2.6.6 毒性試験の概要文

目次

1 まとめ.....5

2 単回投与毒性試験.....7

3 反復投与毒性試験.....8

3.1 FE 999169配合内用剤の反復投与毒性試験.....8

3.1.1 ラットにおけるFE 999169配合内用剤の強制経口投与毒性試験（耐用量探索のための用量増加試験）［[redacted]00050試験：添付資料4.2.3.2-1］（非GLP試験）.....8

3.1.2 ラットにおけるFE 999169配合内用剤の28日間反復強制経口投与毒性試験（回復期間14日間）［[redacted]00052：添付資料4.2.3.2-2］（GLP試験）.....10

3.1.3 イヌにおけるFE 999169配合内用剤の強制経口投与毒性試験（耐用量探索のための用量増加試験及び反復投与試験）［[redacted]00051試験：添付資料4.2.3.2-3］（非GLP試験）.....14

3.1.4 イヌにおけるFE 999169配合内用剤の28日間反復強制経口投与毒性試験（回復期間14日間）［[redacted]00053番号：添付資料4.2.3.2-4］（GLP試験）.....15

3.2 ピコスルファートナトリウム水和物の反復投与毒性試験.....19

3.2.1 ラットにおけるピコスルファートナトリウム水和物の1及び5日間強制経口投与毒性試験（最大耐用量探索のための用量増加試験）［[redacted]00036試験：添付資料4.2.3.2-5］（非GLP試験）.....19

3.2.2 ラットにおけるピコスルファートナトリウム水和物の14日間反復強制経口投与毒性試験［[redacted]00037試験：添付資料4.2.3.2-6］（GLP試験）.....20

3.2.3 ラットにおけるピコスルファートナトリウム水和物の1、5及び14日間強制経口投与毒性試験（回復期間14日間）［[redacted]00042試験：添付資料4.2.3.2-7］（GLP試験）.....22

3.2.4 イヌにおけるピコスルファートナトリウム水和物の1及び5日間強制経口投与毒性試験（最大耐用量探索のための用量増加試験）［[redacted]00038試験：添付資料4.2.3.2-8］（非GLP試験）.....23

3.2.5 イヌにおけるピコスルファートナトリウム水和物の14日間反復強制経口投与毒性試験［[redacted]00039試験：添付資料4.2.3.2-9］（GLP試験）.....24

4 遺伝毒性試験.....26

4.1 細菌（*Salmonella typhimurium* TA 1535、TA100、TA 1537、TA 98；*Escherichia coli* WP2uvrA）を用いたピコスルファートナトリウム水和物の復帰突然変異試験［783137試験：添付資料4.2.3.3-1］（GLP試験）.....26

4.2 ピコスルファートナトリウム水和物のマウスリンフォーマ試験［783142試験：添付資料4.2.3.3-2］（GLP試験）.....26

4.3 マウス骨髄細胞を用いたピコスルファートナトリウム水和物の小核試験（0及び24時間後静脈内投与、48時間後採取）［783158試験：添付資料4.2.3.3-3］（GLP試験）.....27

5 がん原性試験.....28

6 生殖発生毒性試験.....29

6.1 ラットにおけるFE 999169配合内用剤（強制経口投与）の受胎能及び一般生殖毒性試験［[redacted]00048試験：添付資料4.2.3.5-1］（GLP試験）.....29
6.2 ラットにおけるFE 999169配合内用剤（強制経口投与）の発生毒性試験（用量設定試験）［[redacted]00044試験：添付資料4.2.3.5-2］（非GLP試験）.....30
6.3 ラットにおけるFE 999169配合内用剤（強制経口投与）の胚・胎児発生毒性試験［[redacted]00045試験：添付資料4.2.3.5-3］（GLP試験）.....31
6.4 ウサギにおけるFE 999169配合内用剤（強制経口投与）の発生毒性試験（用量設定試験；Part A 非妊娠動物、Part B 妊娠動物）［[redacted]00046試験：添付資料4.2.3.5-4］（非GLP試験）.....32
6.5 ウサギにおけるFE 999169配合内用剤（強制経口投与）の胚・胎児発生毒性試験［[redacted]00047試験：添付資料4.2.3.5-5］（GLP試験）.....35
6.6 ラットにおけるFE 999169配合内用剤（強制経口投与）の発生並びに周産期及び出生後生殖毒性試験（生後の行動学的及び機能的評価を含む）［[redacted]00049試験：添付資料4.2.3.5-6］（GLP試験）.....37

7 局所刺激性試験.....40

8 その他の毒性試験.....41

9 考察及び結論.....42

10 図表.....44

11 参考文献.....45

表の目次

表 2.6.6 - 1 毒性試験の一覧.....6
表 2.6.6 - 2 ラットにおける FE 999169 配合内用剤の強制経口投与毒性試験デザイン（用量増加フェーズ）.....8
表 2.6.6 - 3 ラットにおける FE 999169 配合内用剤の強制経口投与毒性試験デザイン（反復投与フェーズ）.....9
表 2.6.6 - 4 ラットにおける FE 999169 配合内用剤の 28 日間反復強制経口投与毒性試験デザイン.....10
表 2.6.6 - 5 ラットにおける FE 999169 配合内用剤の 28 日間反復強制経口投与毒性試験の採血スケジュール.....11
表 2.6.6 - 6 ラットにおける FE 999169 配合内用剤の 28 日間反復強制経口投与毒性試験のトキシコキネティックパラメーター.....13
表 2.6.6 - 7 イヌにおける FE 999169 配合内用剤の強制経口投与毒性試験デザイン（用量増加フェーズ）.....14
表 2.6.6 - 8 イヌにおける FE 999169 配合内用剤の強制経口投与毒性試験デザイン（反復投与フェーズ）.....15
表 2.6.6 - 9 イヌにおける FE 999169 配合内用剤の 28 日間反復強制経口投与毒性試験デザイン（回復期間 14 日間）.....16
表 2.6.6 - 10 イヌにおける FE 999169 配合内用剤の 28 日間反復強制経口投与毒性試験の採血スケジュール.....16

表 2.6.6 - 11　イヌにおける FE 999169 配合内用剤の 28 日間反復強制経口投与毒性試験のトキシコキネティックパラメーター....18
表 2.6.6 - 12　ラットにおけるピコスルファートナトリウム水和物の 1 及び 5 日間強制経口投与毒性試験デザイン（用量増加フェーズ）....19
表 2.6.6 - 13　ラットにおけるピコスルファートナトリウム水和物の 1 及び 5 日間強制経口投与毒性試験デザイン（最大耐用量フェーズ）....20
表 2.6.6 - 14　ラットにおけるピコスルファートナトリウム水和物の 14 日間反復強制経口投与毒性試験デザイン....21
表 2.6.6 - 15　ラットにおけるピコスルファートナトリウム水和物の 1、5 及び 14 日間強制経口投与毒性試験デザイン....22
表 2.6.6 - 16　イヌにおけるピコスルファートナトリウム水和物の 1 及び 5 日間強制経口投与毒性試験デザイン（用量増加フェーズ）....23
表 2.6.6 - 17　イヌにおけるピコスルファートナトリウム水和物の 1 及び 5 日間強制経口投与毒性試験デザイン（最大耐用量フェーズ）....24
表 2.6.6 - 18　イヌにおけるピコスルファートナトリウム水和物の 14 日間反復強制経口投与毒性試験デザイン....25
表 2.6.6 - 19　ピコスルファートナトリウム水和物のマウスリンフォーマ試験デザイン....26
表 2.6.6 - 20　ラットにおける FE 999169 配合内用剤（強制経口投与）の受胎能及び一般生殖毒性試験デザイン....29
表 2.6.6 - 21　ラットにおける FE 999169 配合内用剤（強制経口投与）の胚・胎児発生毒性試験デザイン....31
表 2.6.6 - 22　ウサギにおける FE 999169 配合内用剤（強制経口投与）の発生毒性試験デザイン（Part A）....33
表 2.6.6 - 23　ウサギにおける FE 999169 配合内用剤（強制経口投与）の発生毒性試験デザイン（Part B）....34
表 2.6.6 - 24　ウサギにおける FE 999169 配合内用剤（強制経口投与）の胚・胎児発生毒性試験デザイン....35
表 2.6.6 - 25　ラットにおける FE 999169 配合内用剤（強制経口投与）の発生並びに周産期及び出生後生殖毒性試験デザイン....38
表 2.6.6 - 26　FE 999169 配合内用剤の成分....41

略号・用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現又は定義	
$AUC_{(0-t)}$	area under the curve over a dosing interval, from time 0 to time t	投与間隔における血(清)中濃度-時間曲線下面積
BHPM	bis (p-hydroxyphenyl)-2-pyridylmethane	-
BID	bis in die, twice per day	1 日 2 回
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
HR	heart rate	心拍数
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
i.v.	intravenous administration	静脈内投与
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
QD	quaque die, once a day	1 日 1 回
RODI water	reverse osmosis deionized water	逆浸透脱イオン水
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

1　まとめ

FE 999169 配合内用剤（以下、「本剤」という）は、1 包中に有効成分としてピコスルファートナトリウム水和物 10 mg、酸化マグネシウム 3.5 g 及び無水クエン酸 12 g を含有し、用時 150 mL の水に溶解して服用する経口粉末製剤である。

これらの 3 成分は全て日本薬局方収載品目であり、酸化マグネシウム及び無水クエン酸は、用時溶解時に反応して活性成分であるクエン酸マグネシウムを生成する。したがって、酸化マグネシウム及び無水クエン酸単独での毒性試験は不要と判断した。また、クエン酸マグネシウムは、既に大腸検査（X 線・内視鏡）前処置における腸管内容物の排除などを効能・効果として承認され、汎用されており、本剤におけるクエン酸マグネシウムとしての 1 日最大投与量は既承認用量の範囲内であることから、クエン酸マグネシウム単独での毒性試験は不要と判断した。

ピコスルファートナトリウム水和物についても、国内において既に大腸検査（X 線・内視鏡）前処置における腸管内容物の排除などを効能・効果として承認され、汎用されており、本剤における 1 日最大投与量は既承認用量の範囲内であることから、単独での毒性試験の実施は不要であると考えた。

クエン酸マグネシウムとピコスルファートナトリウム水和物の組み合わせは、国内における大腸内視鏡検査や注腸 X 線検査の前処置法として比較的一般的な手法であり、日本人における有用性も報告されている。また、本剤については 1980 年にイギリスで承認されて以降、米国、フランス、ドイツ、カナダ等 60 以上の国と地域で承認され、30 年以上の使用経験があり、また海外ガイドライン等にもクエン酸マグネシウムとピコスルファートナトリウム水和物の併用に関する記載があることから、本剤の毒性試験は必要ないと考えられる。ただし、ピコスルファートナトリウム水和物は米国においては新有効成分であったため、フェリング社は FDA への製造販売承認申請に際し、ピコスルファートナトリウム水和物単独での毒性試験と、配合剤としての毒性を明らかにするための本剤の毒性試験を実施した。これらの毒性試験は、本剤とピコスルファートナトリウム水和物の毒性学的プロファイルを、ほぼ同時期に、同施設で実施された試験結果を基に比較検討するという観点から有用であると考えられる。よって、これらを資料として添付し、以下に概説する。なお、単回投与毒性試験は、本剤の各活性成分の毒性プロファイルが公表論文等で明らかになっていることから実施しなかった。

フェリング社が実施した主要な毒性試験の一覧を表 2.6.6 - 1 に示す。

表 2.6.6 - 1　　毒性試験の一覧

Study type	Species	Duration	Method of administration	Test item	Study Number
Repeat-Dose toxicity	Rat	28 days	Oral gavage	FE 999169	[[redacted]00052]
	Dog	28 days	Oral gavage	FE 999169	[[redacted]00053]
	Rat	14 days	Oral gavage	Sodium Picosulfate	[[redacted]00037]
	Rat	1, 5, 14 days	Oral gavage	Sodium Picosulfate	[[redacted]00042]
	Dog	14 days	Oral gavage	Sodium Picosulfate	[[redacted]00039]
Genotoxicity					
Ames Test	*S. typhimurium* and *E. coli*	-	*In vitro*	Sodium Picosulfate	[783137]
Mouse Lymphoma Assay	L5178Y cells	-	*In vitro*	Sodium Picosulfate	[783142]
Micronucleus test	Mouse	1 day	i.v.	Sodium Picosulfate	[783158]
Reproductive and Developmental toxicity					
Fertility and early embryonic development	Rat	28 days	Oral gavage	FE 999169	[[redacted]00048]
Embryofetal development	Rat	11 days	Oral gavage	FE 999169	[[redacted]00045]
	Rabbit	13 days	Oral gavage	FE 999169	[[redacted]00047]
Pre- and postnatal development	Rat	39 days	Oral gavage	FE 999169	[[redacted]00049]

上記の試験は全て GLP に準拠している。

実施した全ての試験において、被験物質を 1 日 2 回（BID）投与する場合、投与間隔は約 8 時間とした。

本剤のラット及びイヌにおける反復経口投与毒性試験では、設定した最大用量［ラットで 2000 mg/kg（BID）及びイヌで 1000 mg/kg（BID）；臨床用量 230 mg/kg（BID）（体重 70 kg）のそれぞれ約 9 及び 4 倍に相当］においても毒性所見は認められなかった。

また、ピコスルファートナトリウム水和物を実験動物に反復経口投与した際の毒性は、非常に高いレベル（臨床用量の 1000 倍以上に相当）まで用量を上げても忍容されるものであった。

遺伝毒性の可能性を示す変化は認められず、臨床用量で妊婦や胎児に影響を及ぼす可能性も示唆されなかった。

2　単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は、実施していない。

3 反復投与毒性試験

3.1 FE 999169 配合内用剤の反復投与毒性試験

3.1.1 ラットにおけるFE 999169 配合内用剤の強制経口投与毒性試験（耐用量探索のための用量増加試験）［[redacted]00050 試験：添付資料 4.2.3.2-1］（非GLP試験）

本剤の毒性を把握するために、約 8 週齢の Sprague Dawley 系雌雄ラット各群各 3 例に本剤 242、484、806 及び 1075 mg/kg（BID）を強制経口投与し、その後、2 日間観察を継続する探索的試験を実施した（用量増加フェーズ）。さらに、約 10 週齢の雌雄ラット各群各 5 例に対して本剤 1075 及び 2000 mg/kg（BID）を 14 日間反復強制経口投与し、毒性を評価した（反復投与フェーズ）。この試験で得られた最大耐用量（MTD）を参考に、引き続いて実施する 28 日間反復強制経口投与毒性試験［[redacted]00052 試験］の用量を設定した。用量増加フェーズの試験デザインを表 2.6.6 - 2 に示す。この試験では、一般状態、体重及び体重増加量を評価項目とした。

表 2.6.6 - 2　ラットにおける FE 999169 配合内用剤の強制経口投与毒性試験デザイン（用量増加フェーズ）

Group No.	Number of animals		Dose Material	FE 999169 (Drug Product) Dose Level (mg/kg BID)	Sodium Picosulfate Dose Level (mg/kg BID[b])	FE 999169 (Drug Product) Concentration[c] (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg[a])
	Males	Females					
1	3	3	FE 999169	242	0.15	24.2	10
2	3	3	FE 999169	484	0.3	48.4	10
3	3	3	FE 999169	806	0.5	80.6	10
4	3	3	FE 999169	1075/2000[d]	0.67/1.24[d]	107.5/200[d]	10

[a]Doses were administered approximately 8 hours apart.
[b]Based on 10 mg of sodium picosulfate within 16.13 g of drug product.
[c]Maximum concentration based on intended human drug product dose concentration of 16.13 g (1 pouch) with 150 mL of water.
[d]Dose level increased to 2000 mg/kg BID two days after dosing at the 1075 mg/kg BID level.

Day 3 に予定されていた安楽死まで、死亡例は認められなかった。本剤 242、484 及び 806 mg/kg（BID）群では、Day 3 までの試験期間を通して、特記すべき所見は認められなかった。1075 mg/kg（BID）群においても、Day 2 に軟便が認められたのみであった。そのため、1075 mg/kg（BID）群のラットは安楽死させず、Day 3 に 2000 mg/kg（BID）の用量で継続投与を行った。継続投与時に認められた一般状態の変化は、薬理作用から予測される軟便及び下痢であった。Day 1 から Day 3 の間、全ての群の雌雄で体重増加が見られた。1075/2000 mg/kg（BID）群のうち、雄では体重が増加したものの、雌では、2000 mg/kg（BID）の投与後 2 日の Day 5 の時点で、2 例の体重がわずかに減少していた。しかし、これらは次の反復投与フェーズでの 2000 mg/kg（BID）投与を妨げる変化ではないと判断した。

反復投与フェーズにおいては、表 2.6.6 - 3 に示す試験デザインで 14 日間反復強制経口投与を行い、体重、体重増加量、摂餌量、臨床検査パラメーター（血液学的検査値、血液凝固検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値）及び剖検所見を評価した。

表 2.6.6 - 3　　ラットにおける FE 999169 配合内用剤の強制経口投与毒性試験デザイン（反復投与フェーズ）

Group No.	No. of Toxicity Animals		Dose Material	FE 999169 (Drug Product) Dose Level (mg/kg BID[a])	Sodium Picosulfate Dose Level (mg/kg BID[b])	FE 999169 (Drug Product) Concentration[c] (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg[a])
	Males	Females					
1	5	5	FE 999169	1075	0.67	107.5	10
2	5	5	FE 999169	2000	1.24	200	10

[a]Doses were administered approximately 8 hours apart.
[b]Based on 10 mg of sodium picosulfate within 16.13 g of drug product.
[c]Maximum concentration based on intended human drug product dose concentration of 16.13 g (1 pouch) with 150 mL of water.

