシドの  
平均重合度ならびに毒性データ

Poloxamer 番号	形状	平均 分子量	平均重合度		LD <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>a)</sup>	遺伝毒性 (Ames 法)
			E.O.	P.O.		
407	固体	11500	196	67	≥15300	陰性
331	液体	3800	14	54	-	陰性 <sup>b)</sup>
188	固体	8350	150	30	>15000	陰性
338	固体	14000	256	54	-	陰性

E.O. : エチレンオキシド、P.O. : プロピレンオキシド、- : 報告なし

a) ラット経口投与

b) S-9 存在下プレート法 3 試験のうち 1 試験のみ陽性、S-9 非存在下では 3 試験いずれも陰性

これらの物質における毒性試験実施当時のモノマーやオリゴマーの含有量については明らかではないが、現在の USP に収載されている Poloxamer 407 (ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコール), Poloxamer 188 および Poloxamer 338 では、モノマーであるエチ

注1) 同義名称 : Poloxamer 407, Pluronic F127, Lutrol F127

注2) 医薬品添加物規格

注3) 同義名称 : Pluronic F68, Lutrol F68

注4) 同義名称 : Pluronic F108

注5) 同義名称 : Pluronic L101

注6) ■■■■■ Pluronic<sup>®</sup> Polyols...Toxicity and Irritation Data (4.3.2 参考文献 TX-5)

ンオキシドおよびプロピレンオキシドがそれぞれ 1 µg/g 以下および 5 µg/g 以下で管理されている<sup>注1)</sup>。エチレンオキシドおよびプロピレンオキシドのラット経口投与における LD<sub>50</sub> 値は、それぞれ 72 mg/kg<sup>注2)</sup> および 380 mg/kg<sup>注3)</sup> で、また、いずれも変異原性物質であることが報告されている<sup>注2), 3)</sup>。一方、ポリマーである Poloxamer 188 の LD<sub>50</sub> 値は 15000 mg/kg 以上と低毒性であり、モノマーで認められた遺伝毒性は報告されていない<sup>注4)</sup>。Poloxamer 331 および 338 については LD<sub>50</sub> 値に関する報告がないため直接比較はできないが、それぞれについてラット 90 日間反復投与試験が行われており、それぞれの最高用量の 500 mg/kg/日および 5000 mg/kg/日まで被験物質に関する影響が認められず<sup>注5)</sup>、また細菌を用いる復帰突然変異試験の結果はいずれも陰性（Poloxamer 331 は一部陽性結果であったが再現性なし）<sup>注6), 7)</sup> であることが報告されている。なお、エチレンオキシドは常温で気体であり、プロピレンオキシドも気化（沸点 34°C）してポリマーから容易に蒸散すると考えられる。たとえ微量が残存してもこれらの物質は化学的に不安定で、水と反応して安定なエチレングリコールおよびプロピレングリコールに加水分解される性質を有していることが一般に知られており、これらモノマーの残留性は非常に低いと考えられる。オリゴマーについては、毒性試験の報告はないが、重合物に顕著な毒性が認められていないことから、たとえオリゴマーが微量含有されていたとしても、ポリマーの安全性に懸念を与えることはないと考えられる。

したがって、本添加物の安全性の検証に用いた類似物質に含有されるモノマーやオリゴマーの安全性プロファイルを直接評価した報告はないが、いずれも重合による高分子化で毒性がモノマーと比較して大きく低下する成績が得られていることから、本添加物および類似物質にモノマーやオリゴマーが極微量含有されているとしても、これらの安全性に問題はないと考えられる。

### (3) ポリオキシエチレンとポリオキシプロピレンの比率の違いが安全性に与える影響について

今回の申請製剤の添加物であるポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコールを含む pluronic polyols は、水にプロピレンオキシドを付加重合させて得られるポリプロピレングリコールにエチレンオキシドを付加重合した物質である。エチレンオキシド（ポリオキシエチレン）およびプロピレンオキシド（ポリオキシプロピレン）の平均重合度によって多くの類似物質が存在し、これらの中からポリオキシエチレン（160）ポリオキシプロピレン（30）グリコール（薬添規、以下 Poloxamer 188）、Poloxamer 338（USP）および Poloxamer 331 を今回の安全性の検証に用いている。これらの類似物質を含む一連の pluronic polyols の物性を表 8 に示す。

注1) USP 27/NF 22 (2004)

注2) ETHYLENE OXIDE, Material Safety Data Sheet (2004), Sigma-Aldrich

注3) PROPYLENE OXIDE, Material Safety Data Sheet (2004), Sigma-Aldrich

注4) PLURONIC® F68 SURFACTANT, Material Safety Data Sheet (2002), [REDACTED] Corporation

注5) [REDACTED] Pluronic® Polyols...Toxicity and Irritation Data (4.3.2 参考文献 TX-5)

注6) PLURONIC® L101 SURFACTANT, Material Safety Data Sheet (2002), [REDACTED] Corporation

注7) PLURONIC® F108 SURFACTANT, Material Safety Data Sheet (2002), [REDACTED] Corporation

表 8 Pluronic polyols の物性一覧

Pluronic 番号	Poloxamer 番号	形状	平均 分子量	平均重合度		LD <sub>50</sub> (mg/kg) <sup>a)</sup>
				E. O.	P. O.	
L121	401	液体	4400	12	67	—
L122	402	液体	5000	26	67	—
P123	403	ペースト	5750	42	67	—
F127	407	固体	11500	196	67	≥15300
L101	331	液体	3800	14	54	—
P103	333	ペースト	4950	40	54	—
P104	334	ペースト	5850	62	54	—
P105	335	ペースト	6500	76	54	—
F108	338	固体	14000	256	54	—
L92	282	液体	3650	20	47	—
P94	284	ペースト	4600	42	47	—
F98	288	固体	13500	244	47	—
L81	231	液体	2750	12	39	—
P84	234	ペースト	4200	44	39	—
P85	235	ペースト	4600	54	39	≥34600
F87	237	固体	7700	124	39	—
F88	238	固体	10800	194	39	—
L72	212	液体	2750	16	35	—
P75	215	ペースト	4150	48	35	—
F77	217	固体	6600	104	35	—
L61	181	液体	2000	6	30	2100
L62LF	182LF	液体	2450	14	30	—
L62	182	液体	2500	16	30	5000
L63	183	液体	2650	20	30	—
L64	184	液体	2900	26	30	5000
P65	185	ペースト	3400	38	30	—
F68	188	固体	8350	150	30	>15000
L42	122	液体	1630	10	21	—
L43	123	液体	1850	14	21	—
L44	124	液体	2200	22	21	5000
L31	101	液体	1100	4	16	—
L35	105	液体	1900	22	16	—
F38	108	固体	5000	92	16	—

E.O. : エチレンオキシド, P.O. : プロピレンオキシド, - : 報告なし

a) ラット経口投与

引用 : [REDACTED] Pluronic® Polyols...Toxicity and Irritation Data

(4.3.2 参考文献 TX-5) Table VII より抜粋

Pluronic polyols は、pluronic 番号によってそれぞれの物質の物性が表示されており、数字の最初の 1 枠の番号（3 枠のものは最初の 2 枠の番号）は疎水性成分（プロピレンオキシド）の平均分子量を、末尾の数字は総分子量に占めるエチレンオキシドの重量%（1/10 の数値）を示す。また、L, P および F の文字は形状を示しており、それぞれ液体、ペーストおよび固体（フレーク）を意味する。これらを図示する「Pluronic grid」が考案されている（図 2）。