その結果、Day 15 に予定されていた安楽死まで、死亡例は認められなかった。最も顕著な変化は、軟便及び下痢といった消化器症状であったが、これらは本剤の薬理作用から予測されるものであり、用量の増加に伴ってその発生率は増加した。両投与群の雌雄のうち、それぞれ 2 例以上で、Day 1 から Day 8 にかけて、わずかな体重減少が認められた。しかしながら、Day 8 から Day 14 にかけては、両投与群の雌雄において、体重増加が観察され、これは耐性の可能性を示していると考えられた。摂餌量については、両投与群共に、おおむね正常範囲内に収まっていた。血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査においては、試験期間中、毒性と思われる変化は認められなかった。背景対照データと比較して、ナトリウムの減少が両投与群の雌雄の一部で観察され、また、2000 mg/kg（BID）を投与した雌のうち、1 例でクロールの減少が見られたが、これらは、本剤の薬理作用に伴う二次的変化であると考えられた。本剤投与に関連した剖検所見は、両投与群共に消化管内の内容物の異常が観察されたが、これも本剤の薬理作用に関連するものであると推察された。

以上、本剤を、1075 及び 2000 mg/kg（BID）の用量で 14 日間反復経口投与した際、特徴的所見として軟便及び下痢の消化器症状が用量依存的に観察された。両投与群共に、投与期間の最初の 1 週間において、電解質（ナトリウム及びクロール）のわずかな減少並びに一過性の体重減少が見られたことから、軽度の脱水を伴っていた可能性も推察された。

以上より、2000 mg/kg（BID）をラットにおける 28 日間反復強制経口投与毒性試験の最高用量として選択した。

3.1.2 ラットにおけるFE 999169配合内用剤の28日間反復強制経口投与毒性試験（回復期間14日間）［[redacted]00052：添付資料 4.2.3.2-2］（GLP試験）

本剤のラットにおける毒性をより詳細に把握するために、約8週齢のSprague Dawley系雌雄ラット各群各10例に本剤を0（対照）、230、750及び2000 mg（BID）の用量で28日間反復強制経口投与した。また、本試験においては、14日間の回復期間も設定した（各群雌雄各5例）。試験デザインは、表 2.6.6 - 4のとおりである。評価項目は、一般状態、体重、体重の変化量、摂餌量、眼科学的検査所見、臨床検査パラメーター（血液学的検査値、血液凝固検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値）、剖検所見、器官重量、病理組織学的検査結果並びにトキシコキネティクスであった。

表 2.6.6 - 4　ラットにおけるFE 999169配合内用剤の28日間反復強制経口投与毒性試験デザイン

Group No.	No. of Animals Toxicity (Recovery)		Toxicokinetic		Dose Material	FE 999169 (Drug Product) Dose Level[a] (mg/kg BID)	Sodium Picosulfate Dose Level[b] (mg/kg BID)	FE 999169 (Drug Product) Concent-ration[c] (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg)
	Males	Females	Males	Females					
1	10 (5)	10 (5)	3	3	RODI water	0	0	0	10
2	10 (5)	10 (5)	9	9	FE 999169	230	0.14	23	10
3	10 (5)	10 (5)	9	9	FE 999169	750	0.46	75	10
4	10 (5)	10[d] (5)	9	9[e]	FE 999169	2000	1.24	200	10

[a]Doses were administered approximately 8 hours apart.
[b]Based on 10 mg sodium picosulfate within 16.13 g of drug product.
[c]Maximum concentration was based on intended human drug product dose concentration of 16.13 g (1 pouch) with 150 mL of water.
[d]Group 4 female #8277 was replaced with #8347 on 04 May 2010, which was Day 1 for this replacement animal. This replacement animal was dosed for 28 days and a gross necropsy examination was performed on Day 29 (01 June 2010).
[e]Group 4 TK female #8340 was replaced with #8348 on 04 May 2010, which was Day 1 for this replacement animal. This replacement animal was dosed for 28 days and had TK samples collected on Day 28 (beginning on 31 May 2010). The Day 1 TK samples from the original female #8340 were retained as the Day 1 samples.

ピコスルファート及びその活性代謝物である bis(*p*-hydroxyphenyl)-2-pyridylmethane（BHPM）のトキシコキネティクス解析用の血漿サンプルは、表 2.6.6 - 5 に示すスケジュールにしたがって、Day 1 及び Day 28 に採取した。

表 2.6.6 - 5　　ラットにおける FE 999169 配合内用剤の 28 日間反復強制経口投与毒性試験の採血スケジュール

Group No.	No. of Animals/Sex	Predose	TK Time Point (Hours Post First Dose Administration)				
			0.5	2	6	12	24
1	3	X					
2	3	X			X		
	3		X			X	
	3			X			X
3	3	X			X		
	3		X			X	
	3			X			X
4	3	X			X		
	3		X			X	
	3			X			X

Day 29（最終投与日の翌日）又は Day 43（回復期間終了日の翌日）に予定されていた安楽死まで、死亡例は認められなかった。本剤投与に関連した一般状態の変化は、投与期間中に見られた軟便、下痢及び糞による被毛汚染であった。これらは、本剤の薬理作用から予測されるものであり、750 及び 2000 mg/kg（BID）群において用量依存的であった。これらの消化器系の症状は、投与を終了した後に回復した。加えて、2000 mg/kg（BID）群の雌においては、試験期間中、明らかな脱毛症状が観察された。

750 mg/kg（BID）群の雌及び 2000 mg/kg（BID）群の雌雄では、対照群と比較して、摂餌量の減少に対応した平均体重並びに平均体重増加量の減少が Day 28 までに認められた。これらの所見は、本剤の薬理作用に関連した二次的変化であると考えられ、投与終了と共に回復した。試験期間中、眼科的検査では、本剤投与に関連した変化は見られなかった。

血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査においても、本剤投与に関連した変化、若しくは毒性学的意義のある変化は認められなかった。血液生化学的検査で観察された本剤投与に関連した変化は、2000 mg/kg（BID）群の雄ではナトリウム、カリウム及びクロールの低下、2000 mg/kg（BID）群の雌ではナトリウム及びクロールの低下だけであった。これらの変化は、本剤の薬理作用に関連していると考えられた。14 日間の回復期間が終了した時点では、血液生化学的検査値に本剤投与に関連した変化は認められず、回復したことを示している。

Day 29（最終投与日の翌日）の時点で、本剤投与に関連した所見は、750 及び 2000 mg/kg（BID）群の雌雄で見られた腸管内（盲腸、結腸及び直腸）の内容物の異常のみであった。これらの所見は、一般状態の変化として認められた便の異常（軟便及び下痢）に対応していた。本剤の投与に起因する器官重量の変化及び病理組織学的変化は、Day 29（最終投与日の翌日）及び Day 43（回復期間終了日の翌日）共に認められなかった。

トキシコキネティクス解析により、ピコスルファートは、投与量に関わらず 1 回目投与の 0.5 から 2 時間後に最高血清中濃度（C_{max}）に達することが判明した。230 mg/kg（BID）群において、ピコスルファートは、Day 1 には 1 回目の投与後 6 時間、Day 28 は 1 回目の投与後 12 時間まで検出可能であった。$AUC_{(0-t)}$によって示される全身曝露量は、本剤投与量の増加に伴って増大した（表 2.6.6 - 6）。

ピコスルファートの曝露量は、用量比をやや上回って増加したが、雌の 750 mg/kg（BID）群と 2000 mg/kg（BID）群の比較では用量比をやや下回る傾向が見られた。本剤を 28 日間反復投与した後のピコスルファートの平均曝露量は、Day 1 から増加しない場合もあるが、1.66～3.81 倍まで増加している場合もあり、本剤の反復投与による蓄積が示唆された。

一方、BHPM の血漿中濃度は、Day 1 の 1 回目投与後は 12～24 時間、Day 28 の 1 回目の投与後は 0.5～24 時間の時点で、それぞれ C_{max} に到達した。C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は、投与量の増加に伴って増大した。Day 28 の BHPM の $AUC_{(0-t)}$は、230 mg/kg（BID）群と 750 mg/kg（BID）群の比較ではおおむね用量比を上回って増加し、750 mg/kg（BID）群と 2000 mg/kg（BID）群の比較ではほぼ用量比に比例して増加した。BHPM の全身曝露量に関し、明らかな性差は認められなかった。Day 28 の BHPM の $AUC_{(0-t)}$ が Day 1 の 2.18 倍であった 2000 mg/kg（BID）群の雌を除いて、本剤の反復投与後の BHPM の蓄積は見られなかった。Day 1 ではピコスルファートの曝露量［C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$］に対する BHPM の曝露量の割合が投与量の増加に伴って増大する傾向を示したが、Day 28 ではそのような傾向は見られなかった。C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$で示される BHPM の曝露量は、モル換算でピコスルファートの曝露量の 7.5～98.7%の間の値を示した。

以上の結果から、本試験における無毒性量は 2000 mg/kg（BID）であると判断した。

表 2.6.6 - 6　　ラットにおける FE 999169 配合内用剤の 28 日間反復強制経口投与毒性試験のトキシコキネティックパラメーター

	FE 999169 Dose Level (mg/kg BID[a])	Sodium Picosulfate Dose Level (mg/kg BID[b])	Picosulfate C_{max} (ng/mL)		Picosulfate AUC $_{(0-t)}$ (ng*h/mL)		BHPM C_{max} (ng/mL)		BHPM AUC $_{(0-t)}$ (ng*h/mL)		Picosulfate C_{max} (nM)[c]		Picosulfate AUC $_{(0-t)}$ (nM•h)[c]		BHPM C_{max} (nM)[d]		BHPM AUC $_{(0-t)}$ (nM•h)[d]	
Gender			**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**
Males	230	0.14	2.29	0.962	9.45	7.83	<LLOQ	0.178	<LLOQ	1.09	4.59	1.93	18.9	15.7	<LLOQ	0.641	<LLOQ	3.93
	750	0.46	7.98	4.99	26.8	44.4	0.333	0.553	5.61	9.23	16.0	9.99	53.6	88.9	1.20	1.99	20.0	33.3
	2000	1.24	20.6	14.2	92.1	156	1.54	1.40	23.5	22.6	41.2	28.4	184	313	5.56	5.06	84.6	81.5
Females	230	0.14	0.503	1.10	1.87	4.33	<LLOQ	0.109	<LLOQ	1.39	1.01	2.21	3.75	8.67	<LLOQ	0.392	<LLOQ	5.00
	750	0.46	5.03	5.59	14.4	17.4	0.642	0.481	-	9.54	10.1	11.2	28.8	34.9	2.32	1.73	-	34.4
	2000	1.24	3.62	13.8	33.2	80.2	1.51	1.31	11.5	25.1	7.25	27.7	66.6	161	5.46	4.71	41.4	90.3

[a] Doses were administered approximately 8 hours apart.
[b] Based on 10 mg of sodium picosulfate within 16.13 g of drug product.
[c] Molecular Weight of Sodium Picosulfate = 499.4 g/mol.
[d] Molecular Weight of BHPM = 277.3 g/mol.
< LLOQ All concentration values were below lower limit of quantification.
- AUC not reportable because the number of consecutive quantifiable plasma concentrations post dose was less than 3.

3.1.3 イヌにおけるFE 999169配合内用剤の強制経口投与毒性試験（耐用量探索のための用量増加試験及び反復投与試験）［[redacted]00051 試験：添付資料 4.2.3.2-3］（非GLP試験）

本剤をイヌに投与した際のおよその MTD を把握するために、約 6 ヵ月齢の雌雄ビーグル犬各 1 例に本剤を 242、484、806、1075 mg/kg（BID）と漸増させながら強制経口投与した（用量増加フェーズ）。さらに、本剤の毒性をより詳細に把握すると共に反復投与における MTD を推定するために、各群雌雄各 2 例に対して本剤 806 及び 1075 mg/kg（BID）を 14 日間反復強制経口投与した（反復投与フェーズ）。この試験で得られた MTD を参考に、28 日間反復強制経口投与毒性試験［[redacted]00053 試験］の用量を設定した。用量増加フェーズの試験デザインを表 2.6.6 - 7 に示す。この試験では、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量及び剖検所見を評価した。

表 2.6.6 - 7　イヌにおける FE 999169 配合内用剤の強制経口投与毒性試験デザイン（用量増加フェーズ）

Cycle No.	No. of Toxicity Animals		Dose Material	FE 999169 (Drug Product) Dose Level (mg/kg BID[a])	Sodium Picosulfate Dose Level (mg/kg BID[b])	FE 999169 (Drug Product) Concentration[c] (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg[a])
	Males	Females					
1	1	1	FE 999169	242	0.15	24.2	10
2			FE 999169	484	0.3	48.4	10
3			FE 999169	806	0.5	80.6	10
4			FE 999169	1075	0.67	107.5	10

[a]Doses were administered approximately 8 hours apart.
[b]Based on 10 mg of sodium picosulfate within 16.13 g of drug product.
[c]Maximum concentration was based on intended human drug product dose concentration of 16.13 g (1 pouch) with 150 mL of water.

用量増加フェーズにおいて、Day 12［1075 mg/kg（BID）投与日の翌日］に予定されていた安楽死まで死亡例は認められなかった。242 から 1075 mg/kg（BID）までの用量増加に伴って、軽度の消化器系の症状（軟便及び下痢）が時折認められた。これらの症状は、本剤の薬理作用から予測されるものであり、1075 mg/kg（BID）での反復投与を妨げる結果ではないと考えられた。体重は、用量増加フェーズにおいて、おおむね増加したが、484 及び 1075 mg/kg（BID）の用量で投与した後に、若干の体重減少が見られた。摂餌量は、本フェーズを通し、おおむね許容される範囲内に保たれていた。Day 12［1075 mg/kg（BID）投与日の翌日］の剖検において、本剤の投与に関連する所見は認められなかった。したがって、投与上限である 1000 mg/kg（BID）をわずかに超える 1075 mg/kg（BID）を含めて、反復投与試験を実施することとした。

反復投与フェーズにおいては、表 2.6.6 - 8 のような試験デザインで 14 日間反復強制経口投与を行い、一般状態、体重、体重の変化量、摂餌量、臨床検査パラメーター（血液学的検査値、血液凝固検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値）並びに剖検所見を評価した。

表 2.6.6 - 8　　イヌにおける FE 999169 配合内用剤の強制経口投与毒性試験デザイン（反復投与フェーズ）

Group No.	No. of Toxicity Animals		Dose Material	FE 999169 (Drug Product) Dose Level (mg/kg BID[a])	Sodium Picosulfate Dose Level (mg/kg BID[b])	FE 999169 (Drug Product) Concentration[c] (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg[a])
	Males	Females					
1	2	2	FE 999169	806	0.5	80.6	10
2	2	2	FE 999169	1075	0.67	107.5	10

[a]Doses were administered approximately 8 hours apart.
[b]Based on 10 mg of sodium picosulfate within 16.13 g of drug product.
[c]Maximum concentration was based on intended human drug product dose concentration of 16.13 g (1 pouch) with 150 mL of water.

その結果、Day 15 に予定されていた安楽死まで、死亡例は認められなかった。本剤投与に関連する一般状態の変化としては、両投与群で、軟便、粘液便及び下痢といった消化器症状のみ観察されたが、これらは薬理作用から予測されるものであった。806 mg/kg（BID）群の雄 2 例及び 1075 mg/kg（BID）群の雌雄各 2 例で体重増加が観察された。806 mg/kg（BID）群の雌 1 例は、Day 8～Day14 にかけて、わずかな摂餌量の減少に対応する若干の体重減少を示した。これらは、本剤の薬理作用に関連する二次的変化であると考えられた。血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及び尿検査の値は、全て背景対照データの範囲内に収まっており、本剤の投与に関連した変化は認められなかった。剖検においては、消化管内の内容物の異常のみが見られたが、これも、本剤の薬理作用に関連するものであると考えられた。

この試験の結果から、本剤を 806 及び 1075 mg/kg（BID）の用量でイヌに 14 日間反復強制経口投与した際の所見は、軟便、粘液便及び下痢といった消化器系の一般状態の変化並びに消化管内の内容物の異常であると考えられた。これらの変化は比較的軽度であり、本剤の薬理作用によるものであった。

以上より、1000 mg/kg（BID）をイヌにおける 28 日間反復強制経口投与毒性試験の最高用量として選択した。

3.1.4　　イヌにおけるFE 999169 配合内用剤の 28 日間反復強制経口投与毒性試験（回復期間 14 日間）［[redacted]00053 番号：添付資料 4.2.3.2-4］（GLP試験）

本剤のイヌにおける毒性をより詳細に評価するために、14 日間反復強制経口投与の探索的試験に引き続き、約 6 ヵ月齢の雌雄ビーグル犬各群各 3 例に本剤 0（対照）、230、500 及び 1000 mg/kg（BID）を 28 日間反復強制経口投与した。本試験においては、14 日間の回復期間も設定した（各群雌雄各 2 例）。試験デザインは、表 2.6.6 - 9 のとおりである。本試験では、一般状態、体重、体重の変化量、摂餌量、眼科学的検査所見、心機能パラメーター、臨床検査パラメーター（血液学的検査値、血液凝固検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値）、剖検所見、器官重量、病理組織学的所見並びにトキシコキネティクスを評価した。

表 2.6.6 - 9　　イヌにおける FE 999169 配合内用剤の 28 日間反復強制経口投与毒性試験デザイン（回復期間 14 日間）

Group No.	No. of Toxicity (Recovery) Animals Male	Female	Test Material	FE 999169 (Drug Product) Dose Level[a] (mg/kg BID)	Sodium Picosulfate Dose Level[b] (mg/kg BID)	FE 999169 (Drug Product) Concentration[c] (mg/mL)	Dose Volume[a] (mL/kg/dose)
1	3 (2)	3 (2)	RODI Water	0	0	0	10
2	3[d] (2)	3 (2)	FE 999169	230	0.14	23	10
3	3 (2)	3 (2)	FE 999169	500	0.30	50	10
4	3 (2)	3 (2)	FE 999169	1000	0.62	100	10

[a]Doses were administered approximately 8 hours apart.
[b]Based on 10 mg of sodium picosulfate within 16.13 g of drug product.
[c]Maximum concentration was based on intended human drug product dose concentration of 16.13 g (1 pouch) with 150 mL of water.
[d]Group 2 male #D4140 was replaced with male #D4154. Dosing for male #D4154 began on 04 June 2010 and this dog was euthanized on 02 July 2010.