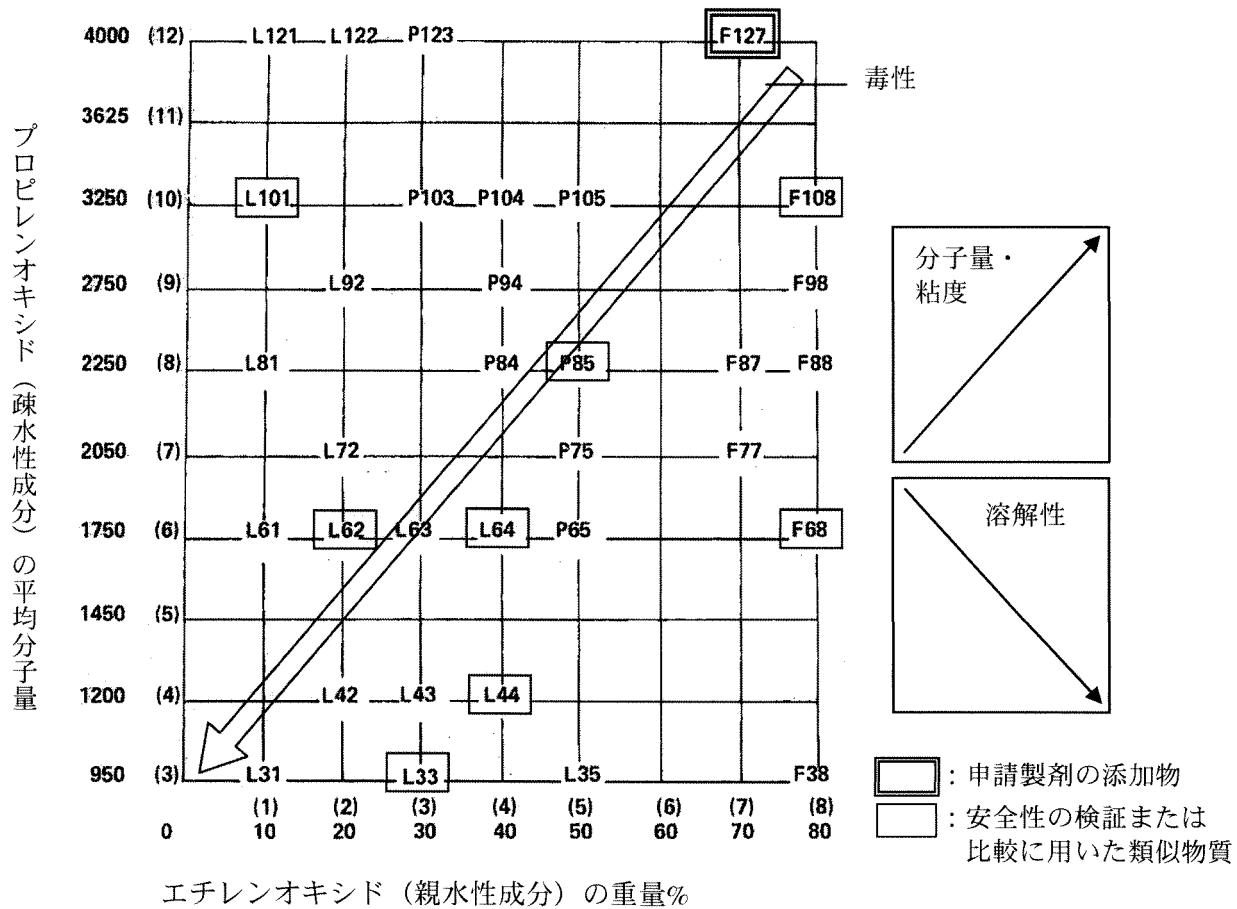


図 2 Pluronic grid

引用 : Schmolka IR. Artificial skin I. Preparation and properties of Pluronic F-127 gels for treatment of burns.  
J Biomed Mater Res 1972; 6: 571-82. Fig. 2 より改変

Pluronic grid では、縦軸に疎水性成分であるプロピレンオキシドの平均分子量を、横軸に親水性成分であるエチレンオキシドの重量%を取り、このグリッド上に pluronic polyols の各物質を表示した。Pluronic polyols の物性としては、左下から右上に向かって全体の平均分子量および粘度が大きくなり、形状が液体→ペースト→固体と変化する。また溶解性は、プロピレンオキシドの平均分子量が減少し、エチレンオキシドの重量%が増加する、左上から右下の方向で増加する。

このグリッドに基づき経口投与時の LD<sub>50</sub> 値を比較し、グリッドの左下に位置する平均分子量が小さいもの (L44, L62, L64) は LD<sub>50</sub> 値が 5000 mg/kg で低い毒性、右上に位置するもの (分子量およびエチレンオキシドの比率が高い F127, P85, F68) は LD<sub>50</sub> 値が 10000 mg/kg を超えて非常に高値であるため実際上、無毒性に近いと文献で評価されている<sup>注1), 2)</sup>。

さらに、一連の pluronic polyols におけるエチレンオキシドとプロピレンオキシドの比率が安全性に与える影響について、エチレンオキシドの重量%が 10~80%, 平均分子量が 1500~14000 の 6 種類の pluronic polyols のグリッド上の位置と 90 日~2 年間の反復投与毒性試験の所見<sup>注3)</sup> (表 9)

注1) Schmolka IR. Artificial skin I. Preparation and properties of Pluronic F-127 gels for treatment of burns. J Biomed Mater Res 1972; 6: 571-82.

注2) Leaf CW. Toxicology of some nonionic surfactants. Soap Chem Spec 1967; 43: 48-51, 106-10.

注3) [REDACTED] Pluronic® Polyols...Toxicity and Irritation Data (4.3.2 参考文献 TX-5)

との関連性に基づいて考察した。

表 9 各種分子量の pluronic polyols の反復経口投与毒性試験結果

被験物質 (Pluronic)	平均 分子量	親水 性 <sup>a)</sup>	動物種, 数 (匹/性/群)	投与 期間	投与量 (mg/kg/日)	特記すべき所見
L33	1500	30	ラット, 25	90 日	40, 200, 1000	1000 : 死亡 (2 例), 体重増加↓ 200 : 嘔吐
			イヌ, 3	90 日	40, 200, 1000	1000 : 死亡 (2 例), 体重増加↓, 摂餌量↓
L62	2500	20	ラット, 25	2 年	40, 200, 500	≥200 : 体重増加↓ (軽度) 500 : 体重増加↓ (高度)
			イヌ, 3	2 年	40, 200, 500	≥200 : 嘔吐, 流涎 500 : 死亡 (4 例), 軟便, 体重↓
L101	3800	10	ラット, 25	90 日	40, 200, 500	500 : 特記すべき変化なし
			イヌ, 3	90 日	40, 200, 500	500 : 特記すべき変化なし
P85	4600	50	ラット, 25	90 日	40, 200, 1000	1000 : 特記すべき変化なし
			イヌ, 3	90 日	40, 200, 1000	1000 : 体重増加↓ (雌, 一過性)
F68	8350	80	ラット, 45	6 カ月	3, 5% <sup>b)</sup>	5% : 特記すべき変化なし
			ラット, 10	2 年	3, 5, 7.5% <sup>c)</sup>	5% : 特記すべき変化なし
			イヌ, 4	6 カ月	50, 100	100 : 特記すべき変化なし
F108	14000	80	ラット, 25	90 日	200, 1000, 5000	軽度な一過性の下痢 (用量の記載なし)
			イヌ, 3	90 日	200, 1000, 5000	5000 : 特記すべき変化なし

a) エチレンオキシドの重量%

b) 推定用量 3% (約 1780 mg/kg/日), および 5% (約 3040 mg/kg/日)

c) 推定用量 3% (約 1340 mg/kg/日 (雌雄)), 5% (約 2200 mg/kg/日 (雌雄)) ならびに 7.5% (約 2780 mg/kg/日 (雄) および約 4900 mg/kg/日 (雌))

引用 : Pluronic® Polyols...Toxicity and Irritation Data

(4.3.2 参考文献 TX-5) Table II より改変

エチレンオキシドに関しては、プロピレンオキシドが同じ平均分子量 1750 でエチレンオキシドの重量%がそれぞれ 20% および 80% である Pluronic L62 および F68 の毒性所見を比較すると、Pluronic L62 がラットにおいて 200 mg/kg/日以上で体重増加抑制が認められているのに対し、Pluronic F68 では飼料添加量 5% (推定用量 3040 mg/kg/日) でも特に変化は認められていないことから、エチレンオキシドの重量%が高いまたは分子量が大きい物質の方が毒性が低いと考えられた。プロピレンオキシドの平均分子量が 3250 と高くエチレンオキシドの重量%がそれぞれ 10% および 80% である Pluronic L101 および F108 の毒性所見を比較すると、エチレンオキシドの重量% の違いにかかわらず、最高用量まで特に重篤な毒性は観察されていない。一方、プロピレンオキシドに関しては、エチレンオキシドの重量% が比較的近似 (それぞれ 20% および 10%) でプロピレンオキシドの平均分子量がそれぞれ 1750 および 3250 である Pluronic L62 および L101 の毒性所見を比較すると、500 mg/kg/日の用量でラットおよびイヌにおいて Pluronic L62 のみに毒性所見がみられることがから、エチレンオキシドの重量% が高いまたは分子量が大きい物質の方が低毒性であると考えられた。同様に、エチレンオキシドの重量% が高く (80%), プロピレンオキシドの平均分子量がそれぞれ 1750 および 3250 である Pluronic F68 および F108 の毒性所見を比較すると、

いずれの物質でも最高用量まで重篤な毒性は認められていない。

また、プロピレンオキシドの平均分子量およびエチレンオキシドの重量%がいずれも比較的低い Pluronic L33 では、1000 mg/kg/日で死亡例がみられるなど比較的毒性が高くなり、両成分がいずれも中程度の Pluronic P85 では、同じ 1000 mg/kg/日の用量で重篤な毒性は認められていない。

以上の所見から、次の傾向が認められた。

1. プロピレンオキシドの平均分子量が比較的低い物質 (Pluronic L62 および F68) の間では、エチレンオキシドの重量%の高い方が低毒性であった。
2. プロピレンオキシドの平均分子量が比較的高い物質 (Pluronic L101 および F108) の間では、いずれの物質も低毒性であった。
3. エチレンオキシドの重量%が比較的低い物質 (Pluronic L62 および L101) の間では、プロピレンオキシドの平均分子量が高い物質の方が低毒性であった。
4. エチレンオキシドの重量%が比較的高い物質 (Pluronic F68 および F108) の間では、いずれの物質も低毒性であった。

これらのことから、プロピレンオキシドの分子量およびエチレンオキシドの重量%（すなわち分子量）のいずれについても平均分子量が高くなるに従い低毒性になると考えられ、反復投与毒性試験の所見からも pluronic polyols の毒性の程度は Pluronic grid の右上から左下の方向に強くなる傾向があると結論される（図 2）。

以上より、ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコール (Pluronic F127) は、親水性成分エチレンオキシドの重量%および疎水性成分プロピレンオキシドの平均分子量がいずれも大きい高分子物質であることから、一連の pluronic polyols の中でも最も毒性が低い物質の一つと見なすことができると考えられた。

#### (4) 単回投与毒性試験

##### a) ラット経口単回投与毒性試験（試験番号 3060.8）

SD 系ラット（雌雄、5 匹/群）に、水を媒体としたポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコールの 20% (w/v) 液を 10000 mg/kg の用量で単回経口投与した。動物を 14 日間観察後に剖検した。一般状態に変化はみられず、剖検でも特記すべき異常所見は認められなかった。概略の致死量は 10000 mg/kg 以上であった。

##### b) イヌ経口単回投与毒性試験（報告書番号 TX-1）

イヌ（雌雄、4 匹または 5 匹/群）に、それぞれ Poloxamer 188 の 40% (w/v) 水溶液を 10000 および 15000 mg/kg の用量で単回経口投与し、7 日間観察した。2 例に下痢が認められたが、急性および慢性の毒性徴候は認められなかった。概略の致死量は 15000 mg/kg 以上であった。