ピコスルファート及びその活性代謝物である BHPM のトキシコキネティクス解析用の血漿サンプルは、表 2.6.6 - 10 に示すスケジュールにしたがって、Day 1 及び Day 28 に採取した。

表 2.6.6 - 10　　イヌにおける FE 999169 配合内用剤の 28 日間反復強制経口投与毒性試験の採血スケジュール

Group No.	No. of Animals/Sex	TK Time Point (Hours Post First Dose Administration) Predose	0.5	2	6	12	24
1	5	X	X	X	X	X	X
2	5	X	X	X	X	X	X
3	5	X	X	X	X	X	X
4	5	X	X	X	X	X	X

Day 29（最終投与日の翌日）又は Day 43（回復期間終了日の翌日）に予定されていた安楽死まで死亡例は認められなかった。本剤投与に関連した一般状態の変化は、投与期間中に見られた軟便及び下痢といった本剤の薬理作用から予測される変化のみであり、230、500 及び 1000 mg/kg（BID）群において用量依存的であった。これらの消化器系の症状は、投与終了後に回復した。平均体重、平均体重増加量及び平均摂餌量については、試験期間中、本剤投与に関連した変化はなく、眼科学的検査においても本剤投与に関連した所見は認められなかった。

心機能パラメーターに関し、試験期間中、毒性学的意義のある変化は認められず、全てのイヌが正常洞調律を維持していた。投与開始前（−Day 2）に 2 例のイヌ［0 及び 1000 mg/kg（BID）群の各 1 例］で、また、Day 27 に 6 例のイヌ［0 及び 230 mg/kg（BID）群の各 1 例並びに 500 及び 1000 mg/kg（BID）群の各 2 例］で、単発の心房期外脱分極が認められた。このような一時的な変化は、正常なイヌでもしばしば見られ、本剤の投与には関連していないと考えられた。心室期外脱分極は試験期間中観察されなかったが、左軸偏位が複数のイヌで認められた。このような軸偏位も正常なイヌでしばしば見ら

れ、本剤の投与には関連していないと推察された。HR、RR 間隔、PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔及び QTc 間隔に関し、試験期間中、統計学的に有意な変化は検出されなかった。

試験期間中、赤血球の形態を含む血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及び尿検査において、毒性学的意義のある変化は見られなかった。剖検、病理組織学的評価及び器官重量の測定においても、本剤の投与に関連した変化は認められなかった。

トキシコキネティクス解析により、ピコスルファートは、全ての投与量において、Day 1 の 1 回目投与後 12～24 時間までに C_{max} に達した。Day 28 においては、1 回目投与後 6～12 時間までに C_{max} に達した。ピコスルファートの平均曝露量は、雌雄共に、本剤の投与量に比例する傾向を示した。雌雄イヌに本剤を 28 日間反復投与した後のピコスルファートの平均曝露量は、Day 1 と比較し、C_{max} は 3.04～4.35 倍、$AUC_{(0-t)}$は 3.43～5.16 倍増加していた。この結果は、本剤の反復投与が雌雄イヌにおいて蓄積性を有していることを示唆している（表 2.6.6 - 11）。

一方、BHPM の血漿中濃度は、Day 1 の 1 回目の投与後 2 時間の時点、Day 28 の 1 回目の投与後 2～12 時間の時点で、それぞれ C_{max} に到達した。C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は、Day 1 及び Day 28 共に、全用量域でおおむね本剤の投与量の増加に伴って増大し、用量比例性を示したが、Day 28 の 230 mg/kg（BID）群と 500 mg/kg（BID）群の雌を比較した場合では用量反応性が観察されなかった。これは、230 mg/kg（BID）群の雌 1 例で Day 28 の 1 回目の投与 6 時間後の BHPM の血漿中濃度が非常に高く、群内の個体間差が大きかったためである。BHPM の血漿中濃度が非常に高かった 230 mg/kg（BID）群の雌 1 例を除いて、BHPM の曝露量に関し、性差はないと考えられた。500 及び 1000 mg/kg（BID）群の雌において、Day 28 の $AUC_{(0-t)}$が、Day 1 と比較して、それぞれ 2.61 及び 2.02 倍に増大していたことを除き、本剤の反復投与による BHPM の顕著な蓄積は観察されなかった。C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$で示される BHPM の曝露量は、モル換算でピコスルファートに対しそれぞれ 2%未満及び 1%未満であった。

以上の結果から、本剤を 28 日間反復強制経口投与した際の忍容性は、1000 mg/kg（BID）の用量まで良好であると考えられた。また、本剤の投与によって発現する一般状態の変化は、薬理作用から予測される消化器系の症状のみであった。

本試験における、本剤の雌雄イヌに対する無毒性量は 1000 mg/kg（BID）であると判断した。

表 2.6.6 - 11　イヌにおける FE 999169 配合内用剤の 28 日間反復強制経口投与毒性試験のトキシコキネティックパラメーター

	FE 999169 Dose Level (mg/kg BID[a])	Sodium Picosulfate Dose Level (mg/kg BID[b])	Picosulfate C_{max} (ng/mL)		Picosulfate AUC $_{(0-t)}$ (ng*h/mL)		BHPM C_{max} (ng/mL)		BHPM AUC $_{(0-t)}$ (ng*h/mL)		Picosulfate C_{max} (nM)[c]		Picosulfate AUC $_{(0-t)}$ (nM•h)[c]		BHPM C_{max} (nM)[d]		BHPM AUC $_{(0-t)}$ (nM•h)[d]	
Gender			**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**
	230	0.14	73.1	222	1347	4613	0.348	0.131	-	-	146	445	2697	9237	1.25	0.471	-	-
Males	500	0.30	169	712	3018	15559	0.786	0.517	4.00	5.01	339	1425	6043	31156	2.84	1.86	14.4	18.1
	1000	0.61	317	1377	5713	27555	0.976	1.15	6.62	10.1	634	2758	11440	55176	3.52	4.14	23.9	36.4
	230	0.14	71.1	292	1399	5934	0.382	2.55	-	21.3	142	585	2800	11883	1.38	9.19	-	76.9
Females	500	0.30	154	531	2648	11611	0.806	1.01	4.25	11.1	308	1063	5303	23249	2.91	3.66	15.3	39.9
	1000	0.61	251	860	4504	18605	1.56	1.60	8.76	17.7	503	1722	9019	37255	5.63	5.76	31.6	63.9

[a] Doses were administered approximately 8 hours apart.
[b] Based on 10 mg of sodium picosulfate within 16.13 g of drug product.
[c] Molecular Weight of Sodium Picosulfate = 499.4 g/mol.
[d] Molecular Weight of BHPM = 277.3 g/mol.
- AUC not reportable because the number of consecutive quantifiable plasma concentrations post dose was less than 3.

3.2 ピコスルファートナトリウム水和物の反復投与毒性試験

3.2.1 ラットにおけるピコスルファートナトリウム水和物の 1 及び 5 日間強制経口投与毒性試験（最大耐用量探索のための用量増加試験）［[redacted]00036 試験：添付資料 4.2.3.2-5］（非GLP試験）

ラットを用いたピコスルファートナトリウム水和物の 14 日間反復強制経口投与毒性試験［[redacted]00037 試験］の投与量を設定するために、まず約 7 週齢の Sprague Dawley 系雌雄ラット各群各 3 例にピコスルファートナトリウム水和物を 0.15、0.3、1.2、2.4 mg/kg（BID）の用量で 1 日投与し、さらに約 10 週齢の雌雄ラット各 3 例にピコスルファートナトリウム水和物を 4.8、30、300、2000 mg/kg（BID）と漸増しながら 1 日ずつ投与した。試験デザインを表 2.6.6 - 12 に示す。

表 2.6.6 - 12　ラットにおけるピコスルファートナトリウム水和物の 1 及び 5 日間強制経口投与毒性試験デザイン（用量増加フェーズ）

Group No.	No. of animals Male	No. of animals Female	Dose Material	Dose Level (mg/kg BID)	Dose Volume (mL/kg/dose)	Dose Concentration (mg/mL/dose)
1	3	3	Sodium Picosulfate	0.15	2.14	0.07
2	3	3	Sodium Picosulfate	0.3	4.29	0.07
3	3	3	Sodium Picosulfate	1.2	10	0.12
4	3	3	Sodium Picosulfate	2.4	10	0.24
5	3	3	Sodium Picosulfate	4.8	10	0.48
			Sodium Picosulfate	30	10	3
			Sodium Picosulfate	300	10	30
			Sodium Picosulfate	2000	10	200

用量増加フェーズでは一般状態及び体重を評価した。0.15、0.3、1.2、2.4 mg/kg（BID）群のラットにおいては、Day 4 に予定されていた安楽死まで死亡例はなく、消化器症状（軟便及び下痢）が少数例認められたのみであった。そのため、最大耐用量フェーズでの投与量を設定する目的で、残りの 1 群には 4.8～2000 mg/kg（BID）の範囲で、用量を漸増しながら投与することとした。ピコスルファートナトリウム水和物 4.8、30 及び 300 mg/kg（BID）投与時には、雌雄において、軟便及び下痢が見られた。また、雄では 300 mg/kg（BID）投与時、雌では 30 及び 300 mg/kg（BID）投与時に、糞による肛門周囲の汚れが認められた。雌では 300 mg/kg（BID）投与時に、尿による被毛汚染も見られた。2000 mg/kg（BID）投与時においては、軟便及び下痢が雌雄共に 3 例中 2 例のラットで観察され、また、6 例全てで糞による被毛汚染が認められた。雌では 3 例全てで 2000 mg/kg（BID）投与時に、尿による被毛汚染も見られた。しかし、これらの症状は 2000 mg/kg（BID）の 5 日間投与を妨げる変化ではないと判断した。また、Day 35 に予定されていた安楽死まで死亡例は認められなかった。

次に、前記の試験結果を参考にし、表 2.6.6 - 13 に示すデザインで、MTD における毒性学的変化を評価した（最大耐用量フェーズ）。この試験では、約 8 週齢の Sprague Dawley 系雌雄ラット各群各 5 例に、ピコスルファートナトリウム水和物を 500 及び 2000 mg/kg（BID）の用量で 5 日間連日経口投与し、一般状態、体重、体重の変化量、摂餌量、臨床検査パラメーター（血液学的検査値、血液凝固検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値）並びに剖検所見を評価した。

表 2.6.6 - 13　ラットにおけるピコスルファートナトリウム水和物の 1 及び 5 日間強制経口投与毒性試験デザイン（最大耐用量フェーズ）

Group No.	No. of Animals Males	No. of Animals Females	Dose Material	Dose Level (mg/kg BID)	Dose Volume (mL/kg/dose)	Dose Concentration (mg/mL/dose)
1	5	5	Sodium Picosulfate	500	10	50
2	5	5	Sodium Picosulfate	2000	10	200

この試験で観察された最も顕著な変化は、薬理作用から予測される軟便、下痢、粘液便及び糞による被毛汚染といった消化管症状に関連するものであり、用量の増加に伴って発生率が増加した。500 mg/kg（BID）群の雌雄、及び 2000 mg/kg（BID）群の雄において、若干の体重減少が Day 1 から Day 5 にかけて認められた。2000 mg/kg（BID）群の雌はわずかな体重増加を示した。両投与群において、一部の動物が電解質（ナトリウム及びクロール）の減少を示した。剖検で観察されたピコスルファートナトリウム水和物投与に関連した変化は、両投与量において消化管内の内容物の異常のみであった。

以上の結果から、ピコスルファートナトリウム水和物を 500 及び 2000 mg/kg（BID）の用量で 5 日間経口投与した際の毒性学的変化は、軟便及び下痢といった消化管症状に限定されることが明らかとなった。これらの毒性学的変化は、ピコスルファートナトリウム水和物の薬理作用によるものであると考えられた。また、一部の動物で電解質（ナトリウム及びクロール）のわずかな減少及び若干の体重減少が認められたことから、軽度の脱水を伴っていた可能性があると推察された。

3.2.2　ラットにおけるピコスルファートナトリウム水和物の 14 日間反復強制経口投与毒性試験［[redacted]00037 試験：添付資料 4.2.3.2-6］（GLP試験）

ピコスルファートナトリウム水和物の毒性を、約 8 週齢の Sprague Dawley 系雌雄ラット各群各 10 例にピコスルファートナトリウム水和物を 0（対照）、30、300 及び 1000 mg/kg（BID）の用量で 14 日間反復強制経口投与し、評価した。前述の試験［[redacted]00036 試験］の結果を参考に、表 2.6.6 - 14 のように用量を設定した。

表 2.6.6 - 14　ラットにおけるピコスルファートナトリウム水和物の 14 日間反復強制経口投与毒性試験デザイン

Group No.	No. of Animals		Dose Material	Dose Level (mg/kg BID)	Dose Volume (mL/kg)	Dose Concentration (mg/mL)
	Male	Female				
1	10	10	RODI water	0	10	0
2	10	10	Sodium Picosulfate	30	10	3
3	10	10	Sodium Picosulfate	300	10	30
4	10	10	Sodium Picosulfate	1000	10	100

本試験においては、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、眼科学的検査所見、臨床検査パラメーター（血液学的検査値、血液凝固検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値）、剖検所見、器官重量並びに病理組織学的所見を評価した。

その結果、Day 15 に予定されていた安楽死まで死亡例は認められなかった。ピコスルファートナトリウム水和物の投与に関連した一般状態の変化は軟便、粘液便及び下痢といった薬理作用から予測される変化のみであり、これらの症状は、全てのピコスルファートナトリウム水和物投与群において、用量依存的に認められた。また、全てのピコスルファートナトリウム水和物投与群で、雌雄共に体重増加が抑制されたため、平均体重が対照群と比較して有意に低かった。試験期間中、平均摂餌量及び眼科学的検査において、ピコスルファートナトリウム水和物の投与に関連する変化は見られなかった。

試験期間中、血液学的及び血液生化学的パラメーターの一部にわずかな増加が認められたが、背景対照データの範囲内であり、また薬理学的に予測される作用によって生じる軽微若しくは軽度の脱水に関連した二次的変化であると考えられた。血液学的パラメーターの変化として、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、白血球数（リンパ球及び単球）及び分葉核好中球数の非常に軽微な増加が全てのピコスルファートナトリウム水和物投与群の雌雄で観察された。血液生化学的パラメーターの変化としては、リンの非常に軽微な上昇が全てのピコスルファートナトリウム水和物投与群の雄及び 1000 mg/kg（BID）群の雌で認められた。また、カリウムの非常に軽微な上昇が全てのピコスルファートナトリウム水和物投与群の雌雄で観察された。尿検査及び器官重量の測定において、ピコスルファートナトリウム水和物の投与に関連した毒性変化は見られなかった。

剖検においては、ピコスルファートナトリウム水和物の投与に関連した変化が消化管（十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸及び直腸）に認められた。すなわち、消化管の肥厚及び内容物の異常が全てのピコスルファートナトリウム水和物投与群で見られた。剖検所見として認められた消化管の肥厚は、全てのピコスルファートナトリウム水和物投与群で見られた病理組織学的検査での顕微鏡的変化（軽微若しくは軽度の粘膜過形成）とおおむね相関していた。さらに、ピコスルファートナトリウム水和物 300 及び 1000 mg/kg（BID）を投与したラットの小腸（十二指腸、空腸及び回腸）では軽微なリンパ形質細胞浸潤が観察された。これらの病理組織学的変化の発生率及び程度の用量反応性はわずかなものであった。

以上のように、ピコスルファートナトリウム水和物を、30、300 及び 1000 mg/kg（BID）の用量でラットに 14 日間反復強制経口投与した際の所見は、軟便、粘液便及び下痢といった消化管関連の一般状態の変化が主たるものであり、これらは薬理作用から予測される変化であった。また、特に 300 及び 1000 mg/kg（BID）群においては、血液学的及び血液生化学的パラメーターの軽微な上昇を伴う体重増加抑制及び体重減少が見られ、軽度の脱水の可能性があった。ピコスルファートナトリウム水和物投与に関連した特徴的な肉眼的及び病理組織学的変化は消化管の肥厚であり、30 mg/kg（BID）以上のピコスルファートナトリウム水和物投与群で十二指腸、空腸、又は回腸の少なくとも 1 箇所で顕微鏡的

に認められた軽微若しくは軽度の粘膜過形成と相関していた。また、300 及び 1000mg/kg（BID）群で認められた粘膜過形成は、小腸での軽微なリンパ形質細胞浸潤を伴っていた。しかしながら、これらの所見は全て毒性を示すものではなく、前述の消化管に対して発現した薬理作用に関連する変化であると推察された。以上より、本試験におけるピコスルファートナトリウム水和物の無毒性量は 1000 mg/kg（BID）であると判断した。

3.2.3 ラットにおけるピコスルファートナトリウム水和物の 1、5 及び 14 日間強制経口投与毒性試験（回復期間 14 日間）［[redacted]00042 試験：添付資料 4.2.3.2-7］（GLP試験）

前述のラット 14 日間反復強制経口投与毒性試験［[redacted]00037 試験］に引き続き、約 8 週齢の Sprague Dawley 系雌雄ラットに、ピコスルファートナトリウム水和物を 300 mg/kg（BID）以下の用量で最長 14 日間経口投与し、毒性を評価すると共に、14 日間の回復期間を設定し、ピコスルファートナトリウム水和物の毒性の回復性について検討した。本試験のデザインを表 2.6.6 - 15 に示す。

300 例の雌雄 Sprague Dawley Crl:CD（SD）ラットを 5 群（10 例/性/群/Phase）に群分けし、ピコスルファートナトリウム水和物を 0（対照）、1.5、15、30 及び 300 mg/kg（BID）の用量で 1 日（Phase A）、5 日間（Phase B）及び 14 日間（Phase C）経口投与した。さらに、150 例のラットを同様に群分けし（5 例/性/群/Phase）、ピコスルファートナトリウム水和物又は逆浸透脱イオン水を投与した後、14 日間の回復期間を設定した。動物は投与終了の翌日（Day 2、Day 6 又は Day 15）又は回復期間終了後（Day 15、Day 20 又は Day 29）に安楽死させた。剖検は全臓器について実施し、病理組織学的評価は小腸（十二指腸、空腸及び回腸）及び大腸（結腸、盲腸及び直腸）について行った。

表 2.6.6 - 15　ラットにおけるピコスルファートナトリウム水和物の 1、5 及び 14 日間強制経口投与毒性試験デザイン

Group no.	Number of animals[a]						Dose Material	Dose Level (mg/kg BID)
	Phase A (1 day dosing)		Phase B (5 days dosing)		Phase C (14 days dosing)			
	Males	Females	Males	Females	Males	Females		
1	15	15	15	15	15	15	RODI water	0
2	15	15	15	15	15	15	Sodium Picosulfate	1.5
3	15	15	15	15	15	15	Sodium Picosulfate	15
4	15	15	15	15	15	15	Sodium Picosulfate	30
5	15	15	15	15	15	15	Sodium Picosulfate	300

[a] In each group, 10 animals were euthanized the day after the dosing period, and 5 animals had a 14 day recovery-phase.

本試験においては、予定されていた安楽死まで死亡例は認められなかった。剖検においては、腸内容物の異常が高頻度で認められた。病理組織学的評価においては、軽微若しくは軽度の粘膜過形成及びリンパ形質細胞浸潤が、ピコスルファートナトリウム水和物投与に関連した変化として低頻度で観察された。また、ピコスルファートナトリウム水和物投与に関連した所見としては、粘膜下浮腫が Day 2 に安楽死させたラット（Phase A）の盲腸にのみ認められた。ピコスルファートナトリウム水和

物投与に関連した所見の発生率及び程度は、Phase A（Day 2 安楽死）及び B（Day 6 安楽死）のラットよりも Phase C（Day 15 安楽死）のラットで高かった。病理組織学的変化の発生率及び程度は、十二指腸、盲腸及び直腸で高く、結腸で低かった。また、ピコスルファートナトリウム水和物投与に関連した変化は、概して、雄よりも雌において顕著であった。15～300 mg/kg（BID）群の雌の一部において盲腸に認められたリンパ形質細胞浸潤の増加を除き、ピコスルファートナトリウム水和物投与に関連した変化の全てが、14 日間の回復期間に回復した。リンパ形質細胞浸潤についても、より長い回復期間を設定することにより回復すると考えられる。腸で観察されたピコスルファートナトリウム水和物投与に関連した病理組織学的変化の毒性学的意義は非常に軽微であると推察された。

以上より、本試験におけるピコスルファートナトリウム水和物の無毒性量は、雌雄ラット共に、300 mg/kg（BID）であると判断した。

3.2.4 イヌにおけるピコスルファートナトリウム水和物の 1 及び 5 日間強制経口投与毒性試験（最大耐用量探索のための用量増加試験）［[redacted]00038 試験：添付資料 4.2.3.2-8］（非GLP試験）

イヌを用いたピコスルファートナトリウム水和物の 14 日間反復強制経口投与毒性試験［[redacted]00039 試験］の投与量を設定するために、1 及び 5 日間反復強制経口投与の探索的試験を実施した。最初に、約 10 ヵ月齢の雌雄ビーグル犬各 1 例を用い、表 2.6.6 - 16 に示すデザインで、3～7 日間の washout 期間を挟んでピコスルファートナトリウム水和物を 0.15 から 2000 mg/kg［1 日 1 回（QD）又は BID］まで漸増させる 1 日投与の用量増加試験を行い、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量及び剖検所見を評価した。

表 2.6.6 - 16　イヌにおけるピコスルファートナトリウム水和物の 1 及び 5 日間強制経口投与毒性試験デザイン（用量増加フェーズ）

Cycle No.	Number of animals		Dose Material	Dose Level (mg/kg/dose)	Dose Volume (mL/kg/dose)	Dose Concentration (mg/mL/dose)	No. Times Dosed Daily
	Male	Female					
1	1	1	Sodium Picosulfate	0.15	2.14	0.07	Once
2				0.3	4.29	0.07	Once
3				0.6	8.57	0.07	Once
4				1.2	10	0.12	Once
5				0.6	8.57	0.07	Twice[a]
6				30	10	3	Once
7				300	10	30	Once
8				2000	10	200	Once
9				1000	10	100	Twice[a]

[a]Doses were administered approximately 8 hours apart.

0.15～1.2 mg/kg/dose（QD）及び 0.6 mg/kg/dose（BID）では、雌雄において、消化器系の変化（軟便、粘液便及び下痢）のみがごくわずかな頻度で認められた。2000 mg/kg/dose（QD）では、雌雄において、軟便、粘液便及び下痢の発生が顕著に観察された。また、摂餌量の減少に伴う体重減少も認められた。したがって、その次の投与量として、2000 mg/kg/dose（BID）ではなく、1000 mg/kg/dose（BID）を設

定した。1000 mg/kg/dose（BID）投与においても、前記と同様の消化器系の変化が認められ、また、摂餌量のわずかな減少も見られたものの、更なる体重減少は観察されなかった。1000 mg/kg/dose（BID）投与後の剖検では、雄において、消化器系に対する薬理作用による変化（内容物の異常）のみが観察された。これらの結果を踏まえ、最大耐用量フェーズでは約 9 ヵ月齢の雌雄ビーグル犬各 2 例にピコスルファートナトリウム水和物を 1000 mg/kg（BID）の用量で、5 日間反復強制経口投与することとし、一般状態、体重、体重の変化量、摂餌量、臨床検査パラメーター（血液学的検査値、血液凝固検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値）、剖検所見並びに器官重量を評価した。

表 2.6.6 - 17　イヌにおけるピコスルファートナトリウム水和物の 1 及び 5 日間強制経口投与毒性試験デザイン（最大耐用量フェーズ）

Group No.	Number of animals		Dose Material	Dose Level (mg/kg BID)	Dose Volume (mL/kg)	Dose Concentration (mg/mL)
	Males	Females				
1	2	2	Sodium Picosulfate	1000	10	100

Day 6 に予定されていた安楽死まで死亡例は認められなかった。最も顕著な変化は消化器系の所見（軟便、粘液便及び下痢）に限定され、これらは薬理作用として予測されるものであった。歯茎の蒼白化が雄 1 例で Day 4 及び Day 5 に観察されたが、これは、ピコスルファートナトリウム水和物の薬理作用に関連した二次的変化であると考えられた。摂餌量の減少に伴う体重減少が、雌雄それぞれ 1 例で Day 1～Day 6 にかけて認められた。これらの所見も、ピコスルファートナトリウム水和物の薬理作用に関連した二次的変化であると考えられた。

赤血球の形態を含む血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及び尿検査においては、試験期間中、ピコスルファートナトリウム水和物の投与に関連した毒性は認められなかった。

剖検におけるピコスルファートナトリウム水和物投与に関連した所見は、消化管内の内容物の異常のみであった。この所見もピコスルファートナトリウム水和物の薬理作用に関連するものであると考えられた。器官重量に関しては、ピコスルファートナトリウム水和物の投与に関連すると思われる明らかな変化は認められなかった。

以上のように、ピコスルファートナトリウム水和物を 1000 mg/kg（BID）の用量で、5 日間反復経口投与することで認められた毒性は消化器系の所見（軟便、粘液便及び下痢）であった。これらの変化は、歯茎の蒼白化及び体重のわずかな減少も見られたことから、軽度の脱水を伴っている可能性があると推察された。これらの結果及び考察を踏まえ、5 日間以上の反復投与に対する最大耐用量は、1000 mg/kg（BID）以下と判断した。

3.2.5　イヌにおけるピコスルファートナトリウム水和物の 14 日間反復強制経口投与毒性試験［[redacted]00039 試験：添付資料 4.2.3.2-9］（GLP試験）

前述の試験［[redacted]00038 試験］の結果を参考に、約 9 ヵ月齢の雌雄ビーグル犬各群各 3 例にピコスルファートナトリウム水和物を 0（対照）、15、150 及び 600 mg/kg（BID）の用量で 14 日間反復強制経口投与し、ピコスルファートナトリウム水和物の毒性を評価した。試験デザインを表 2.6.6 - 18 に示す。

表 2.6.6 - 18　イヌにおけるピコスルファートナトリウム水和物の 14 日間反復強制経口投与毒性試験デザイン

Group No.	No. of Animals Male	Female	Test Material	Dose Level (mg/kg BID)	Dose Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg)
1	3	3	RODI water	0	0	10
2	3	3	Sodium Picosulfate	15	1.5	10
3	3	3	Sodium Picosulfate	150	15	10
4	3	3	Sodium Picosulfate	600	60	10

本試験においては、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量、眼科学的検査所見、心機能パラメーター、臨床検査パラメーター（血液学的検査値、血液凝固検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値）、剖検所見、器官重量並びに病理組織学的検査所見を評価した。

その結果、Day 15 に予定されていた安楽死まで死亡例は認められなかった。ピコスルファートナトリウム水和物の投与に関連した一般状態の変化は、軟便及び下痢といった薬理作用から予測される変化のみであり、これらの症状は、150 及び 600 mg/kg（BID）群において、用量依存的であった。平均体重、体重増加量及び平均摂餌量には、試験期間中、ピコスルファートナトリウム水和物の投与に関連した明らかな変化は見られなかった。

眼科学的検査及び心機能パラメーター検査において、試験期間中、ピコスルファートナトリウム水和物投与に関連する変化は認められなかった。赤血球の形態を含む血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査においても毒性学的に意義のある変化は観察されなかった。150 mg/kg（BID）以上の用量が投与された雌雄において、ピコスルファートナトリウム水和物の投与によると考えられるグロブリン及び総タンパクの上昇並びにこれに対応するアルブミン/グロブリン比の減少も認められた。しかしながら、これらの変化はほとんどが比較的軽度で全身性の毒性を示唆するものではなく、また、病理組織学的にも関連する変化は見られなかった。したがって、これらの変化の毒性学的意義は軽微なものであると考えられた。

剖検、病理組織学的検査及び器官重量測定においてはピコスルファートナトリウム水和物の投与に関連した変化は認められなかった。

以上のように、ピコスルファートナトリウム水和物を、150 及び 600 mg/kg（BID）の用量でイヌに 14 日間反復経口投与した際の所見としては、軟便及び下痢といった消化器系の一般状態の変化が主たるものであり、これらは薬理作用から予測される変化であった。したがって、本試験におけるピコスルファートナトリウム水和物の無毒性量は 600 mg/kg（BID）であると判断した。

4　遺伝毒性試験

ピコスルファートナトリウム水和物の遺伝毒性に関する文献情報はないため、ICH ガイドラインにしたがい、標準的な組み合わせとして、以下の試験を実施した。

4.1　細菌（*Salmonella typhimurium* TA 1535、TA100、TA 1537、TA 98；*Escherichia coli* WP2uvrA）を用いたピコスルファートナトリウム水和物の復帰突然変異試験［783137 試験：添付資料 4.2.3.3-1］（GLP試験）

ピコスルファートナトリウム水和物の変異原性を細菌（ネズミチフス菌 *Salmonella typhimurium* TA 1535、TA100、TA 1537、TA 98；大腸菌 *Escherichia coli* WP2uvrA）を用いて評価した。濃度範囲は 17～5000 µg/plate とし、溶媒として水を使用した。Aroclor 1254 で誘導したラット肝 S9 mix の存在及び非存在の条件で、寒天培地上に細菌を塗抹した。実験は各群当たり 3 枚のプレートで行い、独立した 2 つの試験方法で評価した。1 回目の実験ではプレーティング法、2 回目の実験ではプレインキュベーション法を用いた。同時に評価した陽性対照物質は、本アッセイの反応性及び S9 mix による代謝活性化を示した。

その結果、両実験において同様の成績が得られた。すなわち、使用した 5 種の菌株に対し、S9 mix 存在下及び非存在下のいずれの条件においても、変異原性を示さなかった。また、細菌に対する毒性も見られなかった。

以上の結果から、ピコスルファートナトリウム水和物は、あらかじめ設定した最高濃度である 5000 µg/plate でも、ネズミチフス菌及び大腸菌に対して変異原性を示さないと考えられた。

4.2　ピコスルファートナトリウム水和物のマウスリンフォーマ試験［783142 試験：添付資料 4.2.3.3-2］（GLP試験）

ピコスルファートナトリウム水和物の遺伝毒性の可能性を評価するために、マウスリンフォーマ細胞株（L5178Y、clone 3.7.2.C）を用い、チミジンキナーゼの遺伝子座における正突然変異（tk^+/tk^-から tk^-/tk^-）をスコア化した。溶媒としては水を使用した。実験は、S9 mix 存在及び非存在の両条件下で実施した。また、予備細胞毒性試験において、ピコスルファートナトリウム水和物は明らかな細胞毒性を示さないことを確認した。表 2.6.6 - 19 に示すように、4 回の独立した実験を実施した。

表 2.6.6 - 19　ピコスルファートナトリウム水和物のマウスリンフォーマ試験デザイン

Experiment No.	Presence or absence of S9 mix	Treatment time (hours)	Final concentrations* (µg/mL)
1	Absence	4	625, 1250, 2500, 5000§
2	Presence	4	625, 1250, 2500, 5000
3	Absence	24	625, 1250, 2500, 5000
4	Presence	4	625, 1250, 2500, 5000

* Concentration taken through to final assessment
§ 5000 µg/mL represents the predetermined maximum concentration

陽性対照群を設け、これらの群では予測したとおりに小型のコロニーの増加が観察され、突然変異細胞集団の出現が確認された。培養に際しては、各群 2 枚のプレートを準備した。溶媒対照群も設け、4 枚のプレートを準備した。培養終了後、溶媒対照群とピコスルファートナトリウム水和物の各用量群との間で、突然変異頻度を対数化して比較した。また、その突然変異頻度の変化とピコスルファートナトリウム水和物濃度との直線性についても評価した。その結果、いずれの試験においても、明らかな変異原性を示す成績は得られなかった。

以上の結果から、ピコスルファートナトリウム水和物は、あらかじめ設定した最高濃度である 5000 μg/mL まで、マウスリンフォーマ細胞（L5178Y 細胞）に対し、変異原性を示さないと考えられた。

4.3 マウス骨髄細胞を用いたピコスルファートナトリウム水和物の小核試験（0 及び 24 時間後静脈内投与、48 時間後採取）［783158 試験：添付資料 4.2.3.3-3］（GLP 試験）

ピコスルファートナトリウム水和物の *in vivo* における遺伝毒性の可能性を評価するために、若齢（6～8 週齢）の雌雄 CD-1 マウスに 0 及び 24 時間の時点で静脈内投与を行い、48 時間の時点で骨髄赤血球を採取して小核試験を実施した。ピコスルファートナトリウム水和物を経口投与した際の消化管吸収量は非常に少ないことから経口投与は選択せず、ピコスルファートナトリウム水和物が確実に骨髄に到達するよう、静脈内投与で実施した。

まず、小核試験に適した用量範囲を設定するため、毒性試験を実施した。1800 及び 2000 mg/kg の用量で静脈内投与した際に各群で 1 例ずつ死亡が認められたことを踏まえ、静脈内投与におけるピコスルファートナトリウム水和物の MTD は 1600 mg/kg であると判断した。

したがって、小核試験の用量としては、400、800 及び 1600 mg/kg/day を設定し、0 及び 24 時間の時点で静脈内投与を行った。骨髄サンプルは最初の投与から 48 時間の時点で採取した。対照群を 2 群設定し、一方には溶媒である水を 10 mL/kg/day、もう一方にはシクロフォスファミド（陽性対照薬）を 50 mg/kg/day の用量で投与した。これらの対照群もピコスルファートナトリウム水和物投与群と同様のスケジュールで試験を実施した。

その結果、ピコスルファートナトリウム水和物を投与したマウスの骨髄赤血球において、小核の誘発は検出されなかった。溶媒のみを投与したマウスの小核はバックグラウンドレベル内であり、シクロフォスファミフドを投与したマウスでは小核数の増加が認められた。

以上のように、ピコスルファートナトリウム水和物を MTD である 1600 mg/kg/day の用量で、0 及び 24 時間の時点で雌雄 CD-1 マウスに静脈内投与し、48 時間の時点で骨髄を採取して評価した場合、ピコスルファートナトリウム水和物は骨髄細胞に対する小核誘発作用を示さなかった。これらの結果から、ピコスルファートナトリウム水和物は染色体異常誘発能を有さず、したがって、染色体損傷を引き起こす可能性は低いと結論した。

5　がん原性試験

ピコスルファートナトリウム水和物のがん原性に関する文献情報はない。本剤は長期投与が想定される薬剤ではなく、また、ピコスルファートナトリウム水和物を用いた一連の遺伝毒性試験においても特に懸念点などは認められていない。したがって、がん原性に関する試験の実施は必要ないと判断した。

6 生殖発生毒性試験

6.1 ラットにおけるFE 999169配合内用剤（強制経口投与）の受胎能及び一般生殖毒性試験［[redacted]00048 試験：添付資料 4.2.3.5-1］（GLP試験）

本試験は、雌雄 Crl:CD（SD）ラット（雌は群分け時 220～276 g；雄は群分け時 324～355 g）に対する、交配前から交尾、着床に至るまでの本剤の投与による毒性について評価した。本試験は ICH ガイドラインに記載されている生殖発生過程のステージ A 及び B の評価を含むものであり、雌では性周期、受精、卵管内輸送、着床及び着床前段階の胚発生に及ぼす影響を検討した。また、雄では生殖器の病理組織学的検査では検出されない機能的影響（例えば性的衝動、精巣上体内の精子成熟）を検討した。試験デザインを表 2.6.6 - 20 に示す。

表 2.6.6 - 20　ラットにおける FE 999169 配合内用剤（強制経口投与）の受胎能及び一般生殖毒性試験デザイン

Group No.	Number of animals		Dose Material	FE 999169 (Drug Product) Dose Level (mg/kg BID)	Sodium Picosulfate Dose Level (mg/kg BID[b])	FE 999169 (Drug Product) Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg[a])
	Males	Females					
1	25	25	RODI water	0	0	0	10
2	25	25	FE 999169	230	0.14	23	10
3	25	25	FE 999169	750	0.46	75	10
4	25	25	FE 999169	2000	1.24	200	10

[a]Doses were administered approximately 8 hours apart.
[b]Based on 10 mg of sodium picosulfate within 16.13 g of drug product.

雌雄ラット各群各 25 例に本剤を 0（対照）、230、750 及び 2000 mg/kg（BID）の用量で投与した。雄には、交配の 28 日前から安楽死の前日まで、雌には、交配の 15 日前から妊娠 7 日目まで投与した。雄については、交配を完了した後に安楽死させ、生殖器系臓器の重量測定及び精子の評価を実施した。雌については、妊娠 13 日目に安楽死させ、帝王切開の後、肉眼的変化を評価した。黄体、着床、生存胚及び死亡胚の数並びに分布を記録した。

本試験では、生死、一般状態、体重及び体重増加量、摂餌量、性周期、交尾及び受胎能、剖検所見、器官重量、精子数及び精子運動性並びに帝王切開時の肉眼的所見（黄体、着床、生存胚及び死亡胚）を評価した。

雄においては、最大用量である 2000 mg/kg（BID）でも、試験終了時の体重、生殖器系臓器の絶対重量、試験終了時の体重に対する生殖器系臓器の相対重量、交尾及び受胎能評価項目並びに精子評価項目に関し、本剤の投与に関連すると思われる変化はなかった。

雌においては、最大用量である 2000 mg/kg（BID）でも、性周期、交尾及び受胎能評価項目並びに帝王切開時の肉眼的観察（妊娠 13 日目）に関し、本剤の投与に関連すると思われる変化はなかった。

以上のように、交尾及び受胎能に対する影響は最大用量である 2000 mg/kg でも観察されなかったことから、本試験における本剤の生殖毒性に関する無毒性量は 2000 mg/kg（BID）であると判断した。

本剤を最大用量である 2000 mg/kg（BID）投与した場合でも死亡例は認められなかった。230、750 及び 2000 mg/kg（BID）群において、本剤の薬理作用による変化（糞の異常）及びそれに伴う二次的変化と考えられる所見（被毛の乱れ及び尿による腹部被毛汚染）が観察された。

本剤投与群の雌雄では、投与 1 週目（Day 1～Day 8）に平均体重増加量の減少が見られ、2 週目（Day 8～Day 15）には生理的代償性の変化が見られた。それ以降は、230 mg/kg（BID）群の雄では対照群との体重増加量の差異が 10%以下であり、有意な差異ではなかったが、750 及び 2000 mg/kg（BID）群の雄では、投与期間（Day 1～Day 49）及び試験期間（Day 1～試験終了）を通して体重増加量の減少が見られ、しばしば対照群と比べて有意な差異が認められた。230、750 及び 2000 mg/kg（BID）群の雌の体重増加量は交配前期間（Day 1～Day 15）を通して減少したまま推移したが、この変化は、2000 mg/kg（BID）群の雌でのみ、妊娠時投与期間（妊娠 0～8 日目に相当）にも持続的に認められた。このように、平均体重増加量の減少が見られたものの、本剤投与群の雌雄の体重に大きな影響は認められず、試験期間全体を通して対照群と比較すると、その差は 6%以下であった。

本剤の投与に関連すると思われる摂餌量の低下が、750 及び 2000 mg/kg（BID）群の雌雄において、交配前期間に観察された。230、750 及び 2000 mg/kg（BID）群の雌において、妊娠期間中、本剤の投与による摂餌量の変化は認められなかった。