### (5) 反復投与毒性試験

#### a) ラット混餌 6 カ月間毒性試験（報告書番号 TX-2）

ラット（雄、45 匹/群）に、Poloxamer 188 を 0, 3%, および 5% の濃度で 6 カ月間混餌投与した。また、雄 15 匹に通常の餌を与え、対照群とした。投与 4, 9, 12, 16, 20, および 22 週に被験物質投与群の各 2 例、対照群の 1~2 例（投与 22 週は実施せず）を剖検した。投与 9, 16, 20, および 22 週の剖検時に全例について、投与 24 週に各群 3 例について血液学的検査（ヘモグロビン、赤血球数、白血球数）および血液生化学的検査（グルコース、尿素窒素）を実施した。

投与 5 カ月以降に 5% 群に感染症による死亡例が認められた。しかし、体重増加および摂餌量の群平均値に影響はみられなかった。被験物質投与群では 2 例が感染症で屠殺され、また合計 14 例が死亡した。死亡例の死因は、寄生虫感染、闘争または高濃度に被験物質が添加された餌の食思不満による栄養状態不良によるもので、被験物質の影響によるものではないと考えられた。

被験物質投与群の体重、血液学的検査値および血液生化学的検査値に対照群との差異はみられず、剖検および病理組織学的検査で被験物質投与に関連した異常所見は認められなかった。

以上より、本試験では飼料添加濃度 5%まで特記すべき毒性変化は認められなかった。

この試験では被験物質の摂餌量が測定されていないが、この試験における動物の体重実測値および、ファイザー社で実施した他の開発品の Wistar 系ラットのがん原性試験 7 試験における対照群の摂餌量実測値から推定される摂餌量に基づき、それぞれの投与終了時における推定被験物質用量（摂取量）を参考値として算出した。摂餌量実測値については、前述のがん原性試験 7 試験における対照群の摂餌量実測値が投与期間を通してほぼ一定に推移していることから、投与 100~104 週の 5 週間の摂餌量平均値を試験ごとに算出し、次いで全試験の平均値を雌雄別に算出して得た雄 171 g/週（約 24.4 g/日）の値を用いた。これらの値から算出したそれぞれの試験の最終投与時における推定被験物質用量（摂取量）を、参考値として表 10 に示す。

表 10 ラット 6 カ月間反復投与毒性試験における推定被験物質摂取量

飼料添加量	3%		5%	
	投与期間 日（週）	体重実測値 (g)	推定用量 (mg/kg/日)	体重実測値 (g)
182 (26)		412	1778	402
				3038

以上より、ラット 6 カ月間反復投与試験における Poloxamer 188 の被験物質用量（摂取量）は、飼料添加量 3% および 5% でそれぞれ約 1780 mg/kg/日 および 3040 mg/kg/日 と推定している。

#### b) ラット混餌 2 年間毒性試験（報告書番号 TX-3）

Wistar 系ラットを用いて実施された本試験は以下に示す 3 試験で構成され、それぞれに被験物質投与群と同数の対照群を設けた。

① 1 群雄 10 匹に Poloxamer 188 を 0, 5%, および 7.5% の濃度で 11 週間混餌投与した試験

② 1群雌雄各10匹にPoloxamer 188を0, 3%, および5%の濃度で2年間混餌投与した試験

③ 1群雌雄各10匹にPoloxamer 188を0および7.5%の濃度で2年間混餌投与した試験

いずれの試験でも一般状態観察および体重測定を行い、2年間投与試験の終了時に全例について剖検を実施した。病理組織学的検査は実施されていない。

11週間投与では、7.5%群で体重増加抑制が認められたが、一般状態に被験物質投与による影響はみられなかった。

2年間投与では、各群に死亡例がみられたが、呼吸器感染症によるものであった。5%群および7.5%群の雌雄に中等度の下痢が継続的に認められた。また、7.5%群の雌雄に体重増加抑制が認められた。しかし、投与終了時に肥満した個体が多くみられ、7.5%まで栄養状態に問題はないと考えられた。剖検で被験物質投与による影響を示唆する変化は認められなかった。

以上より、本試験では飼料添加濃度5%まで特記すべき毒性変化は認められなかった。

これらの試験では被験物質の摂餌量が測定されていないが、これら試験における動物の体重実測値および、ファイザー社で実施した他の開発品のWistar系ラットのがん原性試験7試験における対照群の摂餌量実測値から推定される摂餌量に基づき、それぞれの投与終了時における推定被験物質用量（摂取量）を参考値として算出した。摂餌量実測値については、前述のがん原性試験7試験における対照群の摂餌量実測値が投与期間を通してほぼ一定に推移していることから、投与100～104週の5週間の摂餌量平均値を試験ごとに算出し、次いで全試験の平均値を雌雄別に算出して得た雄171g/週（約24.4g/日）および雌146g/週（約20.9g/日）の値を用いた。これらの値から算出したそれぞれの試験の最終投与時における推定被験物質用量（摂取量）を、参考値として表11に示す。

表11 ラット2年間反復投与毒性試験における推定被験物質摂取量

飼料添加量	性別	3%		5%		7.5%	
		体重実測 値(g)	推定用量 (mg/kg/日)	体重実測 値(g)	推定用量 (mg/kg/日)	体重実測 値(g)	推定用量 (mg/kg/日)
104	雄	546	1342	552	2213	660	2776
104	雌	466	1343	473	2205	319	4904

以上より、2年間反復投与試験におけるPoloxamer 188の被験物質用量（摂取量）は、飼料添加量3%で雌雄ともに約1340mg/kg/日、同5%で雌雄ともに約2200mg/kg/日ならびに同7.5%で約2780mg/kg/日（雄）および約4900mg/kg/日（雌）と推定している。

### c) イヌ経口6ヶ月間毒性試験（報告書番号TX-2）

イヌ（雄、4匹/群）に、Poloxamer 188を0, 50, および100mg/kgの用量でゼラチンカプセルに詰めて1週間に6日間強制経口投与した。投与開始日、投与17週、21、23週（被験物質投与群のみ）、26、および27週に、全例について血液学的検査（ヘモグロビン、赤血球数、白血球数）および血液生化学的検査（グルコース、尿素窒素）を実施した。

死亡例はみられず、投与期間を通して動物の栄養状態は良好であった。一般状態、体重、血液学的検査値、血液生化学的検査値、剖検所見および病理組織学的検査所見のいずれにも被験

物質投与による影響は認められなかった。

以上より、本試験では 100 mg/kg/日まで特記すべき毒性変化は認められなかった。

#### (6) 遺伝毒性試験

##### a) 細菌を用いる復帰突然変異試験（報告書番号 T2569.501）

ヒスチジン要求性の *Salmonella typhimurium* TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 を用い、代謝活性化法（Aroclor 1254 で酵素誘導したラット肝臓の S9 mix を添加）と直接法（S9 mix 無添加）でポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコールの復帰突然変異誘発性を評価した。用量を 100～10000 µg/plate とし、被験物質処理を 48 時間とした。

代謝活性化の有無にかかわらず復帰突然変異コロニー数の増加は認められなかった。

##### b) その他の遺伝毒性試験（報告書番号 TX-4）

ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコールについて、チャイニーズハムスター卵巣由来（CHO）細胞を用いる遺伝子突然変異試験（CHO/HGPRT assay）、BALB 3T3 細胞を用いる細胞形質転換試験およびラット肝細胞を用いる *in vitro* 不定期 DNA 合成試験の結果の概略のみが報告されている。

いずれの試験においても、ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコールの細胞毒性は認められないか、ほとんど認められなかった。また、突然変異の発生頻度に及ぼす影響も認められないか、ほとんど認められなかった。

#### (7) がん原性試験

Pluronic polyols のがん原性試験は実施されていないが、Poloxamer 188 のラット混餌 2 年間毒性試験（報告書番号 TX-3）における生存率および剖検所見により、腫瘍発生を評価した。

途中死亡例を含む合計 92 例の剖検で、対照群を含む各群で肺、下垂体、甲状腺、副腎、頸部、縦隔、皮下または乳腺に腫瘍が認められたが、各腫瘍の発生例数に用量に依存した傾向はみられなかった。また、生存率にも用量に依存した低下はみられなかった。

以上より、本試験では被験物質投与に関連した腫瘍発生は認められないものと考えられた。

#### (8) 生殖発生毒性試験（報告書番号 P5743）

ラット（雄、8 匹/群；雌、16 匹/群）に、Poloxamer 338 を 0, 0.3, 1.0, および 2.5%，Poloxamer 331 を 0, 0.1, 0.25, および 0.5% の濃度で飼料に添加し、離乳後から剖検時（F<sub>1b</sub> の離乳後）まで混餌投与した（F<sub>0</sub>）。生後 100 日目に交配させて F<sub>1a</sub> を得、F<sub>1a</sub> の離乳 10 日後に再交配して F<sub>1b</sub> を得た。F<sub>1a</sub> は離乳時に屠殺破棄し、F<sub>1b</sub> は離乳時に各群から雌 16 匹と雄 8 匹を選択して F<sub>0</sub> と同様に投与を継続し、100 日目に交配させて F<sub>2a</sub> を得て、同様にして F<sub>2b</sub> を得た。さらに同様にして F<sub>3a</sub>, F<sub>3b</sub> を得、F<sub>3b</sub> を生後 21 日目に剖検した。各世代の親動物について、一般状態観察、体重および器官重量測定、剖検、病理組織学的検査を実施し、生殖能（交配率、受胎率、妊娠率、出産率、妊娠期間）を評価した。また、出生児について出生児数、出生率、生存率、哺育率を評価し、成長時