剖検において、本剤の投与に関連すると思われる変化は、雌雄共に観察されなかった。

全本剤投与群を通じ、本剤の全身性の作用は、軟便、液状便といった本剤の薬理作用による直接的変化、又は被毛の乱れ、摂餌量及び平均体重増加量の減少といった二次的変化に限定されると考えられた。230 mg/kg（BID）群では、一過性の平均体重増加量減少のみが投与期間の初期に認められた。750 及び 2000 mg/kg（BID）群では、平均体重増加量並びに摂餌量の減少が観察された。これらの結果を踏まえ、本試験における母動物及び父動物に対する本剤の無毒性量は、最大用量である 2000 mg/kg（BID）と考えられた。

6.2　ラットにおけるFE 999169 配合内用剤（強制経口投与）の発生毒性試験（用量設定試験）［[redacted]00044 試験：添付資料 4.2.3.5-2］（非GLP試験）

本試験は、引き続いて実施する妊娠雌性ラットに本剤を経口投与した際の発生毒性を評価する試験［[redacted]00045 試験］の用量設定を目的として実施された。

交尾した 40 例の Crl:CD（SD）雌性ラット（群分け時 218～248 g）を無作為に 8 例ずつ 5 群に分けた。本剤は、妊娠 7～17 日目に強制経口投与した。本剤の用量は、0（対照）、230、750、1500 及び 2000 mg/kg（BID）とした。妊娠 21 日目に安楽死させ、帝王切開の後、肉眼的所見を得た。本試験では、母動物の生死、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量及び剖検所見、並びに帝王切開後の同腹児観察所見、胎児重量、性別及び外表所見を評価した。

帝王切開時における胎児の外表検査を含む同腹児観察では、最大用量の 2000 mg/kg（BID）でも、子宮内の状態及び同腹児評価項目（黄体、着床部位、同腹児数、胎児の生存率、胚吸収及び胎児の性別及び体重）並びに胎児の外表所見に本剤の投与に関連した変化は認められなかった。

全ての母体において、予定されていた安楽死まで死亡例は認められなかった。本剤投与に関連すると思われる一般状態の変化は、薬理作用から予測される軟便及び下痢、並びに薬理作用に関連する二次的変化と思われる被毛の乱れのみであった。

妊娠 7～10 日目にかけて、2000 mg/kg（BID）群で体重減少が、750 及び 1500 mg/kg（BID）群で体重増加量の減少が観察された。これらの変化は、同じ群で見られた摂餌量の減少に対応するものであった。2000 mg/kg（BID）群においては、体重増加量及び摂餌量の減少が、投与期間中、継続的に観察された。また、投与期間全体を通じ、対照群と比較して、体重増加量は 1500 及び 2000 mg/kg（BID）

群で減少し、摂餌量は 2000 mg/kg（BID）群で減少した。本剤投与群で減少した体重増加量及び摂餌量は投与終了後に反発的に増加し、対照群を超える値を示した。

以上の結果から、引き続いて実施する生殖発生毒性試験での本剤の用量を、230、750 及び 2000 mg/kg（BID）と設定することとした。

6.3 ラットにおけるFE 999169 配合内用剤（強制経口投与）の胚・胎児発生毒性試験［[redacted]00045 試験：添付資料 4.2.3.5-3］（GLP試験）

本試験は、Crl:CD（SD）妊娠雌性ラット（群分け時 208～244 g）並びに着床から硬口蓋閉鎖までの母体への曝露によって起こる胚及び胎児の発生に対する本剤の毒性を評価する目的で実施された。本試験は ICH ガイドラインに記載されている生殖発生過程のステージ C 及び D に及ぼす影響を評価するためにデザインされた。試験デザインを表 2.6.6 - 21 に示す。

表 2.6.6 - 21 ラットにおける FE 999169 配合内用剤（強制経口投与）の胚・胎児発生毒性試験デザイン

Group No.	Number of animals Females	Dose Material	FE 999169 (Drug Product) Dose Level (mg/kg BID)	Sodium Picosulfate Dose Level (mg/kg BID[b])	FE 999169 (Drug Product) Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg[a])
1	25	RODI water	0	0	0	10
2	25	FE 999169	230	0.14	23	10
3	25	FE 999169	750	0.46	75	10
4	25	FE 999169	2000	1.24	200	10

[a]Doses were administered approximately 8 hours apart.
[b]Based on 10 mg of sodium picosulfate within 16.13 g of drug product.

各群 25 例に対して、妊娠 7～17 日目（推定）に本剤を 0（対照）、230、750 及び 2000 mg/kg（BID）の用量で強制経口投与した。妊娠 21 日目に安楽死させ、帝王切開の後、肉眼的所見を得た。また、黄体、着床部位、生存胎児及び死亡胎児の数及び分布を記録した。

本試験では、母動物の生死、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量及び剖検所見、並びに帝王切開後の同腹児観察所見、胎児の重量及び性別、胎児の外表、内臓及び骨格の変化並びに骨化部位を評価した。

その結果、最大用量の 2000 mg/kg（BID）でも、帝王切開時における胎児の外表の変化（奇形又は変形）を含む同腹児観察、臓器及び骨格に本剤の投与に関連した影響はないと判断された。

本試験においては、最大用量の 2000 mg/kg（BID）でも胚・胎児発生に対する影響が見られなかったことから、本剤の発生に対する無毒性量は 2000 mg/kg（BID）と判断された。

全ての母体において、予定されていた安楽死まで死亡例は認められなかった。軽度の脱水（皮膚緊張感低下）が 230 mg/kg（BID）を投与したラット 1 例で 1 回のみ観察された。それ以外、この群において一般状態の変化は見られなかった。

750 及び 2000 mg/kg（BID）群においては、本剤の投与に関連した薬理作用による症状［糞の異常、軽度の脱水（皮膚緊張感低下）］若しくは薬理作用に伴う二次的変化（被毛の乱れ）が観察された。剖検において、肉眼的所見は認められなかった。

230 mg/kg（BID）群において、平均体重及び体重増加量並びに摂餌量の絶対値（g/day）及び相対値（g/kg/day）に対する影響が見られたが、一過性であった。投与期間中、対照群との差異は、体重増加量に関しては 9%、摂餌量に関しては 7～8%であった。750 及び 2000 mg/kg（BID）群において、これらのパラメーターに関する変化量はやや大きくなり、投与期間中、対照群との差異は、体重増加量に関しては 26～32%、摂餌量の絶対値に関しては 16～17%、摂餌量の相対値に関しては 12～14%であった。

以上の結論として、230 mg/kg（BID）群においては、投与期間中、軽微かつ一過性の平均体重増加量及び摂餌量減少のみが認められた。また、750 及び 2000 mg/kg（BID）群においては、一般状態の変化として、軽度の軟便又は液状便、粘液便、被毛の乱れ、平均体重、体重増加量及び摂餌量の減少が観察された。2000 mg/kg（BID）群では、軽度の脱水（皮膚緊張感低下、5/25 例、p≦0.01）及び尿による腹部被毛汚染（4/25 例、p≦0.01）などが、対照群よりも統計学的に有意に多く観察された。これらの軽度の変化は、本剤の反復投与による薬理作用に関連するものであると考察された。

これらの結果を踏まえ、本剤の母体に対する無作用量及び無毒性量は、それぞれ 230 及び 2000 mg/kg（BID）であると結論付けられた。全ての変化は 1 日 2 回の反復投与によって生じたものであるが、対照群との差異は 10%以内であった。

6.4 ウサギにおけるFE 999169 配合内用剤（強制経口投与）の発生毒性試験（用量設定試験；Part A 非妊娠動物、Part B 妊娠動物）［[redacted]00046 試験：添付資料 4.2.3.5-4］（非GLP試験）

妊娠が推定される New Zealand White ［Hra:（NZW）SPF］雌性ウサギに本剤を強制経口投与した際の発生毒性（胚・胎児毒性及び催奇形性の可能性）を評価する試験の用量設定を目的として、探索的試験を実施した。試験は 2 段階に分けて実施され、Part A では未交配のウサギを、Part B では交配後のウサギを使用した。

【Part A】

12 例の未交配の雌（群分け時体重 3.1～3.6 kg）を 3 例ずつ 4 群に分け、本剤を 0（対照）、500、1000 及び 2000 mg/kg（BID）の用量で 5 日間反復投与した。試験デザインを表 2.6.6 - 22 に示す。

表 2.6.6 - 22　ウサギにおける FE 999169 配合内用剤（強制経口投与）の発生毒性試験デザイン（Part A）

Group No.	Number of animals Females	Dose Material	FE 999169 (Drug Product) Dose Level (mg/kg BID)	FE 999169 (Drug Product) Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg[a])
1	3	RODI water	0	0	10
2	3	FE 999169	500	50	10
3	3	FE 999169	1000	100	10
4	3	FE 999169	2000	200	10

[a]Doses were administered by oral gavage approximately 8 hours apart

本試験では、生死、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量及び剖検所見を評価した。0、500 及び 1000 mg/kg（BID）群のウサギについては、Day 6 に安楽死させた。

2000 mg/kg（BID）群で、本剤投与による死亡が観察された。1 例は、Day 3 朝の生死確認の際に死亡が確認された。別の 1 例は、Day 4 の朝、瀕死の状態にあったため、ただちに安楽死させた。このような早期の死亡例及び一般状態の顕著な悪化を考慮し、残りの 1 例についても Day 4 に安楽死させた。

本剤（腸管洗浄剤）の薬理作用である軟便又は液状便が観察された。また、全ての本剤投与群で糞量減少若しくは無排便及び被毛の乱れが認められたが、これは、本剤の薬理作用に関連した二次的変化であると考えられた。薬理作用に関連する変化は、本剤投与群全てで Day 1 又は Day 2 に見られ、薬理作用に関連する二次的変化は、500 mg/kg（BID）群では Day 3 に、1000 及び 2000 mg/kg（BID）群では薬理作用の発現の直後若しくは同時に、それぞれ観察された。

2000 mg/kg（BID）群の死亡例及び一般状態の顕著な悪化により安楽死させた動物では、瀕死期の症状として自発運動低下、軽度の脱水（皮膚緊張感低下）、流涙、眼瞼下垂、正向反射の消失及び緩徐呼吸が観察された。これらの症状は、本剤 2000 mg/kg（BID）を投与したことに起因すると考えられた。

1000 及び 2000 mg/kg（BID）群では、腸管がガス又は緑色の液体で膨満し、多くの赤色部位が盲腸の漿膜層表面に認められた。これらの肉眼的所見は、本剤の投与によるものと考えられた。

Day 1～Day 6 にかけて対照群では体重が増加していたが、500 及び 1000 mg/kg（BID）群では体重の減少が認められた。全試験期間を通じ、500 及び 1000 mg/kg（BID）群の摂餌量の絶対値（g/day）は、それぞれ対照群の 84 及び 17%に減少した。また、摂餌量の相対値（g/kg/day）もそれぞれ対照群の 84 及び 18%に減少した。

【Part B】

同時期に交配させた雌 25 例（群分け時体重 2.7～3.4 kg）を 5 例ずつ 5 群に分け、推定妊娠期間の 7～19 日目まで本剤を 0（対照）、250、450、750 及び 900 mg/kg（BID）の用量で投与した。投与量は、Part A の結果も踏まえ、表 2.6.6 - 23 のように設定した。

表 2.6.6 - 23　ウサギにおける FE 999169 配合内用剤（強制経口投与）の発生毒性試験デザイン（Part B）

Group No.	Number of animals Females	Dose Material	FE 999169 (Drug Product) Dose Level (mg/kg BID)	FE 999169 (Drug Product) Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg[a])
1	5	RODI water	0	0	10
2	5	FE 999169	250	25	10
3	5	FE 999169	450	45	10
4	5	FE 999169	750	75	10
5	5	FE 999169	900	90	10

[a]Doses were administered by oral gavage approximately 8 hours apart

本試験では、母動物の生死、一般状態、剖検所見、体重、体重増加量及び摂餌量、並びに帝王切開後の同腹児観察所見、胎児の重量、性別及び外表所見を評価した。

妊娠 29 日目に生存していたウサギは安楽死させ、帝王切開を行った。流産した 750 mg/kg（BID）群のウサギは、直後に安楽死させ、全身状態を評価すると共に、可能な限り迅速に肉眼的所見を得た。

その結果、900 mg/kg（BID）群では、着床後胚死亡の増加、平均同腹児数及び平均生存胎児数の減少が観察された。また、同群の 1 例は、吸収された胚のみからなる同腹児を有していた。平均胎児重量（雄、雌及び両性の合算）も 900 mg/kg（BID）群で低下しており、これは母体への本剤投与によるものであると考えられた。胎児の外表所見に異常は認められなかった。

Part B の試験期間中、死亡例は見られなかった。本剤投与終了後も通常の摂餌を再開しなかった 750 mg/kg（BID）群の 2 例のウサギは、投与期間終了後に流産した。これらの症状は、母体毒性による二次的なものであると考えられた。

450、750 及び 900 mg/kg（BID）群において本剤の薬理作用であると推察される軟便、液状便又は粘液便が観察され、また、糞量減少又は無排便も見られた。被毛の乱れ［450、750 及び 900 mg/kg（BID）］、削痩［750 mg/kg（BID）］及び軽度の脱水（皮膚緊張感低下）［750 mg/kg（BID）］も認められたが、これらは本剤の薬理作用に関連した二次的変化であると考えられた。予測される薬理作用は、本剤投与群全てで投与初日又はその翌日（妊娠 7 又は 8 日目）に見られ、薬理作用に関連する二次的変化は、おおむね薬理作用の発現と同時若しくはその後に引き続いて観察された。

投与期間全体を通して（妊娠 7～20 日目に相当）摂餌量の低下、体重増加量の減少及び／又は持続的な体重減少が観察され、結果として 900 mg/kg（BID）群では投与開始前より体重が減少し（−0.12 g）、750 mg/kg（BID）群では平均体重増加量が対照群の 10%にとどまった。投与終了後、900 mg/kg（BID）群を除き、摂餌量の絶対値（g/day）及び相対値（g/kg/day）並びに体重増加量はおおむね増加した。900 mg/kg（BID）群の母体の体重増加量は、投与開始後の妊娠期間中（妊娠 7～29 日目）及び全妊娠期間中妊娠（妊娠 0～29 日目）で減少したままの状態で推移し、また、妊娠 20 及び 29 日目の平均体重も減少した。

6.5　ウサギにおけるFE 999169 配合内用剤（強制経口投与）の胚・胎児発生毒性試験［[redacted]00047 試験：添付資料 4.2.3.5-5］（GLP試験）

本試験は、Hra: (NZW) SPF 妊娠雌性ウサギ並びに着床から硬口蓋閉鎖までの母体への曝露によって起こる胚及び胎児の発生に対する本剤の毒性を評価する目的で実施した。すなわち、本試験は ICH ガイドラインに記載されている非げっ歯類における生殖発生過程のステージ C 及び D に及ぼす影響を評価するためにデザインした。

前述の発生毒性試験［[redacted]00046 試験］の結果を踏まえ、同時期に交配された 80 例のウサギ（群分け時体重 3.2～4.1 kg）を無作為的に 20 例ずつ 4 群に分け、本剤を 0（対照）、230、460 及び 900 mg/kg（BID）の用量で妊娠 7 から 19 日目（推定）まで投与を行った。

試験デザインを表 2.6.6 - 24 に示す。

表 2.6.6 - 24　ウサギにおける FE 999169 配合内用剤（強制経口投与）の胚・胎児発生毒性試験デザイン

Group No.	Number of animals Females	Dose Material	FE 999169 (Drug Product) Dose Level (mg/kg BID)	Sodium Picosulfate Dose Level (mg/kg BID[b])	FE 999169 (Drug Product) Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg[a])
1	20	RODI water	0	0	0	10
2	20	FE 999169	230	0.14	23	10
3	20	FE 999169	460	0.28	46	10
4	20	FE 999169	900	0.56	90	10

[a]Doses were administered approximately 8 hours apart.
[b]Based on 10 mg of sodium picosulfate within 16.13 g of drug product.

本試験では、母動物の生死、一般状態、体重、体重増加量、摂餌量及び剖検所見、並びに帝王切開後の同腹児観察所見、胎児の性別、重量、胎児の外表、内臓及び骨格の変化並びに骨化部位を評価した。

妊娠 29 日目に生存していたウサギは安楽死させ、帝王切開の後、肉眼的所見を得た。また、黄体、着床部位、生存胎児及び死亡胎児の数及び分布を記録した。

900 mg/kg（BID）群のウサギでは、平均同腹児数、生存胎児数及び胎児重量の減少並びに胚吸収の平均値、着床後胚死亡の平均割合及び一腹当たりの胎児吸収の増加が認められた。

900 mg/kg（BID）群の胎児の外表検査では、無頭症の胎児（8870-1）が 1 例観察され、種々の関連する骨格異常も伴っていた。試験全体を通して、同様の頭部の奇形を伴う胎児は他には認められず、母体毒性用量の本剤を投与された 20 例中 1 例のウサギの同腹児中 1 胎児のみで観察された。このような異常は、同系統の実験用ウサギにおいて自然発生的に見られることが文献的に報告されている(1) (2) (3)。本試験においては、900 mg/kg（BID）（最大用量）を投与したウサギで無頭症の胎児が観察されたものの、本剤の投与には関連しない自然発生的なものであると考えられた。

以下に示す胎児の骨格異常が 900 mg/kg（BID）群で認められ、母体毒性を示す用量での本剤の投与に起因すると考えられたが、その例数は多い場合でも一腹当たり 2 胎児であった：鼻骨、前頭骨、上顎骨、前上顎骨、頬骨、側頭骨鱗状部、頭頂骨及び頭頂骨間の骨化不全並びに仙骨椎体の一側性骨化及び両肩甲骨体の波状化（胎児 8870-1）；前頭骨、上顎骨、下顎骨、鼓室輪、頭頂骨及び両肩甲骨体

の骨化不全（8873-1 及び 8873-2）；腰椎体の二裂化、腰椎弓の不規則形状化、腰椎体の一側性骨化（8875-3）。900 mg/kg（BID）群では、対照群と比較して、骨化した尾椎、前肢中手骨及び後肢指節骨の数の減少も認められた。これらの変化は、顕著な母体毒性を示した 900 mg/kg（BID）群の 3 例の母体から得られた 4 個体の胎児で観察された。観察された変化は、骨格系に関するものであり、おおむね骨化の減少を伴っていた。なお、同様の変化は、摂餌量が制限された後に起こることが報告されている(4)。

全ての本剤投与群で本剤の投与に関連する母体毒性が観察され、特徴的な変化は、主に、摂餌量の顕著な減少、糞量減少、体重減少、脱水、流産及び死亡であった。一般状態の変化の発生率及び程度は、投与量に依存していた。同様に、流産の発生率も投与量に依存し、0（対照）、230、460 及び 900 mg/kg（BID）群における発生数は、20 例中、それぞれ 0、1、2 及び 8 例であった。概して、初期の一般状態悪化の徴候は摂餌量の低下及び糞量減少であり、これらの発生日も投与量に依存していた。すなわち、230 mg/kg（BID）群では Day 4（妊娠 10 日目）に、460 及び 900 mg/kg（BID）群では Day 2（妊娠 8 日目）に観察された。

上記の毒性は、腸管洗浄剤である本剤の反復投与に関連した腸内細菌叢のバランスの変化に対するウサギの感受性が高いことが関連していると考えられた。このような腸内細菌叢のバランスの変化に対する高感受性は、抗生物質（例えばノルフロキサシン）を反復投与した後のウサギにも見られることが報告されている(5)。

投与に関連した死亡が本剤を投与した全群において観察された。摂餌量の顕著な減少及び持続的な体重減少の期間が長く続いたために、投与が完了する前に安楽死させたウサギの数は、0（対照）、230、460 及び 900 mg/kg（BID）群でそれぞれ 0、0、1 及び 3 例であり、また、投与完了後に流産したウサギはそれぞれ 0、1、2 及び 8 例であった。

本剤の薬理作用として、軟便、液状又は粘液便及び淡茶色若しくは緑色の変色便が見られた。これらの変化が観察された日は群によって異なり、230、460 及び 900 mg/kg（BID）群で、それぞれ Day 3、Day 2 及び Day 1（妊娠 9、8 及び 7 日目）であった。糞量減少又は無排便、被毛の乱れ及び便による被毛汚染［900 mg/kg（BID）群のみ］が、本剤の薬理作用に関連する二次的変化として認められた。これらの変化が観察された日も群によって異なり、230、460 及び 900 mg/kg（BID）群で、それぞれ Day 4、Day 2 及び Day 1（妊娠 10、8 及び 7 日目）であった。460 及び 900 mg/kg（BID）群においては、削痩がそれぞれ妊娠 15 及び 20 日目に、また、軽度の脱水（皮膚緊張感低下）が妊娠 14 及び 22 日目に観察された。本剤を投与した全ての群で、体重減少並びに摂餌量の絶対値（g/day）及び相対値（g/kg/day）の減少が、投与期間中の複数の集計期間及び投与期間全体（妊娠 7～20 日目に相当）で認められた。460 及び 900 mg/kg（BID）群のウサギでは、これらの変化は一般状態の悪化につながり、安楽死に至った。900 mg/kg（BID）群において、これらの評価項目の顕著な変化は投与終了後も持続した。230 及び 460 mg/kg（BID）群では生理的代償性反応が見られたものの、全ての本剤投与群で投与終了後に流産が観察された。

以上をまとめると、顕著な母体毒性を発現させる投与量である 900 mg/kg（BID）においては、発生毒性が認められた。すなわち、胎児重量の減少並びに着床後胚死亡、胎児の死亡及び胎児吸収の増加が、安楽死の予定日である妊娠 29 日目まで生存した 7 例のウサギ全てで観察された。さらに、試験終了時点の状態に関わらず全ての妊娠ウサギを含めて評価すると、平均同腹児数及び一腹当たりの平均生存胎児数の減少が見られ、また、早期、後期及び通期（早期と後期を合算）の吸収胚の平均数並びに着床後胚死亡の割合の増加も認められた。骨化の遅れに関連する骨格系の変化が、3 例の母体から得られた 4 個体の胎児で観察された。このような変化は、ウサギにおいて摂餌量が制限された後に起こることが報告されている(4)。

したがって、本剤の発生に対する無作用量は 460 mg/kg（BID）であると判断した。本剤の投与に直接的に関連した外表、内臓及び骨格系の奇形はいずれの投与量においても見られなかった。

また、本剤の投与に関連した母体毒性に関連する変化が用量依存的に認められた。一般状態の悪化の発生率と程度は投与量に依存していた。同様に、流産の発生率も投与量に依存し、0（対照）、230、460 及び 900 mg/kg（BID）群において流産したウサギは、それぞれ 0、1、2 及び 8 例であった。したがって、本試験においては、全ての本剤投与群で母体毒性が見られたため、ウサギにおける本剤の母体動物に対する無毒性量を判断するには至らなかった。

6.6 ラットにおけるFE 999169配合内用剤（強制経口投与）の発生並びに周産期及び出生後生殖毒性試験（生後の行動学的及び機能的評価を含む）［[redacted]00049 試験：添付資料 4.2.3.5-6］（GLP試験）

本試験は、雌性 Crl:CD (SD)ラットに、着床から授乳／離乳までの間、本剤を投与し、妊娠、出産、授乳及び母性行動、並びに投与された雌から生まれた出生児の発生に対する毒性を評価する目的で実施された。本試験は ICH ガイドラインに記載されている生殖発生過程のステージ C から F に及ぼす影響を評価するために行われたものであるが、帝王切開で得られた胎児の評価（ステージ C 及び D）は、既に補足的な試験で実施していることから本試験では行わなかった。また、本試験の投与期間中に誘発される影響は遅れて発現する可能性があるので、観察は出生児（F1 世代）が性成熟期に達するまで継続した。

【F0 世代ラット及び F1 世代出生児の評価方法】

100 例の雌（群分け時体重 208～265 g）を無作為的に 25 例ずつ 4 群に分け、妊娠 7 日目（推定）から授乳 20 日目まで、胎児を分娩しなかったラットに対しては妊娠 24 日目まで本剤を 0（対照）、230、750 及び 2000 mg/kg（BID）の用量で投与した。試験デザインを表 2.6.6 - 25 に示す。

表 2.6.6 - 25　ラットにおける FE 999169 配合内用剤（強制経口投与）の発生並びに周産期及び出生後生殖毒性試験デザイン

Group No.	Number of animals Females	Dose Material	FE 999169 (Drug Product) Dose Level (mg/kg BID)	Sodium Picosulfate Dose Level (mg/kg BID[b])	FE 999169 (Drug Product) Concentration (mg/mL)	Dose Volume (mL/kg[a])
1	25	RODI water	0	0	0	10
2	25	FE 999169	230	0.14	23	10
3	25	FE 999169	750	0.45	75	10
4	25	FE 999169	2000	0.56	90	10

[a]Doses were administered approximately 8 hours apart.
[b]Based on 10 mg of sodium picosulfate within 16.13 g of drug product.

交配期間中、雌と雄を 1 例ずつ、最長で 5 日間同居させた。21 日間の産後期間が終了した時点（授乳 21 日目）で、雌を安楽死させ、胸部、腹部及び骨盤臓器の剖検を行った。継続的観察に割り当てた F1 世代ラットは授乳 21 日目に離乳させた。継続的観察に割り当てなかったラットは授乳 21 日目に安楽死させ、胸部、腹部及び骨盤臓器の剖検（脳を評価するための頭部断面の観察を含む）を行った。

本試験では、生死、一般状態、剖検所見、体重及び体重増加量、摂餌量、自然分娩及び同腹児観察所見並びに母性行動を評価した。

【F1 世代ラット及び F2 世代同腹児の評価方法】

一腹当たり、可能であれば雌雄 1 例ずつの F1 ラットを選定し、継続的な評価を行った。評価項目は、生死、一般状態及び剖検所見、精巣及び精巣上体重量（一対）、体重、摂餌量、性成熟齢、受動回避試験結果（学習能、短期及び長期記憶能）、モリス水迷路試験結果（協調運動能、水泳能、学習能及び記憶能）並びに交尾能力とした。さらに、F1 世代母動物に対する帝王切開後の同腹児観察及び F2 世代胎児の外表観察も行った。

【試験結果】

2000 mg/kg（BID）群では、授乳 2 日目から 4 日目にかけて出生児の死亡が増加し、結果的に、対照群と比較した際の生存指標は低下した。一腹当たりの平均出生児体重は、対照群と比較し、離乳前の期間内で 15%程度低かった。

F0 世代（母動物）において、本剤の投与によると思われる死亡及び異常剖検所見は認められなかった。750 及び 2000 mg/kg（BID）群においては、腸管洗浄剤である本剤の薬理作用から予測される変化及び薬理作用に関連する二次的変化が観察された。薬理作用による症状は軟便、液状便及び粘液便であり、これらの変化は、両投与群共に、Day 1（妊娠 7 日目）から観察された。薬理作用に関連する二次的変化としては、被毛の乱れ、脱水（皮膚緊張感低下）、肛門周囲の赤色化、糞量減少及び尿による腹部被毛汚染が観察された。これらの発生日は、750 及び 2000 mg/kg（BID）群で、それぞれ Day 5（妊娠 11 日目）及び Day 2（妊娠 8 日目）であった。これらの薬理作用及び二次的作用は、230 mg/kg（BID）群においては、妊娠及び授乳期間中、低い発生率で認められた。

750 及び 2000 mg/kg（BID）群では、妊娠及び授乳期早期に平均体重、平均体重増加量並びに摂餌量の絶対値（g/day）及び相対値（g/kg/day）の減少が観察された。授乳期後期には、2000 mg/kg（BID）群で F0 世代母動物の体重増加量の増大が見られた。授乳 21 日目の母動物の平均体重は、230、750 及び 2000 mg/kg（BID）群において、それぞれ対照群の 101、96 及び 101%であった。

離乳前の期間内に被毛の乱れが観察された F1 世代出生児の数は、2000 mg/kg（BID）群で対照群と比較して増加していた。

離乳まで生存したが継続的な観察を行わなかった F1 世代出生児では、剖検において肉眼的所見は観察されなかった。

F0 世代母動物に本剤を本試験の最大用量である 2000 mg/kg（BID）で投与した場合でも、離乳後の期間の F1 世代の成育及び発生に影響は見られなかった。

F1 世代動物に関し、母体に本剤を投与したことによる死亡、一般状態変化及び肉眼的剖検での異常所見は認められなかった。体重、体重増加量及び摂餌量についても、F1 世代の雌雄ラット共に母体に本剤を投与したことによる影響は見られなかった。受動回避試験及び水迷路学習試験で評価した学習能及び記憶能に加え、性成熟、生殖能並びに帝王切開後の同腹児観察に関しても、F1 世代ラットに対する作用は観察されなかった。F2 世代胎児の外表検査でも、F0 世代母動物への本剤投与に起因すると考えられる影響は認められなかった。

【結論】

以上をまとめると、本剤を妊娠 6 日目から授乳 20 日目まで投与した場合の F0 世代母動物及びその同腹児に対する無毒性量は、750 mg/kg（BID）であると判断された。一方、F1 世代の発生に対する無毒性量は 2000 mg/kg（BID）であった。2000 mg/kg（BID）群で見られた母体及びの同腹児に見られた毒性所見は出生児の死亡であり、その数は、対照群と比較して、用量依存的に増加した。平均出生児体重に関しては、対照群と比較して最大 15%の減少が認められた。

7　局所刺激性試験

局所刺激性試験は、実施していない。

8　その他の毒性試験

その他の毒性試験は、実施していない。

本剤製剤の成分は、表 2.6.6 - 26 に示すとおりである。

表 2.6.6 - 26　　FE 999169 配合内用剤の成分

Compound	Nominal content per pouch	% of total amount
Sodium picosulfate	10 mg	0.06
Citric acid, anhydrous	12 g	74.40
Magnesium oxide, light	3.5 g	21.70
Potassium bicarbonate, granular	[redacted] mg	[redacted]
Sodium saccharin	[redacted] mg	
Orange flavour, natural spray dried	[redacted] mg	
Total	**16.13 g**	**100%**

これらのうち、今回の申請においては、本剤及びピコスルファートナトリウム水和物の毒性について評価した。無水クエン酸及び酸化マグネシウムは、水に溶解させたときにこの両者が反応し、活性成分の 1 つであるクエン酸マグネシウムを生成することから、両者共に「有効成分」と位置付けた。無水クエン酸及び酸化マグネシウムは、日本薬局方に収載されている。本剤を水に溶解したときに生成するクエン酸マグネシウム［$Mg_3(C_6H_5O_7)_2$、分子量：451.11］は、日本薬局方には未収載であるが、米国薬局方（USP）及び欧州薬局方（EP）には収載されており、いずれも含量規格はマグネシウムの量で設定されている。なお、日本薬局方外医薬品規格（局外規）に「クエン酸マグネシウム液」が収載されているが、その製法は炭酸マグネシウムとクエン酸を水に溶解すると規定されており、その含量規格は酸化マグネシウム量で設定されている。本剤のマグネシウム及び酸化マグネシウムの量はそれらの規格内に相当する。また、異なる分子構造のクエン酸マグネシウム（$MgHC_6H_5O_7 \cdot 5H_2O$、分子量：304.51）は、国内において、大腸検査（X 線・内視鏡）前処置における腸管内容物の排除などを効能・効果として承認されている。以上のような観点から、無水クエン酸、酸化マグネシウム及び両者の反応生成物であるクエン酸マグネシウムの安全性は確立していると考えられる。

その他、発泡剤である炭酸水素カリウム及び甘味剤であるサッカリンナトリウムについても、日本薬局方に収載されている。

また、本剤には、香料としてオレンジフレーバー（国内では新規添加物）に該当するが、これは、[redacted]、[redacted]、[redacted]、[redacted]及び[redacted]からなる成分である。これらのうち、[redacted]、[redacted]及び[redacted]は、日本薬局方に収載されている。また、[redacted]も、医薬品添加物として、国内において使用されている成分である。

以上をまとめると、本剤の成分のうち、今回、毒性試験を実施したピコスルファートナトリウム水和物以外の成分についても、安全性に関する懸念はないと考えられた。

9　考察及び結論

本剤及びその活性成分の 1 つであるピコスルファートナトリウム水和物について、一連の毒性試験を実施した。*In vivo* 試験では、基本的に腸管洗浄剤（瀉下薬）として想定される薬理作用に基づく変化が時に強調された症状として発現したが、他の毒性所見は認められなかった。

ピコスルファートナトリウム水和物を用いた反復投与毒性試験で得られた結果から、想定されるヒト用量における広い安全性マージンが示唆された。ラット及びイヌを用いた本剤の反復毒性試験においては、設定した最高用量［ラットで 2000 mg/kg（BID）；イヌで 1000 mg/kg（BID）］においても毒性所見は認められなかった。

ラット及びイヌを用いた本剤の 28 日間反復経口投与において、ピコスルファート及びその活性代謝物である BHPM の用量依存的な全身曝露が確認された。BHPM の血漿中濃度は、ラット及びイヌでほぼ同レベルであった。ラット及びイヌにおける最高用量［無毒性量に相当；ラット及びイヌでそれぞれ 2000 及び 1000 mg/kg（BID）］で比較したとき、ピコスルファートの全身曝露量はイヌの方がラットより約 100 倍高かった。

標準的な遺伝毒性試験において、ピコスルファートナトリウム水和物の変異原性及び染色体異常誘発性を示す作用は認められなかった。遺伝毒性試験において変化が見られなかったこと、本剤の使用が短期間に限定されると想定されることから、がん原性試験は実施しなかった。

フェリング社で実施したラットを用いた本剤の生殖発生毒性試験では、2000 mg/kg（BID）の用量でも生殖及び妊娠に対する影響は認められなかった。

ラットを用いた胚・胎児発生毒性試験において、本剤の母体に対する無作用量及び無毒性量は、それぞれ 230 及び 2000 mg/kg（BID）であった。750 及び 2000 mg/kg （BID）群においては一般状態の変化として軽度の軟便又は液状便、粘液便及び被毛の乱れが見られ、その他、平均体重及び体重増加量並びに摂餌量の低下も観察された。胚・胎児発生に対する影響はいずれの用量でも観察されなかった。

ウサギを用いた胚・胎児発生毒性試験では、本剤の反復経口投与により、母体毒性が全ての投与量で認められた。胎児に対する毒性は高用量［900 mg/kg（BID）］でのみ観察されたが、この用量は臨床用量（16.13 g）を投与した場合［体重 70 kg として 230 mg/kg（BID）］の約 4 倍に相当し、また、臨床では基本的に 1～2 日投与であるが、本試験は 13 日間投与であった。900 mg/kg（BID）の用量では重度の母体毒性も見られた。発生に対する無作用量は 460 mg/kg（BID）（中間用量群）と判断された。剖検時肉眼所見において、本剤の投与に関連した外表、内臓及び骨格系の奇形は本試験のいずれの投与群でも観察されなかった。

ラットを用いた周産期及び出生後の試験においては、2000 mg/kg（BID）で母体及び同腹児に対する毒性所見が認められた。これらの変化には、出生児の死亡及び平均体重の減少が含まれていた。いずれの用量でも、F1 世代のラットの発生に対する毒性は見られなかった。

適用部位に対する局所刺激性に関しては、反復投与毒性試験の一部として評価した。フェリング社が実施したラットを用いたピコスルファートナトリウム水和物の反復投与毒性試験では消化管に軽微な病理組織学的変化が観察された。それら病理組織学的変化は、15～300 mg/kg（BID）投与群の雌の一部において盲腸に認められたリンパ形質細胞浸潤の増加を除き、全て 14 日間の回復期間中に回復した。無毒性量は 300 mg/kg（BID）であると判断された。さらに、ラット及びイヌを用いた本剤の 28 日間反復経口投与毒性試験では、それぞれ 2000 及び 1000 mg/kg （BID）の用量でも、腸の病理組織学的変化は認められなかった。

なお、反復経口投与毒性試験の結果に基づくとピコスルファートナトリウム水和物と本剤の毒性学的プロファイルは類似しており、両製剤の主な毒性は強調された薬理作用として示された。これは、

ピコスルファートナトリウム水和物に酸化マグネシウム及び無水クエン酸を加えて配合剤とすることによる毒性の違いがないことを示唆している。さらに、ピコスルファートナトリウム水和物と活性成分であるクエン酸マグネシウムの併用の安全性は、既に国内及び海外の臨床現場において確立されていることから、本剤によって新たな種類の毒性が発現する可能性は非常に低いと考えられる。

以上、フェリング社が実施した毒性試験の成績を踏まえると、本剤を、本申請に記載した用法・用量にしたがい、大腸検査（X 線・内視鏡）前処置における腸管内容物の排除を目的として使用する場合、特に懸念されるリスクはないと考えられる。

10 図表

関連する各項目の本文中及び 2.6.7「毒性試験の概要表」に記載した。

11 参考文献

(1) Cozens DD. Abnormalities of the external form and of the skeleton in the New Zealand White rabbit. Food Cosmet. Toxicol. 1965; 3: 695-700.

(2) Palmer AK. Spontaneous malformations of the New Zealand White Rabbit: the background to safety evaluation tests. Lab. Anim. 1968; 2: 195-206.

(3) Stadler J, Kessedjian M-J, Perraud J. Use of the New Zealand white rabbit in teratology: incidence of spontaneous and drug-induced malformations. Food Chem Toxicol. 1983; 21: 631-636.

(4) Cappon GD, Fleeman TL, Chapin RE, Hurtt ME. Effects of feed restriction during organogenesis on embryo-fetal development in rabbit. Birth Defects Res (part B). 2005; 74:424-30.