の一般状態観察および体重測定を実施した。

Poloxamer 338 および 331 のいずれにおいても概して同様の結果であった。

親動物では、3 世代とも体重は対照群と同様に推移した。試験期間中に死亡例が散見されたが、被験物質投与群と対照群との間に差はみられなかった。死因は主に肺炎であり、被験物質投与との関連はないものと考えられた。剖検および病理組織学的検査でも、被験物質投与群と対照群の所見に差は認められなかった。また、生殖能に関する各指標には、いずれの世代でも被験物質投与群と対照群との間に差はみられなかった。Poloxamer 338 の 0.3%投与群の F<sub>2b</sub> で全胚吸収の母体が 4 例認められ、F<sub>3a</sub> の出産率が低下した。しかし、この 1 所見以外に出産に関する影響は認められなかった。

出生児では、各世代で対照群を含む各群に死産児数の変動が認められたが、一定の傾向はみられなかった。哺育率（離乳児数）に被験物質投与群と対照群の差はみられなかった。出生 5 日後の生存率にも各群で変化がみられたが、いずれの世代でも一定の傾向がなく、被験物質投与との関連はないと考えられた。離乳後の体重および一般状態に変化は認められなかった。

以上より、Poloxamer 338 および 331 それぞれの最高用量の 2.5% および 0.5% の用量まで、親動物（F<sub>0</sub>、F<sub>1</sub> および F<sub>2</sub>）の一般毒性および生殖能に関して、また、出生児（F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> および F<sub>3</sub>）の発生、生存および成長に関して、被験物質投与による影響は認められなかった。

## (9) その他の試験

### a) ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコールによる高脂質血症について

高用量のポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコールを単回投与すると、ラット<sup>注1)</sup> (150 mg/匹、腹腔内)、マウス<sup>注2)</sup> (500 mg/kg、腹腔内) およびウサギ<sup>注3)</sup> (137.5 mg/kg、皮下) に高脂血症（コレステロールおよびトリグリセリドの上昇）が引き起こされることが報告されている。その機序に関する一連の検討で、トリグリセリドの上昇は、血清中トリグリセリドの恒常性を維持する主要な酵素である毛細血管結合性リポ蛋白リバーゼの阻害によって<sup>注4)</sup>、また、コレステロールの上昇は、コレステロールの生合成に関与する HMG-CoA 還元酵素に対する間接的刺激によって引き起こされると推定されている<sup>注5)</sup>。これらのポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコール誘発高脂血症は、HMG-CoA 還元酵素阻害剤で抑制されること

注1) Wout ZGM, Pec EA, Maggiore JA, et al. Poloxamer 407-mediated changes in plasma cholesterol and triglycerides following intraperitoneal injection to rats. J Parenter Sci Technol 1992; 46(6): 192-200.

注2) Palmer WK, Emeson EE and Johnston TP. Poloxamer 407-induced atherogenesis in the C57BL/6 mouse. Atherosclerosis 1998; 136: 115-23.

注3) Blonder JM, Baird L, Fulfs JC, et al. Dose-dependent hyperlipidemia in rabbits following administration of Poloxamer 407 gel. Life Sci 1999; 65(21): 261-6.

注4) Johnston TP and Palmer WK. Mechanism of Poloxamer 407-induced hypertryglyceridemia in the rat. Biochem Pharmacol 1993; 46(6): 1037-42.

注5) Johnston TP and Palmer WK. Effect of Poloxamer 407 on the activity of microsomal 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA reductase in rats. J Cardiovasc Pharmacol 1997; 29(5): 580-5.

が明らかとなった<sup>注1)</sup>。経口製剤の添加剤として臨床で使用された場合に、このような高脂血症がヒトでも引き起こされる可能性については、①イヌにおいて開放創にポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコールを適用した場合に組織への吸収が認められなかったこと<sup>注2)</sup>、またポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコールの分子量は10000以上であり、腸管からの吸収はほとんどないと推察されることから、経口投与では吸収されないと考えられること、②アジスロマイシン単回投与製剤に含まれるポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコールのヒト1日摂取量は [ ] mg（体重50kgのヒトで約 [ ] mg/kg）であり、動物で高脂血症が発現する用量（137.5 mg/kg）と約[ ]倍以上の差があることから、ヒトの臨床使用において高脂血症が引き起こされる可能性はきわめて低いと考えられる。

#### (10) ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコールの毒性評価総括

ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコールは、一連のエチレンオキシドとプロピレンオキシドのブロック共重合体(pluronic polyols)の一種で、平均分子量10000～15000のものである。Pluronic polyolsは概して毒性・刺激性の低い化合物であり、分子量の増加とともに毒性が低下する傾向が報告されている。ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコールとしての評価が行われていない毒性試験項目のうち、非げっ歯類の単回投与毒性および反復投与毒性については分子量が比較的小さいPoloxamer 188（平均分子量5900～12500）の試験成績で、生殖発生毒性についてはPoloxamer 338（平均分子量12700～17400）とPoloxamer 331（平均分子量3800）の試験成績で代替して評価した。

単回投与毒性試験では、ラットにおいてポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコールの10000 mg/kgまで、イヌにおいてPoloxamer 188の15000 mg/kgまで死亡例は認められず、イヌにおいて下痢がみられたのみであった。反復投与毒性試験では、Poloxamer 188のラット混餌6カ月間投与で5%まで変化は認められず、混餌2年間投与で5%以上で下痢ならびに7.5%で体重増加抑制が認められたのみであった。またPoloxamer 188のイヌ経口6カ月間投与での無毒性量は100 mg/kg/日であった。遺伝毒性については、細菌を用いる復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いる遺伝子突然変異試験および細胞形質転換試験ならびにラット肝細胞を用いる*in vitro*不定期DNA合成試験のいずれにおいても陰性であった。がん原性試験は実施されていないが、ラット混餌2年間試験の剖検所見を基に腫瘍発生頻度を評価した結果、被験物質投与による腫瘍発生の増加は認められなかった。生殖発生毒性試験では、Poloxamer 338および331のラット混餌3世代投与試験でそれぞれの最高用量2.5%および0.5%まで、親動物の一般毒性および生殖能ならびに出生児の発生、生存および成長に影響は認められなかった。

以上の結果から、ポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコールを含むpluronic polyolsはきわめて毒性の低い物質であり、アジスロマイシン単回投与製剤2gに含まれるポリオキシエチレン（196）ポリオキシプロピレン（67）グリコール（[ ] mg、体重50kgのヒトで約[ ] mg/kg）の経口摂取により臨床使用上問題となる毒性が発現する可能性はきわめて低いと

注1) Porter JA, Carter BL, Johnston TP, et al. Effects of pravastatin on plasma lipid concentrations in Poloxamer 407-induced hyperlipidemic rats. Pharmacotherapy 1995; 15(1): 92-8.

注2) Private communication. Pluronic F-127 I. Absorption into tissues. 1973. (4.3.3 参考文献 TX-6)

考えられた。

さらに、米国で市販されているガバペンチン錠（米国ファイザー社）では、ガバペンチンの1日用量2400 mgおよび1日最大用量3600 mgに含有されるポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコールの1日摂取量は、それぞれ [ ] mg（体重50 kgのヒトで [ ] mg/kg）および [ ] mg（同 [ ] mg/kg）となっていることからも、本添加剤の臨床使用に問題はないものと考えられた。

#### 2.6.6.9 考察および結論

アジスロマイシン単回投与製剤について、新用量である2 gにおいて、アジスロマイシンIR錠500 mg（250 mg錠×2）、1日1回、3日間投与と総曝露量が同様であることが既に確認されている（2.7.2.2.1.1項参照）。また、現行製剤の初回申請時に提出したラットおよびイス6カ月間反復経口投与毒性試験における曝露量<sup>注1), 2)</sup>が、日本人健康成人にアジスロマイシン単回投与製剤を投与したときの曝露量（2.7.2.2.1.1項参照）と、同程度かそれ以上であるため単回投与製剤に含まれるアジスロマイシン自体の毒性試験は行っていない。

##### 不純物について：

アジスロマイシン単回投与製剤には不純物として分解物II\*<sup>注3)</sup>、アジスロマイシンN-オキシド\*、および分解物I\*<sup>注4)</sup>が確認されている。これらの不純物はヒトにアジスロマイシンを投与した際の代謝物として同定されている<sup>注5), 6)</sup>。なお、アジスロマイシンの毒性試験において安全性評価が完了している。

##### 新規添加剤の毒性：

無水リン酸三ナトリウムの毒性をリン酸ナトリウムとして評価した結果、ウサギへ単回静脈内投与による毒性は認められなかった。ラットへの静脈内反復投与では、腎臓の褪色、腎糸球体の肥大、空胞化、好塩基性顆粒の蓄積およびリン酸カルシウムの沈着が認められた。また、ラットおよびモルモットへ混餌投与した試験において、高用量のリン酸ナトリウム塩過剰投与による最も重要かつ特異的と考えられる有害作用として軟組織の石灰沈着が認められ、特に胃、腎、および大動脈に顕著であった。他にも、腎肥大や、がん原性試験において膀胱における乳頭状および結節性過形成の増加が認められた。細菌を用いる復帰突然変異試験において遺伝毒性は認められなかった。鶏卵を用いた催奇形性試験ではふ化後に奇形が認められた。ただし、これらの所見は、実際には高用量のリン酸ナトリウムを投与した場合に限定されており、低用量であれば発現しないことも確認されている。また、他の主要な組織では異常は認められず毒性の低い物質であると考えられた。ラットで腎石灰沈着が認められた下限用量では飼料内に1%のリンが含有されていたため、これをヒトに外挿すると、成人の平均1日摂取カロリーを2800 kcal、食品1 gあたりの熱