(5) Clark RL, Robertson RT, Peter CP, Bland JA, Nolan TE, Oppenheimer L, et al. Association between adverse maternal and embryo-fetal effects in norfloxacin-treated and food deprived rabbits. Fund Appl Toxicol. 1986; 7:272-286.

2.6.7 毒性試験の概要表

目次

1 毒性試験：一覧表....4

2 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表....6

3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧....7

4 毒性試験：被検物質（バッチ毎）一覧....8

4.1 毒性試験：被検物質（バッチ毎）一覧（FE 999169配合内用剤）....8

4.2 毒性試験：被検物質（バッチ毎）一覧（ピコスルファートナトリウム）....9

5 単回投与毒性試験....10

6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験....11

6.1 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（ラット；FE 999169配合内用剤；1及び14日間反復経口投与）....11

6.2 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（イヌ；FE 999169配合内用剤；1及び14日間反復経口投与）....13

6.3 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（ラット；ピコスルファートナトリウム；1及び5日間経口投与）....15

6.4 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（イヌ；ピコスルファートナトリウム；1及び5日間経口投与）....17

7 反復投与毒性試験：重要な試験....19

7.1 反復投与毒性試験：重要な試験（ラット；FE 999169配合内用剤；28日間反復経口投与）....19

7.2 反復投与毒性試験：重要な試験（イヌ；FE 999169配合内用剤；28日間反復経口投与）....22

7.3 反復投与毒性試験：重要な試験（ラット；ピコスルファートナトリウム；14日間反復経口投与）....24

7.4 反復投与毒性試験：重要な試験（ラット；ピコスルファートナトリウム；1、5及び14日間反復経口投与）....27

7.5 反復投与毒性試験：重要な試験（イヌ；ピコスルファートナトリウム；14日間反復経口投与）....36

8 *In Vitro*遺伝毒性試験....38

8.1 *In Vitro*遺伝毒性試験（復帰突然変異試験）....38

8.2 *In Vitro*遺伝毒性試験（マウスリンフォーマ試験）....40

9 *In Vivo*遺伝毒性試験（小核試験）....42

10 がん原性試験....43

11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験....44

11.1 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（ラット；FE 999169配合内用剤；強制経口投与）....44

11.2 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（ウサギ；FE 999169配合内用剤；強制経口投与） 46

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....48

13 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験....51

13.1 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（ラット；FE 999169配合内用剤；強制経口投与） 51

13.2 生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（ウサギ；FE 999169配合内用剤；強制経口投与） 54

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....57

15 新生児を用いた試験....61

16 局所刺激性試験....62

17 その他の毒性試験....63

略号・用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または定義	
$AUC_{(0-t)}$	area under the curve over a dosing interval, from time 0 to time t	投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積
BID	bis in die, twice per day	1日2回
BHPM	bis (p-hydroxyphenyl)-2-pyridylmethane	-
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	医薬品規制調和国際会議
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
MTD	maximum tolerated dose	最大耐用量
N.A./NA	not applicable	該当せず
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NOEL	no observed effect level	無作用量
QD	quaque die, once per day	1日1回
RODI water	reverse osmosis deionized water	逆浸透脱イオン水

1 毒性試験：一覧表

Type of Study	Species and Strain [Sex]	Method of Administration	Duration of Dosing	Test article	Doses (mg/kg BID)[a]	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Single-Dose Toxicity		No single-dose toxicity studies have been performed							
Repeat-Dose Toxicity	Rat/SD Crl:CD(SD) [male and female]	Oral gavage	1 day and 14 days	FE 999169	242, 484, 806, 1075, 2000	No	[redacted]	[redacted]00050]	[4.2.3.2-1]
	Rat/SD Crl:CD(SD) [male and female]	Oral gavage	28 days	FE 999169	230, 750, 2000	Yes	[redacted]	[redacted]00052]	[4.2.3.2-2]
	Rat/SD Crl:CD(SD) [male and female]	Oral gavage	1 day and 5 days	Sodium Picosulfate	0.15, 0.3, 1.2, 2.4, 4.8, 30, 300, 500, 2000	No	[redacted]	[redacted]00036]	[4.2.3.2-5]
	Rat/SD Crl:CD(SD) [male and female]	Oral gavage	14 days	Sodium Picosulfate	30, 300, 1000	Yes	[redacted]	[redacted]00037]	[4.2.3.2-6]
	Rat/SD Crl:CD(SD) [male and female]	Oral gavage	1 day, 5 days, and 14 days	Sodium Picosulfate	1.5, 15, 30, 300	Yes	[redacted]	[redacted]00042]	[4.2.3.2-7]
	Dog/Beagle [male and female]	Oral gavage	1 day and 14 days	FE 999169	242, 484, 806, 1075	No	[redacted]	[redacted]00051]	[4.2.3.2-3]
	Dog/Beagle [male and female]	Oral gavage	28 days	FE 999169	230, 500, 1000	Yes	[redacted]	[redacted]00053]	[4.2.3.2-4]
	Dog/Beagle [male and female]	Oral gavage	1 day and 5 days	Sodium Picosulfate	0.15 QD, 0.3 QD, 0.6 QD, 1.2 QD, 0.6 BID, 30 QD, 300 QD, 2000 QD, 1000 BID	No	[redacted]	[redacted]00038]	[4.2.3.2-8]
	Dog/Beagle [male and female]	Oral gavage	14 days	Sodium Picosulfate	15, 150, 600	Yes	[redacted]	[redacted]00039]	[4.2.3.2-9]

Type of Study	Species and Strain [Sex]	Method of Administration	Duration of Dosing	Test article	Doses (mg/kg BID)[a]	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Genotoxicity	*S. typhimurium* and *E. coli*	*In vitro*	-	Sodium Picosulfate	(17, 50, 167, 500, 1667, 5000) µg/plate	Yes	[redacted]	[783137]	[4.2.3.3-1]
	L5178Y cells	*In vitro*	-	Sodium Picosulfate	625, 1250, 2500, 5000 µg/mL	Yes	[redacted]	[783142]	[4.2.3.3-2]
	CD-1 mice [male and female]	Intravenous	Single doses at 0 h and 24 h	Sodium Picosulfate	400, 800, 1600 mg/kg/day	Yes	[redacted]	[783158]	[4.2.3.3-3]
Carcinogenicity		No carcinogenicity studies have been performed							
Reproductive and Developmental Toxicity									
SI	Rat/SD Crl:CD(SD) [male and female]	Oral gavage	28 days	FE 999169	230, 750, <u>2000</u>	Yes	[redacted]	[redacted]00048]	[4.2.3.5-1]
Preliminary SII	Rat/SD Crl:CD(SD) [female]	Oral gavage	11 days	FE 999169	230, 750, 1500, <u>2000</u>	No		[redacted]00044]	[4.2.3.5-2]
SII	Rat/SD Crl:CD(SD) [female]	Oral gavage	11 days	FE 999169	<u>230</u> (F_0), 750, <u>2000</u> (F_1)	Yes		[redacted]00045]	[4.2.3.5-3]
SIII	Rat/SD Crl:CD(SD) [female]	Oral gavage	39 days	FE 999169	230, <u>750</u> (F_0), <u>2000</u> (F_1)	Yes		[redacted]00049]	[4.2.3.5-6]
Preliminary SII	Rabbit/ HRA:(NZW)SPF [female]	Oral gavage	13 Days	FE 999169	250, <u>450</u>, 750, 900	No		[redacted]00046]	[4.2.3.5-4]
SII	Rabbit/ HRA:(NZW)SPF [female]	Oral gavage	13 days	FE 999169	230, <u>460</u> (F_1), 900	Yes		[redacted]00047]	[4.2.3.5-5]
Local Tolerance		No local tolerance studies have been performed							
Other Toxicity Studies		No other toxicity studies have been performed							

[a] Unless otherwise specified. For Repeat-Dose Toxicity, the highest No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) is underlined.

2　トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験の一覧表

Type of Study	Test System	Method of Administration	Doses (mg/kg BID)[a]	GLP Compliance	Study Number	Location in CTD
Repeat-Dose Toxicity	Rats	Oral gavage	230, 750, 2000	Yes	[[redacted]00052]	[4.2.3.2-2]
Repeat-Dose Toxicity	Dogs	Oral gavage	230, 500, 1000	Yes	[[redacted]00053]	[4.2.3.2-4]

[a] Unless otherwise specified. For Repeat-Dose Toxicity, the highest No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) is underlined.

3 トキシコキネティクス：トキシコキネティクス試験成績の一覧

	FE 999169 Dose Level (mg/kg BID[a])	Sodium Picosulfate Dose Level (mg/kg BID[b])	Rats								Dogs							
			C_{max}(ng/mL)				AUC $_{(0-t)}$ (ng*h/mL)				C_{max}(ng/mL)				AUC $_{(0-t)}$ (ng*h/mL)			
			Males		Females		Males		Females		Males		Females		Males		Females	
			Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28	Day 1	Day 28
Picosulfate	230	0.14	2.29	0.962	0.503	1.10	9.45	7.83	1.87	4.33	73.1	222	71.1	292	1347	4613	1399	5934
	500	0.30	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	169	712	154	531	3018	15559	2648	11611
	750	0.46	7.98	4.99	5.03	5.59	26.8	44.4	14.4	17.4	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	1000	0.61	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	317	1377	251	860	5713	27555	4504	18605
	2000	1.24	20.6	14.2	3.62	13.8	92.1	156	33.2	80.2	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
BHPM	230	0.14	<LLOQ	0.178	<LLOQ	0.109	<LLOQ	1.09	<LLOQ	1.39	0.348	0.131	0.382	2.55	-	-	-	21.3
	500	0.30	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.786	0.517	0.806	1.01	4.00	5.01	4.25	11.1
	750	0.46	0.333	0.553	0.642	0.481	5.61	9.23	-	9.54	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
	1000	0.61	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	0.976	1.15	1.56	1.60	6.62	10.1	8.76	17.7
	2000	1.24	1.54	1.40	1.51	1.31	23.5	22.6	11.5	25.1	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

[a]Doses were administered approximately 8 hours apart.
[b]Based on 10 mg of sodium picosulfate within 16.13 g of drug product.
< LLOQ All concentration values were below lower limit of quantification.
- AUC not reportable because the number of consecutive quantifiable plasma concentrations post dose was less than 3.
NA=not available

4　毒性試験：被検物質（バッチ毎）一覧

4.1　毒性試験：被検物質（バッチ毎）一覧（FE 999169 配合内用剤）

Lot Number	Expiration Date	Purity (%)	Study Number	Study Title
010901T-2	[redacted] 20[redacted]	100	[redacted]00044]	Oral (Gavage) Dosage-Range Developmental Toxicity Study of FE 999169 in Rats
			[redacted]00045]	Oral (Gavage) Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study of FE 999169 in Rats
			[redacted]00046]	Oral (Gavage) Dosage-Range Developmental Toxicity Study of FE 999169 in Rabbits
			[redacted]00047]	Oral (Gavage) Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study of FE 999169 in Rabbits
			[redacted]00048]	Oral (Gavage) Fertility and General Reproduction Toxicity Study of FE 999169 in Rats
			[redacted]00049]	Oral (Gavage) Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of FE 999169 in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation
			[redacted]00050]	A Rising-Dose and Multiple-Dose Tolerance Study of FE 999169 Administered by Oral Gavage to Rats (non-GLP)
			[redacted]00051]	A Rising-Dose and Multiple-Dose Tolerance Study of FE 999169 Administered by Oral Gavage to Dogs (non-GLP)
			[redacted]00052]	A 28-Day Toxicity Study of FE 999169 Administered by Oral Gavage to Rats with a 14-Day Recovery Period
			[redacted]00053]	A 28-Day Toxicity Study of FE 999169 Administered by Oral Gavage to Dogs with a 14-Day Recovery Period

4.2 毒性試験：被検物質（バッチ毎）一覧（ピコスルファートナトリウム）

Batch Number	Expiration Date	Purity	Study Number	Study Title
601316	[redacted] 20[redacted]	100	［783137］	Sodium Picosulphate Testing for Mutagenic Activity with *Salmonella typhimurium* TA 1535, TA 100, TA 1537 and TA 98 and *Escherichia coli* WP2uvrA
			［783142］	Sodium Picosulphate Mouse Lymphoma Mutation Study
			［783158］	Sodium Picosulphate: Micronucleus Test in Bone Marrow Cells of CD-1 Mice: 0 h + 24 h Intravenous Dosing and 48 h Sampling
633740	[redacted] 20[redacted]	100.1	［[redacted]00036］	A Rising Dose with a Maximum Tolerated Dose Phase Study of Sodium Picosulphate Administered by Oral Gavage to Rats (Non-GLP)
			［[redacted]00038］	A Rising Dose with a Maximum Tolerated Dose Phase Study of Sodium Picosulphate Administered by Oral Gavage to Dogs
651316	[redacted] 20[redacted]	99.2	［[redacted]00037］	A 14-Day Toxicity Study of Sodium Picosulphate Administered by Oral Gavage to Rats
			［[redacted]00039］	A 14-Day Toxicity Study of Sodium Picosulphate Administered by Oral Gavage to Dogs
			［[redacted]00042］	A 14-Day Toxicity Study with 1, 5, and 14 Days of Dose Administration of Sodium Picosulphate Administered by Oral Gavage to Rats with a 14-Day Recovery Period

5　単回投与毒性試験

該当試験なし。

6 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

6.1 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（ラット；FE 999169 配合内用剤；1 及び 14 日間反復経口投与）

Report Title: A Rising-Dose and Multiple-Dose Tolerance Study of FE 999169 Administered by Oral Gavage to Rats (non-GLP)

Test Article: FE 999169

Species/Strain [Sex]: Rat/Sprague Dawley Crl:CD(SD) [male (M) and female (F)]

Duration of Dosing: Rising-Dose phase: 1 day
Multiple-Dose phase: 14 days

Study No.: [redacted]00050

Initial Age: 8 -10 weeks

Duration of Postdose: none

Location in CTD: ［4.2.3.2-1］

Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]

Method of Administration: Oral Gavage

Vehicle/Formulation: Reverse osmosis deionized water

GLP Compliance: No

No Observed Adverse Effect Level: Not applicable

Rising Dose Phase

Dose (mg/kg BID)	242		484		806		1075/2000	
Number of Animals	**3M**	**3F**	**3M**	**3F**	**3M**	**3F**	**3M**	**3F**
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (g[a])	264	197	279	206	308	217	316/326	215/221
Clinical Observations								
- Pharmacological effect (soft stools and/or diarrhea)	0	0	0	0	0	0	3/2	0/3

- No noteworthy findings.
[a]At end of dosing period. Group means are shown.

Multiple-Dose Phase

Dose (mg/kg BID)	**1075**		**2000**	
Number of Animals	**5M**	**5F**	**5M**	**5F**
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Body Weight (g[a])	407	243	400	249
Food Consumption (g[a])	31	22	32	25
Clinical Observations				
- Pharmacological effect (soft/mucoid stools and/or diarrhea)	5	5	5	5
- Pharmacological effect (fecal stain)	0	1	4	1
- Pharmacological effect (hair loss)	2	1	2	4
Hematology	-	-	-	-
Serum Chemistry				
- Sodium (mmol/L)	139	139	138	137
- Chloride (mmol/L)	104	106	103	103
Urinalysis	-	-	-	-
Gross Pathology				
- Cecum (abnormal content)	2	4	5	5
- Colon (abnormal content)	4	5	3	4
- Hair coat (hair loss)	2	1	2	4

- No noteworthy findings.
[a]At end of dosing period. Group means are shown.

6.2 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（イヌ；FE 999169 配合内用剤；1 及び 14 日間反復経口投与）

Report Title: A Rising-Dose and Multiple-Dose Tolerance Study of FE 999169 Administered by Oral Gavage to Dogs (non-GLP)

Test Article: FE 999169

Species/Strain [Sex]: Dog / Beagle [male (M) and female (F)]

Initial Age: 6 months

Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]

No Observed Adverse Effect Level: Not applicable

Duration of Dosing: Rising-dose phase: 1 day
Multiple-dose phase: 14 days

Duration of Postdose: None

Method of Administration: Oral Gavage

Vehicle/Formulation: Reverse osmosis deionized water

Study No.: [redacted]00051

Location in CTD: ［4.2.3.2-3］

GLP Compliance: No

Rising-Dose Phase

Dose (mg/kg BID)	**242**		**484**		**806**		**1075**	
Number of Animals	**1M**	**1F**	**1M**	**1F**	**1M**	**1F**	**1M**	**1F**
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (g[a])	7369	5872	7554	6176	7489	6056	7570	6114
Food Consumption (g[a])	197	191	233	232	219	290	191	206
Clinical Observations								
- Pharmacological effect (soft stools and/or diarrhea)	1	0	1	1	1	1	1	1

[a]At end of dosing period. Group means are shown.

Multiple-Dose Phase

Dose (mg/kg BID)	**806**		**1075**	
Number of Animals	**2M**	**2F**	**2M**	**2F**
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Body Weight (g[a])	8521	7169	8295	7283
Food Consumption (g[a])	304	276	338	306
Clinical Observations				
- Pharmacological effect (soft/mucoid stools and/or diarrhea)	2	2	2	2
Hematology	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-
Urinalysis	-	-	-	-
Gross Pathology				
- Colon (content abnormal)	1	0	1	1
- Rectum (content abnormal)	1	0	1	0
- Ileum (dark red mucosa)	0	1	1	1

- No noteworthy findings.
[a]At end of dosing period. Group means are shown.

6.3 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（ラット；ピコスルファートナトリウム；1 及び 5 日間経口投与）

Report Title: A Rising Dose with a Maximum Tolerated Dose Phase Study of Sodium Picosulphate Administered by Oral Gavage to Rats (Non-GLP)

Test Article: Sodium Picosulfate

Species/Strain [Sex]:	Rat/SD Crl:CD(SD) [male (M) and female (F)]	**Duration of Dosing:**	Rising Dose Phase: 1 day Maximum Tolerated dose Phase: 5 days	**Study No.:** [redacted]00036
Initial Age:	7-10 weeks	**Duration of Postdose:**	None	**Location in CTD:** ［4.2.3.2-5］
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral	
		Vehicle/Formulation:	Reverse osmosis deionized water	**GLP Compliance:** No
No Observed Adverse Effect Level:	Not applicable			

Rising Dose Phase

Dose (mg/kg BID)	**Group 1 (0.15)**		**Group 2 (0.3)**		**Group 3 (1.2)**		**Group 4 (2.4)**		**Group 5 (4.8; 30; 300; 2000)**	
Number of Animals	**3M**	**3F**	**3M**	**3F**	**3M**	**3F**	**3M**	**3F**	**3M**	**3F**
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (g[a])	243	189	267	191	304	214	326	215	374; 379; 395; 394	246; 241; 250; 254
Clinical Observations										
- Pharmacological effect (Soft Stools and/or diarrhea)	0	0	0	0	2	2	1	3	3	3
- Pharmacological effect (Hair loss)	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
- Pharmacological effect (Fecal stain)	0	0	0	0	0	0	0	0	3	3
- Pharmacological effect (Urine stain)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	3

[a] Given as a mean of the group. At day 1 for groups 1 to 4. For group 5, the bodyweights are listed in order with the increase in dose, and the days the body weights relate to are: Day 1 (4.8 mg/kg), Day 4 (30 mg/kg), Day 10 (300 mg/kg), Day 15 (2000 mg/kg).
- No noteworthy findings.