注1) ジスロマック<sup>®</sup>錠初回申請時添付資料 二-5

注2) ジスロマック<sup>®</sup>錠初回申請時添付資料 二-6

注3) 分解物II\*（ジスロマック<sup>®</sup>錠初回申請時資料概要へ項）

注4) 分解物I\*（ジスロマック<sup>®</sup>錠初回申請時資料概要へ項）

注5) ジスロマック<sup>®</sup>錠初回申請時資料概要へ項

注6) Azithromycin Biotransformation (4.3.4 参考資料 IM-1)

\*；新薬承認情報提供時に置き換えた

量を 4.2 kcal とすると、1 日に摂取される食品量は 667 g であり、その 1% として 6.7 g が腎石灰沈着を引き起こすリン摂取量と推定される<sup>注1), 2)</sup>。以上の推定値からある程度の安全域を設け、JECFA では MTDI を 70 mg/kg と設定している<sup>注3)</sup>。アジスロマイシン単回投与製剤に含まれる無水リン酸三ナトリウムの 1 日最大摂取量は [ ] mg/日（体重 50 kg のヒトで約 [ ] mg/kg）である。今回の使用量は MTDI の [ ] であるため、臨床上問題となる有害作用が発現する可能性は低いと考えられた。

ポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコールの毒性を、化学構造が同一で重合度が異なる一連の pluronics polyols として総合的に評価した結果、げっ歯類および非げっ歯類における概略の致死量は 10000 mg/kg 以上、反復投与毒性試験の無毒性量はラットで飼料添加量 5%，イヌで 100 mg/kg/日、妊娠動物および胎児・出生児に関する影響は見られず、また、遺伝毒性、がん原性および催奇形性はなく、きわめて毒性の低い物質であった。したがって、アジスロマイシン単回投与製剤 2 g に含まれるポリオキシエチレン (196) ポリオキシプロピレン (67) グリコール ([ ] mg、体重 50 kg のヒトで約 [ ] mg/kg) の経口摂取によって、臨床上問題となる毒性が発現する可能性はきわめて低いと考えられた。

#### 結論：

アジスロマイシン単回投与製剤の毒性学的特性を、動物を用いて総合的に評価した。非臨床毒性試験の結果は、アジスロマイシン単回投与製剤を臨床使用した際の安全性を担保するものと考えられる。

#### 2.6.6.10 図表

概要本文中に掲載した。

#### 2.6.7 毒性試験概要表

##### 2.6.7.17A その他の毒性試験－新規添加剤の毒性試験（無水リン酸三ナトリウムの毒性）

無水リン酸三ナトリウムの毒性は文献を基に評価しているので、無水リン酸三ナトリウムの毒性試験概要表はない。

注1) Lang K. Phosphatbedarf und Schäden durch hohe Phosphatzufuhr. Z Lebensmitt -Untersuch 1959; 110: 450-6.

注2) Van Genderen H. Phosphatbedarf und Grenzen der Phosphatzufuhr. Z Ernahrungsw 1961; Suppl 1: 32-44.

注3) Specifications for the identity and purity of food additives and their toxicological evaluation: emulsifiers, stabilizers, bleaching and maturing agents (Seventh Report of the Expert Committee). FAO Nutrition Meetings Report Series, No.25, 1964; WHO Technical Report Series, No.281, 1964.

2.6.7.17B その他の毒性試験－  
新規添加剤の毒性試験

被験物質：ポリオキシエチレン(196)  
ポリオキシプロピレン(67)グリコール

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 <sup>a)</sup> )	GLP 適用	実施施設*	報告書番号	記載箇所
単回投与毒性試験	SD 系ラット イヌ <sup>c)</sup>	強制経口 強制経口	－	10000 10000, 15000	非適用 <sup>b)</sup> 非適用	施設 1 <sup>d)</sup> 施設 2 <sup>e)</sup>	3060.8 TX-1	4.2.3.7.7.1 4.2.3.7.7.2
反復投与毒性試験	ラット <sup>c)</sup> Wistar 系ラット <sup>c)</sup> イヌ <sup>c)</sup>	混餌 混餌 強制経口	6 カ月 2 年 6 カ月	0, 3, 5% <sup>j)</sup> 0, 3, 5, 7.5% <sup>k)</sup> 0, 50, 100	非適用 非適用 非適用	施設 2 <sup>f)</sup> (不明) <sup>d)</sup> 施設 2 <sup>f)</sup>	TX-2 TX-3 TX-2	4.2.3.7.7.3 4.2.3.7.7.4 4.2.3.7.7.3
遺伝毒性試験	<i>S. typhimurium</i> CHO 細胞 BALB 3T3 細胞 ラット肝細胞	<i>In vitro</i> <i>In vitro</i> <i>In vitro</i> <i>In vitro</i>		100 ~ 10000 µg/plate 0.04 ~ 0.06% 0.3% (不明)	適用 (不明) <sup>e)</sup> (不明) <sup>e)</sup> (不明) <sup>e)</sup>	施設 3 <sup>f)</sup> 施設 4 <sup>f)</sup> 施設 4 <sup>f)</sup> 施設 4 <sup>f)</sup>	T2569.501 TX-4 TX-4 TX-4	4.2.3.7.7.5 4.2.3.7.7.6 4.2.3.7.7.6 4.2.3.7.7.6
がん原性試験 <sup>f)</sup>	Wistar 系ラット <sup>c)</sup>	混餌	2 年	0, 3, 5, 7.5%	非適用	(不明) <sup>d)</sup>	TX-3	4.2.3.7.7.4
生殖発生毒性試験	ラット <sup>g)</sup> ラット <sup>h)</sup>	混餌 混餌	i) i)	0, 0.3, 1.0, 2.5% 0, 0.1, 0.25, 0.5%	非適用 非適用	施設 5 <sup>f)</sup> 施設 5 <sup>f)</sup>	P5743 P5743	4.2.3.7.7.7 4.2.3.7.7.7

- a) 特に記載のない場合、反復投与毒性試験の下線を施した投与量は、無毒性量 (NOAEL) を示す
- b) 信頼性保証を実施
- c) 酸化エチレンとプロピレンの付加結合量が異なるポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール (Poloxamer 188、別名 Pluronic F68) の成績
- d) [社]への私信であるので実施されたことを試験資料および資料提供元から確認できなかつた
- e) 施設 4<sup>d)</sup>の施設では GLP 対応で実施されたこと
- f) ラット 2 年間反復投与毒性試験の成績を用いて評価
- g) 酸化エチレンとプロピレンの付加結合量が異なる Poloxamer 338 (ポリオキシエチレン: 282、プロピレン: 44；別名 Pluronic F108) の成績
- h) 酸化エチレンとプロピレンの付加結合量が異なる Poloxamer 331 (ポリオキシエチレン: 14、プロピレン: 54；別名 Pluronic L101) の成績
- i) 3 世代試験 - F<sub>0</sub> 雌雄の離乳直後から投与開始、交配して得た F<sub>1</sub>、F<sub>2</sub> に投与を継続し、F<sub>3</sub> の離乳まで投与
- j) 推定被験物質添加量: 3% (約 1780 mg/kg/日)、および 5% (約 3040 mg/kg/日) (2.6.6.8 項 表 10 参照)
- k) 推定被験物質添加量: 3% (約 1340 mg/kg/日) (雌雄)、5% (約 2200 mg/kg/日) (雄) および約 4900 mg/kg/日 (雌) (2.6.6.8 項 表 11 参照)

\* 施設 1<sup>d)</sup> : 米国 [ ] 社 / 施設 2<sup>e)</sup> : 米国 [ ] 大学 / 施設 3<sup>f)</sup> : 米国 [ ] 社 / 施設 4<sup>d)</sup> : 米国 [ ] 社 / 施設 5<sup>f)</sup> : 米国 [ ] 社

<sup>a)</sup> ; 新薬承認情報提供時に置き換えた

2.6.7.17B その他の毒性試験一  
新規添加剤の毒性試験

被験物質：ポリオキシエチレン(196)  
ポリオキシプロピレン(67)グリコール

単回投与毒性試験

動物種/系統	投与方法 (溶媒/投与形態)	投与量 (mg/kg)	性別および 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	報告書番号
SD系ラット	強制経口 (20%水溶液)	10000	雌雄各5匹	10000	>10000	一般状態、剖検所見に薬物関連 性変化なし	3060.8
イヌ <sup>a)</sup> (系統不明)	強制経口 (40%水溶液)	10000 15000	雌雄4匹 雌雄5匹	15000	>15000	≥10000 : 下痢 <sup>b)</sup>	TX-1

a) 酸化エチレンとプロピレンの付加結合量が異なるポリオキシエチレン(160)ポリオキシプロピレン(30)グリコール (Poloxamer 188) の成績

b) 觀察期間 7 日間

2.6.7.17B その他の毒性試験－  
新規添加剤の毒性試験

反復投与毒性試験 (1)

被験物質：ポリオキシエチレン(160)  
ポリオキシプロピレン(30)グリコール

報告書の題名： Chronic toxicity studies (6 months) with Pluronic Polyol F68 (E. Feeding experiments – rats, F. Growth pattern – rats, G. Blood studies – rats,

H. Pathology report – rats)

動物種/系統：ラット (系統不明)  
試験開始週齢：不明 (体重 50～75 g)  
初回投与年月日：19■■■■月

溶媒/投与形態：Pluronic F68 なしの餌

特記事項：投与 4, 9, 12, 16, 20 および 22 週に被験物質投与群の各 2 例、対照群の 1～2 例 (投与 22 週は実施せず) を中間剖検した。投与 9, 16, 20, 22 週の中間剖検時に全例について、投与 24 週に各群 3 例について血液検査 (ヘモグロビン、赤血球数、白血球数、尿素窒素) を実施した。  
無毒性量：5%

投与量 (飼料添加量)	0 (対照)	M: 15	M: 45	3% <sup>b)</sup>	M: 45	5% <sup>b)</sup>
動物数						
特記すべき所見						
死亡および屠殺動物数	0	—	2 <sup>a)</sup>	—	—	—
体重	—	—	—	—	—	—
摂食量	—	—	—	—	—	—
一般状態	—	—	—	—	—	—
血液学的検査 (ヘモグロビン、赤血球数、白血球数)	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査 (グルコース、尿素窒素)	—	—	—	—	—	—
剖検所見	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—	—	—

a) 5%群の 2 例は中耳の感染による切迫屠殺、他の例は死因として感染、闘争、食思不良による削瘦が考えられた。

b) 推定被験物質添加量：3% (約 1780 mg/kg/日), および 5% (約 3040 mg/kg/日) (2.6.6.8 項 表 10 参照)

－：特記すべき所見なし

2.6.7.17B その他の毒性試験－  
新規添加剤の毒性試験

反復投与毒性試験 (2)

報告書の題名 : Chronic toxicity studies with Pluronic F68  
 動物種/系統 : Wistar 系 ラット  
 試験開始週齢 : 3 週齢  
 初回試験開始年月日 : 19■年■月■日  
 投与期間 : 2 年間  
 休薬期間 : 設定せず  
 投与方法 : 混餌  
 溶媒/投与形態 : Pluronic F68 なしの餌  
 特記事項 : 本試験は 5% よりび 7.5% の 11 週間投与 (1 群雌雄各 10 匹), 3% よりび 5% の 2 年間投与 (1 群雌雄各 10 匹) の 3 試験で構成され、各試験に対照群を設けた。  
 無毒性量 : 5%

投与量 (飼料添加量)	0 (対照)			3% <sup>c)</sup>			5% <sup>c)</sup>			7.5% <sup>c)</sup>		
	M: 30	F: 20	M: 10	F: 10	M: 20	F: 10	M: 20	F: 10	M: 20	F: 10	M: 20	F: 10
動物数												
特記すべき所見												
死亡および屠殺動物数 (%)	16	12	5 <sup>a)</sup>	6 <sup>a)</sup>	6 <sup>a)</sup>	7 <sup>a)</sup>	4 <sup>a)</sup>	4 <sup>a)</sup>	5 <sup>a)</sup>	5 <sup>a)</sup>	NT	NT
体重 (%)	318 <sup>g</sup>	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	NT	↓	↓
体重	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
一般状態	–	–	–	–	–	–	++	++	++	++	–	–
下痢	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–
剖検所見	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–

a) 11 週間投与群では死亡例なし。2 年間投与群の死亡は呼吸器感染によるものと考えられた。

b) 対照群は平均値を示す。投与群は対照群との差を % で示す。

c) 推定被験物質添加量 : 3% (約 1340 mg/kg/日 (雌雄)), 5% (約 2200 mg/kg/日 (雌雄)) ならびに 7.5% (約 2780 mg/kg/日 (雄)) および約 4900 mg/kg/日 (雌)

(2.6.6.8 項 表 11 参照)

– : 特記すべき所見なし / NT : 実施せず / ↓ : 減少 / ++ : 中等度

2.6.7.17B その他の毒性試験－  
新規添加剤の毒性試験

反復投与毒性試験 (3)

被験物質：ポリオキシエチレン(160)  
ポリオキシプロピレン(30)グリコール

報告書の題名： Chronic toxicity studies (6 months) with Pluronic Polyol F68 (B. Feeding experiments - dogs, C. Blood studies- dogs, D. Pathology report- dogs)

動物種系統：イヌ（系統不明）  
投与期間：6 カ月間

試験開始週齢：若齢成熟  
休薬期間：設定せず

初回投与年月日：19■■年■■月■■日  
投与方法：強制経口

溶媒投与形態：ゼラチンカプセル

GLP 適用：非適用

特記事項：1 週間に 6 日間投与。投与開始日、投与 17 週、21、23 週（被験物質投与群のみ）、26、および 27 週に、血液検査（ヘモグロビン、赤血球数、白血球数、グルコースおよび尿素窒素）を実施した。

無毒性量：100 mg/kg/日

投与量 (mg/kg/日)	0 (対照)	M: 4	M: 4	50	M: 4	100
動物数						
特記すべき所見						
死亡および屠殺動物数	0	—	—	0	—	0
体重	—	—	—	—	—	—
摂餌量 <sup>a)</sup>	—	—	—	—	—	—
一般状態	—	—	—	—	—	—
血液学的検査（ヘモグロビン、赤血球数、白血球数）	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査（グルコース、尿素窒素）	—	—	—	—	—	—
剖検所見	脾臓；小 <sup>b)</sup>	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—	—	—

a) 摂餌量を観察

b) 1 匹のみ、その他の組織には異常所見なし  
—：特記すべき所見なし

2.6.7.17B その他の毒性試験－  
新規添加剤の毒性試験

In Vitro 遺伝毒性試験

報告書の題名 : *Salmonella/mammalian-microsome plate incorporation mutagenicity assay (Ames test)*  
 試験の種類 : 細菌を用いた復帰突然変異試験  
 菌株 : *S. typhimurium*  
 代謝活性化系 : Aroclor 誘導ラット肝 S9  
 溶媒 : 被験物質 : DMSO 陽性対照 : DMSO  
 処理 : 48 時間  
 細胞毒性 : なし  
 遺伝毒性 : なし

被験物質 : ポリオキシエチレン(196)  
 ポリオキシプロピレン(67)グリコール  
 報告書番号 : T2569.501  
 CTDにおける記載箇所 : 4.2.3.7.7.5  
 ブレート数 : 3  
 分析細胞数/培養 : -  
 GLP 適用 : 適用  
 試験期間 : 19■年 ■～■月

代謝活性化	被験物質	用量 ( $\mu\text{g}/\text{plate}$ )	復帰変異コロニー数 (平均値 ± 標準偏差)			
			TA98	TA100	TA1535 <sup>a)</sup>	TA1537
代謝活性化なし	DMSO	50 $\mu\text{L}/\text{plate}$	19 ± 2	87 ± 1	13 ± 5	4 ± 2
	Pluronic F-127 <sup>b)</sup>	100	14 ± 3	88 ± 3	16 ± 4	5 ± 3
	500	16 ± 4	89 ± 8	9 ± 4	4 ± 2	14 ± 5
	2500	15 ± 6	76 ± 4	12 ± 4	6 ± 4	10 ± 3
	5000	15 ± 2	89 ± 8	12 ± 3	6 ± 1	13 ± 4
	10000	14 ± 3	87 ± 8	14 ± 3	3 ± 2	14 ± 5
2-nitrofluorene	NT	958 ± 104	NT	NT	NT	1507 ± 169
Sodium azide	5.0	NT	1771 ± 82	1687 ± 106 <sup>a)</sup>	NT	NT
9-aminoacridine	75	NT	NT	NT	329 ± 30	NT
代謝活性化あり	DMSO	50 $\mu\text{L}/\text{plate}$	28 ± 3	104 ± 21	14 ± 3 <sup>a)</sup>	6 ± 3
	Pluronic F-127 <sup>b)</sup>	100	32 ± 7	98 ± 7	12 ± 3 <sup>a)</sup>	6 ± 3
	500	23 ± 3	98 ± 5	10 ± 2 <sup>a)</sup>	7 ± 1	13 ± 3
	2500	24 ± 4	99 ± 12	10 ± 4 <sup>a)</sup>	8 ± 3	11 ± 3
	5000	28 ± 8	95 ± 4	8 ± 3 <sup>a)</sup>	8 ± 3	16 ± 4
	10000	22 ± 2	100 ± 4	12 ± 4 <sup>a)</sup>	6 ± 3	14 ± 2
2-aminoanthracene	4.0	1623 ± 205	1928 ± 121	436 ± 54 <sup>a)</sup>	173 ± 20	15 ± 5
						1475 ± 183

a) TA1535 の代謝活性化法で実験操作に誤りがあったため、TA1535 についてのみ再試験を実施、その再試験結果を示す

b) ポリオキシエチレン(196)ポリオキシプロピレン(67)グリコールの同義名称  
 NT : 実施せず / DMSO : Dimethylsulfoxide

2.6.7.17B その他の毒性試験－  
新規添加剤の毒性試験

がん原性試験

報告書の題名：Chronic toxicity studies with Pluronic Polyol F68

動物種/系統：Wistar 系ラット

投与期間：2 年間

試験開始週齢：3 週齢

初回試験開始年月日：19■■年■月■日

溶媒/投与形態：混餌

対照群の処理：Pluronic F68 なしの餌

高用量の設定根拠：混餌投与による投与可能最大量と考えられる用量

特記事項：ラット慢性毒性試験の 3% および 5% の 2 年間投与群（1 群雌雄各 10 匹）ならびに 7.5% の 2 年間投与群（1 群雌雄各 10 匹）の剖検所見により腫瘍発生を評価した。

性別 動物数： 開始時 評価対象 死亡/瀕死による屠殺 <sup>b)</sup> 最終剖検例数	0 (対照)		3% <sup>c)</sup>		5% <sup>c)</sup>		7.5% <sup>c)</sup>	
	M	F	M	F	M	F	M	F
生存率 (%)	20	40	50	40	40	40	30	30
体重	–	–	–	–	–	–	–	–
一般状態	–	–	–	–	–	++	++	++
下痢	–	–	–	–	–	–	–	–

a) 投与 10 週に雌雄各 3 例を屠殺（剖検所見なし）

b) 死亡例の多くは呼吸器感染によるもの

c) 推定被験物質添加量：3%（約 1340 mg/kg/日（雌雄）), 5%（約 2200 mg/kg/日（雌雄）), 7.5%（約 2780 mg/kg/日（雄）および約 4900 mg/kg/日（雌））  
(2.6.6.8 項 表 11 参照)

–：特記すべき所見なし / ↓：減少 / ++：中等度  
↓：特記すべき所見なし / ↓：減少 / ++：中等度

(続< )

2.6.7.17B その他の毒性試験－  
新規添加剤の毒性試験

がん原性試験－試験番号 TX-3 (続き)

被験物質：ボリオキシエチレン(160)  
ボリオキシプロピレン(30)グリコール

投与量 (飼料添加量)	0 (対照)		3% <sup>a)</sup>		5% <sup>a)</sup>		7.5% <sup>a)</sup>	
	M: 20	F: 18	M: 10	F: 10	M: 10	F: 10	M: 7	F: 7
<b>動物数</b>								
発癌が認められた動物数：								
肺 : 肿瘍	0	0	0	1	1	0	0	0
下垂体 : 肿瘍	1	0	0	1	1	1	1	1
甲状腺 : 肿瘍	0	0	0	0	0	0	1	0
副腎 : 肿瘍	0	0	1	0	0	1	0	0
頸部 : 肿瘍	0	1	0	0	0	0	0	0
縦隔 : 肿瘍	0	0	0	1	0	0	0	0
皮下 : 肿瘍	0	0	1	0	1	0	2	0
腫瘍 (リノンノーフ節転移)	0	0	0	0	1	0	0	0
乳腺 : 肿瘍	0	4	0	2	0	1	0	2
腫瘍 (リノンノーフ節転移)	0	1	0	0	0	0	0	0
線維腺腫	0	0	0	2	0	0	0	0
特記すべき所見								
剖検所見 - 肿瘍以外	-	-	-	-	-	-	-	-

a) 推定被験物質添加量 : 3% (約 1340 mg/kg/日 (雌雄)), 5% (約 2200 mg/kg/日 (雌雄)) ならびに 7.5% (約 2780 mg/kg/日 (雄) および約 4900 mg/kg/日 (雌))  
(2.6.6.8 項 表 11 参照)

- : 特記すべき所見なし

2.6.7.17B その他の毒性試験－  
新規添加剤の毒性試験

生殖発生毒性試験 - 3 世代投与試験

被験物質 : Poloxamer 338,  
Poloxamer 331

報告書の題名 : Three-generation reproduction study in albino rats - Pluronics L-101 and F-108

投与期間 : F<sub>0</sub>～F<sub>2</sub>各世代の離乳後から次世代出産後<sup>a)</sup>まで 報告書番号 : P5743

交配 : 1回目 : F<sub>0</sub>～F<sub>2</sub>各世代の生後 100 日目

動物種/系統 : ラット (系統不明) CTDにおける記載箇所 : 4.2.3.7.7.7

試験開始週齢 : 3 週齢 (21 日齢)

試験報告書作成日 : 19 █ 年 █ 月 █ 日

特記事項 : F<sub>0</sub>生後 100 日目に交配して F<sub>1a</sub>を得, F<sub>1a</sub>離乳 10 日後に再交配して F<sub>1b</sub>を得た。

雄 8 匹を選択し, 100 日目に交配して F<sub>2a</sub>を得, 同様にして F<sub>2b</sub>を得た。更に同様にして F<sub>3a</sub>, F<sub>3b</sub>を得, F<sub>3b</sub>を剖検した。

無毒性量 : Poloxamer 338 : F<sub>0</sub>～F<sub>2</sub>各世代とも 2.5%

Poloxamer 331 : F<sub>0</sub>～F<sub>2</sub>各世代とも 0.5%

投与方法 : 混餌

溶媒投与形態 : 藥剤なしの餌  
GLP 適用 : 非適用

投与量 (飼料添加量 %)	0 (対照)	Poloxamer 338 (Pluronic F-108)			Poloxamer 331 (Pluronic L-101)		
		0.3	1.0	2.5	0.1	0.25	0.5
F <sub>0</sub> 雌 : 評価動物数	8	8	8	8	8	8	8
死亡および瀕死/屠殺動物数	0	1	2	0	1	0	1
一般状態	—	—	—	—	—	—	—
体重	—	—	—	—	—	—	—
器官重量	—	—	—	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—	—	—	—
F <sub>0</sub> 雄 : 評価動物数	16	16	16	16	16	16	16
死亡および瀕死/屠殺動物数	2	3	2	2	1	2	1
一般状態	—	—	—	—	—	—	—
体重	—	—	—	—	—	—	—
器官重量	—	—	—	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—	—	—	—

a) 再交配による 2 回目出産児 (F<sub>1a～3b</sub>) の離乳後  
- : 特記すべき所見なし

(続<)

2.6.7.17B その他の毒性試験－  
新規添加剤の毒性試験

生殖発生毒性試験 - 試験番号 P5743 (続き)

被験物質 : Poloxamer 338,  
Poloxamer 331

投与量 (飼料添加量 %)	0 (対照)	Poloxamer 338 (Pluronic F-108)			Poloxamer 331 (Pluronic L-101)		
		0.3	1.0	2.5	0.1	0.25	0.5
E <sub>0</sub> 雌 :	評価動物数 交配率 (%) <sup>e)</sup>	16 17/25 (68.0) 15/15 (100.0) 16/17 (94.1)	16 18/36 (50.0) 17/25 (68.0) 16/18 (88.9)	16 18/38 (47.4) 15/21 (71.4) 16/17 (94.1)	16 17/27 (63.0) 14/20 (70.0) 15/16 (93.8)	16 16/33 (48.5) 15/21 (71.4) 15/19 (78.9)	16 19/32 (59.4) 14/19 (73.7) 16/16 (100.0)
	受胎率 (%) <sup>b)</sup>	15/15 (100.0) 16/16 (100.0) 15/15 (100.0) 16/16 (100.0) 14/16 (87.5) 14/15 (93.3)	14/17 (82.4) 16/16 (100.0) 14/14 (100.0) 14/16 (100.0) 14/14 (100.0)	15/15 (100.0) 16/16 (100.0) 15/15 (100.0) 16/16 (100.0) 15/16 (93.8)	14/14 (100.0) 16/16 (100.0) 14/14 (100.0) 15/16 (100.0) 15/15 (100.0)	15/15 (100.0) 15/16 (93.8) 15/15 (100.0) 14/14 (100.0) 14/15 (93.3)	15/15 (100.0) 16/16 (100.0) 15/15 (100.0) 14/14 (100.0) 15/15 (93.8)
	妊娠率 (%) <sup>c)</sup>	15/15 (100.0) 16/16 (100.0) 15/15 (100.0) 16/16 (100.0) 14/15 (93.3)	16/16 (100.0) 14/14 (100.0) 14/16 (100.0) 14/14 (100.0)	16/16 (100.0) 14/15 (93.3)	13/14 (92.9)	15/15 (100.0) 0	14/14 (100.0) 0
	出産率 (%) <sup>d)</sup>	0	0	0	0	0	0
	全胚吸収母体数	0	0	0	0	0	1
	平均妊娠期間 (日数)	22	22	22	22	22	22
	平均妊娠期間 (回目)	22	22	22	22	22	22
	交配1回目						
	交配2回目						
	交配1回目						
	交配2回目						
F <sub>1a</sub> 出生児 :	評価母体数 平均出生児数/腹	16 10.7 10.5 3 98.2 94.6 88.1 60.7 42 / 46	14 10.9 10.8 2 98.7 96.7 92.1 76.8 48 / 43 -	16 10.9 10.3 10 94.3 90.9 69.7 83.0 47 / 45 -	15 11.3 11.2 2 98.8 92.9 64.3 70.5 47 / 43 -	15 11.3 11.2 2 93.1 94.0 75.8 85.6 46 / 47 -	14 10.7 9.9 10 93.1 94.0 75.8 85.6 43 / 40 -
	平均生存児数/腹						
	死産児数						
	出生率						
	出生24時間後生存率						
	出生5日後生存率						
	哺育率						
	離乳時体重 (g) [M/F]						
	一般状態						

a) 交尾数／交尾に要した性周期回数 × 100 ; 交尾数(は1性周期で1回と算定, 1性周期 = 5日

b) 妊娠動物数／交尾動物数 × 100

c) 妊娠動物数／交配雌動物数 × 100

d) 出産動物数／妊娠動物数 × 100

e) 交配1回目 : F<sub>1a</sub>, f) 交配2回目 : F<sub>1b</sub>

-: 特記すべき所見なし

(続<)

2.6.7.17B その他の毒性試験－  
新規添加剤の毒性試験

生殖発生毒性試験 - 試験試験番号 P5743 (続き)

被験物質 : Poloxamer 338,  
Poloxamer 331

投与量 (飼料添加量 %)	0 (対照)	Poloxamer 338 (Pluronic F-108)			Poloxamer 331 (Pluronic L-101)		
		0.3	1.0	2.5	0.1	0.25	0.5
E1b出生児:(離乳前)	評価母体数 平均出生児数/腹	14 12.2 11.9	14 10.2 9.8	14 11.5 11.4	1.3 12.5 11.6	1.5 12.1 11.9	1.4 12.0 12.0
死産児数	4	5	1	11	2	0	10
出生率	97.7	95.8	98.8	93.2	98.9	100.0	93.6
出生 24 時間後生存率	100.0	91.2	81.8	98.7	98.3	95.2	99.4
出生 5 日後生存率	95.8	86.9	71.1	85.4	84.9	90.5	95.0
哺育率	77.6	86.7	76.5	70.9	89.7	90.2	85.0
離乳時体重 (g) [M / F]	49 / 45	55 / 47	48 / 53	43 / 43	50 / 48	48 / 44	43 / 46
一般状態	—	—	—	—	—	—	—
E1b雄:(離乳後)	評価動物数 死亡および瀕死屠殺動物数	8 1 —	8 4 —	8 0 —	8 2 —	8 1 —	8 2 —
一般状態	—	—	—	—	—	—	—
体重	—	—	—	—	—	—	—
器官重量	—	—	—	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—	—	—	—
E1b雌:(離乳後)	評価動物数 死亡および瀕死屠殺動物数	16 3 —	16 1 —	16 2 —	16 3 —	16 3 —	16 2 —
一般状態	—	—	—	—	—	—	—
体重	—	—	—	—	—	—	—
器官重量	—	—	—	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査	—	—	—	—	—	—	—

－: 特記すべき所見なし

(続<)

2.6.7.17B その他の毒性試験－  
新規添加剤の毒性試験

生殖発生毒性試験 - 試験番号 P5743 (続き)  
新規添加剤の毒性試験

被験物質 : Poloxamer 338,  
Poloxamer 331

投与量 (飼料添加量 %)	0 (対照)	Poloxamer 338 (Pluronic F-108)			Poloxamer 331 (Pluronic L-101)		
		0.3	1.0	2.5	0.1	0.25	0.5
E <sub>1b</sub> 雌 (離乳後)	交配率 (%) <sup>a)</sup>	14/51 (27.5)	19/44 (43.2)	17/58 (29.3)	13/34 (38.2)	15/36 (41.7)	12/32 (37.5)
	受胎率 (%) <sup>b)</sup>	11/24 (45.8)	15/25 (60.0)	16/22 (72.7)	12/14 (85.7)	12/13 (92.3)	13/33 (39.4)
	妊娠率 (%) <sup>c)</sup>	12/14 (85.7)	16/19 (84.2)	16/17 (94.1)	13/13 (100.0)	14/15 (93.3)	13/21 (61.9)
	出産率 (%) <sup>d)</sup>	11/11 (100.0)	15/15 (100.0)	15/16 (93.8)	12/12 (100.0)	12/12 (100.0)	14/15 (93.3)
	全胚吸収母体数	0	0	0	0	0	0
	平均妊娠期間 (日数)	21	22	22	21	24	22
E <sub>2a</sub> 出生児:	評価母体数	12	15	16	13	11	14
	平均出生児数/腹	11.2	9.5	8.4	10.1	8.2	9.0
	死産児数	10.8	9.3	7.1	9.6	7.5	8.1
	出生率	5	3	21	6	9	13
	出生24時間後生存率	96.3	97.2	83.7	95.4	91.5	89.7
	出生5日後生存率	84.5	91.4	82.3	100.0	96.9	90.3
	哺育率	64.3	85.6	63.7	92.0	88.7	70.8
	離乳時体重 (g) [M / F]	78.9	91.7	89.9	95.4	95.3	92.6
	一般状態	44 / 44	50 / 48	50 / 45	46 / 45	40 / 39	38 / 37

- a) 交尾数／交尾に要した性周期回数 × 100； 交尾数は1性周期で1回と算定、1性周期 = 5日
- b) 妊娠動物数／交尾動物数 × 100
- c) 妊娠動物数／交配雌動物数 × 100
- d) 出産動物数／妊娠動物数 × 100
- e) 交配1回目 ; F<sub>2a</sub>
- f) 交配2回目 ; F<sub>2b</sub>
- : 特記すべき所見なし

(続<)

2.6.7.17B その他の毒性試験－  
新規添加剤の毒性試験

アジスロマイシン単回投与製剤 2.6.7 毒性試験概要表  
被験物質 : Poloxamer 338,  
Poloxamer 331

生殖発生毒性試験 - 試験番号 P5743 (続き)

投与量 (飼料添加量 %)	0(対照)			Poloxamer 338 (Pluronic F-108)			Poloxamer 331 (Pluronic L-101)		
	0.3	1.0	2.5	0.1	0.25	0.5			
F <sub>2b</sub> 出生児： (離乳前)	評価母体数 平均出生児数/腹 平均生存出生児数/腹 死産児数 出生率 出生 24 時間後生存率 出生 5 日後生存率 哺育率 離乳時体重 (g) [M / F] 一般状態	10 11.0 11.0 0 100.0 85.5 60.0 78.7 44 / 41 -	15 11.3 10.9 6 96.4 94.5 81.6 97.3 47 / 43 -	15 10.4 8.8 23 84.6 78.0 63.6 78.9 48 / 48 -	12 10.2 10.2 1 99.2 99.2 82.8 91.5 45 / 45 -	9.2 9.0 2 98.2 93.5 87.0 86.4 44 / 42 -	12 9.2 9.0 2 98.2 93.5 87.0 86.4 44 / 42 -	10 8.7 7.5 9 86.2 96.0 84.0 74.6 46 / 43 -	10 8.7 7.5 9 86.2 96.0 84.0 74.6 41 / 42 -
F <sub>2b</sub> 雄： (離乳後)	評価動物数 死亡および瀕死屠殺動物数 一般状態	8 1 -	8 0 -	8 2 -	8 1 -	8 4 -	8 4 -	8 0 -	8 0 -
	体重 器官重量 剖検 病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-
F <sub>2b</sub> 雌： (離乳後)	評価動物数 死亡および瀕死屠殺動物数 一般状態	16 4 -	16 2 -	16 3 -	16 3 -	16 5 -	16 0 -	16 0 -	16 1 -
	体重 器官重量 剖検 病理組織学的検査	-	-	-	-	-	-	-	-

- : 特記すべき所見なし

(続< )

2.6.7.17B その他の毒性試験－  
新規添加剤の毒性試験

生殖発生毒性試験 - 試験番号 P5743 (続き)  
新規添加剤の毒性試験

被験物質 : Poloxamer 338,  
Poloxamer 331

投与量 (飼料添加量 %)		0 (対照)	Poloxamer 338 (Pluronic F-108)			Poloxamer 331 (Pluronic L-101)		
		0	0.3	1.0	2.5	0.1	0.25	0.5
F <sub>26</sub> 雌 (離乳後)	交配率 (%) <sup>a)</sup>	10/43 (23.3)	17/40 (42.5)	15/35 (42.9)	16/33 (48.5)	18/34 (52.9)	14/40 (35.0)	14/24 (58.3)
	受胎率 (%) <sup>b)</sup>	7/21 (33.3)	14/33 (42.4)	13/27 (48.1)	14/40 (35.0)	15/31 (48.4)	13/37 (35.1)	13/29 (44.8)
	妊娠率 (%) <sup>c)</sup>	9/10 (90.0)	13/17 (76.5)	15/15 (100.0)	16/16 (100.0)	16/18 (88.9)	14/14 (100.0)	13/14 (92.9)
	出産率 (%) <sup>d)</sup>	6/7 (85.7)	9/14 (64.3)	12/13 (92.3)	14/14 (100.0)	15/15 (100.0)	13/13 (100.0)	12/13 (92.3)
	全胚吸収母体数	6/6 (100.0)	8/9 (88.9)	9/13 (69.2)	15/15 (100.0)	16/16 (100.0)	15/16 (93.8)	13/14 (92.9)
	平均妊娠期間 (日数)	1	4	0	0	1	1	0
E <sub>3a</sub> 出生児:	評価母体数	8	9	15	16	15	13	13
	平均出生児数/腹	9.1	9.7	10.5	7.9	9.9	9.4	8.8
	平均生存出生児数/腹	8.6	8.7	9.9	7.8	9.3	8.8	7.5
	死産児数	2	5	4	2	9	6	15
	出生率	94.5	89.7	94.3	97.6	93.3	93.4	86.0
	出生24時間後生存率	89.1 <sup>g)</sup>	91.0	95.9	96.8	99.3	99.1	86.7
	出生5日後生存率	64.1 <sup>g)</sup>	60.3	81.1	89.5	99.3	69.3	64.3
	哺育率	86.4 <sup>g)</sup>	91.3	60.7	79.1	83.2	96.1	88.5
	離乳時体重 (g) [M/F]	43 / 43	49 / 46	49 / 47	43 / 40	40 / 36	46 / 46	40 / 42
	一般状態	—	—	—	—	—	—	—

a) 交尾数／交尾に要した性周期回数 × 100； 交尾数(は1性周期で1回と算定, 1性周期 = 5日

b) 妊娠動物数／交尾動物数 × 100

c) 妊娠動物数／交配雌動物数 × 100

d) 出産動物数／妊娠動物数 × 100

e) 交配1回目; F<sub>3a</sub>, f) 交配2回目; F<sub>3b</sub>

g) 母体1例が出産後に死亡し、出生児を屠殺したため指數の算出から除外した。  
—: 特記すべき所見なし

(続<)

2.6.7.17B その他の毒性試験－  
新規添加剤の毒性試験

生殖発生毒性試験 - 試験番号 P5743 (続き)

被験物質 : Poloxamer 338,  
Poloxamer 331

投与量 (飼料添加量 %)	0 (対照)	Poloxamer 338 (Pluronic F-108)			Poloxamer 331 (Pluronic L-101)		
		0.3	1.0	2.5	0.1	0.25	0.5
E <sub>3b</sub> 出生児 :	評価母体数	6	8	12	13	15	12
	平均出生児数/腹	9.8	6.8	12.2	8.1	9.2	10.2
	平均生存出生児数/腹	9.0	6.4	11.3	7.7	8.7	9.2
	死産児数	5	3	11	4	7	12
	出生率	91.5	94.4	92.5	95.2	94.9	90.2
	出生 24 時間後生存率	95.2 <sup>a)</sup>	98.0	91.2	91.0	89.3	90.0
	出生 5 日後生存率	88.1 <sup>a)</sup>	62.7	80.1	84.0	77.9	80.9
	哺育率	97.3 <sup>a)</sup>	71.0	78.3	85.4	86.8 <sup>a)</sup>	74.4
	離乳時体重 (g) [M / F]	46 / 41	46 / 41	48 / 47	45 / 46	49 / 45	41 / 41
	一般状態	—	—	—	—	—	—
	病理組織学的検査	—	NT	NT	—	NT	—

a) 母体 1 例が出産後に死亡し、出生児を屠殺したため指標の算出から除外した。

NT : 實施せず

— : 特記すべき所見なし