Maximum Tolerated Dose Phase

Dose (mg/kg BID)	Group 1 (500)		Group 2 (2000)	
Number of Animals	**5M**	**5F**	**5M**	**5F**
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
Body Weight (%[a])	-3.3 %	-3.2 %	-1.5 %	1.1 %
Food Consumption (g/animal/day[b])	26	20	25	26
Clinical Observations				
- Pharmacological effect (Soft/Mucoid Stools and/or diarrhea)	5	5	5	5
- Pharmacological effect (Fecal stain)	4	4	5	5
- Pharmacological effect (Hair loss)	0	0	3	1
Hematology	-	-	-	-
Red cell morphology data	-	-	-	-
Serum Chemistry	-	-	-	-
Urinalysis[c]	-	-	-	-
Gross Pathology				
- Cecum (content abnormal)	3	3	2	2
- Colon (content abnormal)	3	3	1	2
- Hair coat (wet matted material/hair loss/dried matted material)	1/0/0	1/0/0	2/3/1	1/0/1
- Large intestine (content abnormal)	2	2	3	3
- Rectum (content abnormal)	0	1	0	0
- Small intestine (content abnormal)	1	2	3	2
- Stomach (content abnormal)	0	0	2	0
- Stomach, Glandular (foci)	0	1	0	0

- No noteworthy findings.
[a] Given as group means at end of dosing period. The results are reported as the relative increase in body weight from day 1 to day 5.
[b] Given as group means.
[c] 1 Male in the 500 mg/kg BID and 1 female in the 2000 mg/kg BID showed fecal contamination of urine sample, and for these two animals the urine analysis could not be performed.

6.4 反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験（イヌ；ピコスルファートナトリウム；1 及び 5 日間経口投与）

Report Title: A Rising Dose with a Maximum Tolerated Dose Phase Study of Sodium Picosulphate Administered by Oral Gavage to Dogs (Non-GLP)

Test Article: Sodium picosulfate

Species/Strain [Sex]:	Dog/Beagle [male (M) and female (F)]	**Duration of Dosing:**	Rising dose phase: 53 days (including washout intervals) Maximum Tolerated Dose (MTD) phase: 5 days	**Study No.:** [redacted]00038
Initial Age:	Rising dose phase: 10 months MTD phase: 9 months	**Duration of Postdose:**	Rising dose phase: 6 days MTD phase: none	**Location in CTD:** ［4.2.3.2-8］
Date of First Dose:	Rising dose phase: [redacted] 20[redacted] MTD phase: [redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral Gavage	
		Vehicle/Formulation:	Reverse osmosis deionized water	**GLP Compliance:** No

No Observed Adverse Effect Level:

Rising dose phase

Daily Dose (mg/kg)	**0.15 QD; 0.3 QD; 0.6 QD; 1.2 QD; 0.6 BID; 30 QD; 300 QD; 2000 QD; 1000 BID**	
Number of Animals	**1 M**	**1 F**
Died or Sacrificed Moribund	0	0
Body Weight (g[a])	8586	9746
Food Consumption (g[a])	322	261
Clinical Observations	Occasional soft stools, mucoid stools, or diarrhea observed at the 0.15-1.2 mg/kg QD and the 0.6 mg/kg BID. Dose-related increases in soft stools, mucoid stools, and diarrhea were observed at the 30, 300, and 2000 mg/kg QD and 1000 mg/kg BID.	Occasional soft stools, mucoid stools, or diarrhea observed at the 0.15-1.2 mg/kg QD and the 0.6 mg/kg BID. Dose-related increases in soft stools, mucoid stools, and diarrhea were observed at the 30, 300, and 2000 mg/kg QD and 1000 mg/kg BID.
Gross Pathology	Large intestine: Content abnormal: present portions of entire tract, fecal material softer than normal	-

[a]At end of dosing period (Day 53).

Maximum tolerated dose phase

Daily Dose (mg/kg BID)	**1000**	
Number of Animals	**2 M**	**2 F**
Died or Sacrificed Moribund	0	0
Body Weight (g[a])	9644	7259
Food Consumption (g[a])	266	158
Clinical Observations	Test article-related clinical observations were limited to expected pharmacological responses of soft/mucoid stools and diarrhea with related fecal staining at the 1000 mg/kg/day BID dose level. Pale gums were also observed on Days 4 and 5 in one male.	Test article-related clinical observations were limited to expected pharmacological responses of soft/mucoid stools and diarrhea with related fecal staining at the 1000 mg/kg/day BID dose level.
Hematology	-	-
Red Cell Morphology Data	-	-
Serum Chemistry	-	-
Urinalysis	-	-
Absolute Organ Weights[b] (g)	-	-
Relative Organ Weights[b] (%)	-	-
Gross Pathology (Total number examined (within limits))	2 (0)	2 (0)
- Large intestine (content abnormal)	2	0
- Cecum (content abnormal)	0	1
- Colon (Content abnormal)	0	2
- General comment (Reproductive tissues enlarged/swollen)	0	1
- Ileum (Content abnormal)	0	1

- No noteworthy findings.
N.A. – Not Applicable
[a]At end of dosing period. Group means are shown.
[b] Group means are shown.

7 反復投与毒性試験：重要な試験

7.1 反復投与毒性試験：重要な試験（ラット；FE 999169 配合内用剤；28 日間反復経口投与）

Report Title: A 28-Day Toxicity Study of FE 999169 Administered by Oral Gavage to Rats with a 14-Day Recovery period

Test Article: FE 999169

Species/Strain [Sex]: Rat/Sprague Dawley Crl:CD(SD) [male (M) and female (F)]

Duration of Dosing: 28 Days

Study No.: [redacted]00052

Initial Age: 8 weeks

Duration of Postdose: 14 Days

Location in CTD: ［4.2.3.2-2］

Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]

Method of Administration: Oral Gavage

Vehicle/Formulation: Reverse osmosis deionized water

GLP Compliance: Yes

No Observed Adverse Effect Level: 2000 mg/kg BID

Dose (mg/kg BID)	**0 (Control)**		**230**		**750**		**2000**	
Number of Animals (Number evaluated Postdose)	**15 (5) M**	**15 (5) F**	**15 (5) M**	**15 (5) F**	**15 (5) M**	**15 (5) F**	**15 (5) M**	**15 (5) F**
Toxicokinetics: AUC $_{(0\text{-}t)}$ (ng*h/mL)								
- Sodium picosulfate Day 1	<LLOQ	<LLOQ	9.45	1.87	26.8	14.4	88.1	33.4
- Sodium picosulfate Day 28	<LLOQ	<LLOQ	7.83	4.33	44.4	17.4	156	80.2
- BHPM Day 1 [d]	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	5.61	N/A	23.5	11.5
- BHPM Day 28	<LLOQ	<LLOQ	1.09	1.39	9.23	9.54	22.6	25.1
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (g, %[a])	402 d	258 d	2.2	-1.9	1.7	-6.8*	-3.9	-6.8*
Food Consumption (g, %[a])	32 d	24 d	-1.1	-5.5	-6.6	-14.5*	-11.8*	-15.8*
Clinical Observations								
- Pharmacological effect (soft stools and/or diarrhea)	0	0	0	0	11	14	15	15
- Pharmacological effect (fecal stain)	0	0	0	0	3	0	5	7
- Pharmacological effect (hair loss)	0	1	0	2	0	1	0	4
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology								
- Hemoglobin (g/dL)	15.0 d	14.2 d	14.8	14.6	14.9	14.7	14.7	13.6*
- Hematocrit (%)	44.7 d	41.0 d	43.5	42.1	44.6	42.6*	43.0*	39.4*
- Mean corpuscular hemoglobin concentration (g/dL)	33.6 d	34.7 k	33.9	34.7	33.5	34.4	34.2*	34.7

Dose (mg/kg BID)	0 (Control)		230		750		2000	
Number of Animals (Number evaluated Postdose)	**15 (5) M**	**15 (5) F**	**15 (5) M**	**15 (5) F**	**15 (5) M**	**15 (5) F**	**15 (5) M**	**15 (5) F**
- Platelets (10^3/CMM)	1048 d	1137 d	1201*	1221	1232*	1279	1116	1180
- Prothrombin time (secs)	17.2 d	16.5 d	17.0	16.6	17.0	16.3	16.5	15.9*
- Segmented neutrophils (10^3/CMM)	1.11 k	1.12 d	1.11	0.74	1.03	0.86	1.66*	1.23
Serum Chemistry								
- Aspartate aminotransferase (IU/L)	86 d	77 d	66*	63	63*	72	72*	72
- Gamma glutamyltransferase, serum (IU/L)	0.00 k	0.35 d	0.07*	0.58	0.06	0.38	0.07*	0.19
- Glucose (mg/dL)	150 d	151 d	150	158	147	132	130*	147
- Urea nitrogen (mg/dL)	15 d	13 k	12*	13	12*	13	14	18*
- Creatinine (mg/dL)	0.23 d	0.26	0.21	0.24	0.23	0.24	0.23	0.29*
- Calcium (mg/dL)	9.66 d	9.97 d	10.03*	10.44*	10.11*	10.06	9.80	9.74
- Phosphorus (mg/dL)	7.91 d	6.79 k	7.99	7.26	8.66*	7.37	8.28	7.83
- Sodium (mmol/L)	143 d	142 d	143	142	143	142	141*	139*
- Potassium (mmol/L)	4.76 d	4.09 d	4.69	4.66*	4.86	4.52*	4.46*	4.01
- Chloride (mmol/L)	102 d	103 k	103	103	103	103	99*	98*
Urinalysis[b]								
- Specific gravity	1.019 k	1.018 k	1.016	1.022	1.024	1.017	1.031	1.044*
- pH	6.9 k	6.8 k	7.1	6.8	6.9	6.9	8.0	8.5*
Absolute Organ Weights[c] (g,%)								
- Pituitary	0.012 d	0.015 d	-4.0	8.8	1.6	4.1	-15.3*	1.4
- Heart	1.28 d	0.84 d	-2.4	3.8	-1.3	-6.8	-10.6*	-5.5
- Seminal vesicles	1.40 d	N.A.	-6.5	N.A.	-1.1	N.A.	-19.0*	N.A.
Relative Organ Weights[c] (%,%)								
- Heart	0.349 d	0.368 d	-4.4	4.4	-5.5	-2.0	-7.2*	1.1
- Lungs	0.387 d	0.472 d	0.9	2.1	-6.2*	0.6	0.2	4.9
Gross Pathology								
- Cecum (abnormal content)	0	0	0	0	9	5	9	10
- Colon (abnormal content)	0	0	0	0	1	0	7	8
- Hair coat (matted/hair loss)	0/0	0/1	1/0	0/0	2/0	0/1	2/0	2/1
- Rectum (abnormal content)	0	0	0	0	0	0	7	4
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Additional Examinations								
Postdose Evaluation: Number Evaluated	5	5	5	5	5	5	5	5
Hematology								
- Erythrocytes (10^6/CMM)	8.09 d	7.35 d	8.22	8.01*	8.36	7.71*	8.06	7.80*

Dose (mg/kg BID)	0 (Control)		230		750		2000	
Number of Animals (Number evaluated Postdose)	**15 (5) M**	**15 (5) F**	**15 (5) M**	**15 (5) F**	**15 (5) M**	**15 (5) F**	**15 (5) M**	**15 (5) F**
- Hemoglobin (g/dL)	14.3 d	13.6 d	15.1	14.6*	14.8	14.0	14.7	14.1
- Hematocrit (%)	44.7 d	39.6 d	43.5	42.1*	44.6	40.5	43.0*	41.5*
Serum Chemistry								
- Urea Nitrogen (mg/dL)	15 d	16 d	11*	13	12	15	13	14
- Phosphorus (mg/dL)	7.15 d	6.02 d	7.79	7.03*	7.80	7.13*	7.77	6.82
Gross Pathology								
- Kidney (dilation pelvis)	0	0	0	1	1	0	0	1
- Thymus (focus dark)	0	0	1	0	0	0	0	0
- Urinary bladder (distension)	0	0	0	0	1	0	0	0
- Hair coat (hair loss)	0	0	0	1	0	0	0	2
Absolute Organ Weights[c] (g,%)								
- Testes	3.70 d	N.A.	-13.0*	N.A.	-6.8	N.A.	-13.4*	N.A.
- Lungs	1.57 d	1.25 d	7.7	-2.7	-0.1	-11.1*	-4.0	7.5
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-

N/A - AUC not reportable because the number of consecutive quantifiable plasma concentrations post dose was less than 3.
- No noteworthy findings.
* - p<0.05, ** - p<0.01, d – ANOVA/Dunnett-test, k – Kruskal-Wallis/Dunn's, N.A.. – Not Applicable
[a] At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
[b] For 1 male in the control group, the quantity of urine was not sufficient. Fecal contamination was present in 1 male in the 750 mg/kg BID group and 5 males and 4 females in the 2000 mg/kg BID group.
[c] Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent difference for the absolute organ weights.
[d] Bis(p-hydroxyphenyl)-2-pyridylmethane, the active metabolite of sodium picosulfate.

7.2 反復投与毒性試験：重要な試験（イヌ；FE 999169 配合内用剤；28 日間反復経口投与）

Report Title: A 28-Day Toxicity Study of FE 999169 Administered by Oral Gavage to Dogs with a 14-Day Recovery Period

Test Article: FE 999169

Species/Strain [Sex]: Dog/Beagle [male (M) and female (F)]

Duration of Dosing: 28 Days

Study No.: [redacted]00053

Initial Age: 6 months

Duration of Postdose: 14 Days

Location in CTD: ［4.2.3.2-4］

Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]

Method of Administration: Oral Gavage

Vehicle/Formulation: Reverse osmosis deionized water

GLP Compliance: Yes

No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg BID

Dose (mg/kg BID)	**0 (Control)**		**230**		**500**		**1000**	
Number of Animals (Number evaluated Postdose)	**5 (2) M**	**5 (2) F**	**5 (2) M**	**5 (2) F**	**5 (2) M**	**5 (2) F**	**5 (2) M**	**5 (2) F**
Toxicokinetics: $AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng*h/mL)								
- Sodium picosulfate Day 1	<LLOQ	<LLOQ	1347	1399	3018	2648	5713	4504
- Sodium picosulfate Day 28	<LLOQ	<LLOQ	4613	5934	15559	11611	27555	18605
- BHPM Day 1[c]	<LLOQ	<LLOQ	N.A.	N.A.	4.00	4.25	6.62	8.76
- BHPM Day 28	<LLOQ	<LLOQ	N.A.	21.3	5.01	11.1	10.1	17.7
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (g, %[a])	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption (g, %[a])	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations								
- Pharmacological effect (soft stools and/or diarrhea)	5	5	5	5	5	5	5	5
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology								
- Mean corpuscular hemoglobin (pg)	22.5 d	23.5 d	22.4	23.0	22.5	23.0	22.7	22.3*
- Mean corpuscular volume (fL)	67.0 d	69.3 d	66.1	67.3	66.6	67.5	67.1	65.7*
- Prothrombin time (secs)	7.7 d	8.1 d	7.7	7.7	7.6	7.9	7.4	7.6*
Serum Chemistry								
- Potassium (mmol/L)	4.63 d	4.29 d	4.75	4.46	4.51	4.55*	4.69	4.20
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Absolute Organ Weights[b] (g,%)								

Dose (mg/kg BID)	0 (Control)		230		500		1000	
Number of Animals (Number evaluated Postdose)	**5 (2) M**	**5 (2) F**	**5 (2) M**	**5 (2) F**	**5 (2) M**	**5 (2) F**	**5 (2) M**	**5 (2) F**
- Thyroid glands	0.812 d	0.853 d	0.2	-18.1	-14.0	-22.6*	-7.2	-25.9
- Spleen	56.87 d	57.02 d	0.4	13.5	-8.2	63.0*	10.7	-2.9
Relative Organ Weights[b] (%,%)								
- Spleen	0.704 d	0.774 d	4.1	19.4	-13.9	62.9*	11.8	5.8
Gross Pathology								
- Cecum (abnormal content)	0	1	0	0	1	0	1	1
- Colon (abnormal content)	0	1	1	0	1	0	2	1
- Rectum (abnormal content)	0	0	0	0	1	0	2	0
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Additional Examinations								
Postdose Evaluation: Number Evaluated	2	2	2	2	2	2	2	2
Gross Pathology	-	-	-	-	-	-	-	-
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-

N/A - AUC not reportable because the number of consecutive quantifiable plasma concentrations post dose was less than 3.
- No noteworthy findings.
* - p<0.05, ** - p<0.01, d – ANOVA/Dunnett-test, k – Kruskal-Wallis/Dunn's, N.A.. – Not Applicable
[a] At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
[b] Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent difference for the absolute organ weights.
[c] Bis(p-hydroxyphenyl)-2-pyridylmethane, the active metabolite of sodium picosulfate

7.3 反復投与毒性試験：重要な試験（ラット；ピコスルファートナトリウム；14 日間反復経口投与）

Report Title: A 14-Day Toxicity Study of Sodium Picosulphate Administered by Oral Gavage to Rats **Test Article:** Sodium Picosulfate

Species/Strain [Sex]: Rat / Sprague Dawley Crl:CD(SD) [male (M) and female (F)]
Duration of Dosing: 14 days
Study No.: [redacted]00037
Initial Age: 8 weeks
Duration of Postdose: none
Location in CTD: ［4.2.3.2-6］
Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]
Method of Administration: Oral Gavage
Vehicle/Formulation: Reverse osmosis deionized water
GLP Compliance: Yes

No Observed Adverse Effect Level: 1000 mg/kg BID

Dose (mg/kg BID)	**Group 1 (0)**		**Group 2 (30)**		**Group 3 (300)**		**Group 4 (1000)**	
Number of Animals	**10 M**	**10 F**	**10 M**	**10 F**	**10 M**	**10 F**	**10 M**	**10 F**
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (g, %[a])	346 d	251 d	-5.3	-7.2 *	-9.5 *	-9.6 *	-11.8 *	- 7.0 *
Food Consumption (%[a])	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations								
- Pharmacological effect (soft/mucoid stools and/or diarrhea)	0	0	10	10	10	10	10	10
- Pharmacological effect (hair loss)	0	2	1	0	1	1	2	3
- Pharmacological effect (fecal stain)	0	1	7	3	9	4	10	8
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology								
- Erythrocytes (10^6/CMM)	6.93 d	6.89 d	7.63*	7.49*	7.64*	7.55*	7.37*	7.14
- Hemoglobin (g/dL)	14.0 d	13.9	15.5*	15.0*	15.3*	15.2*	14.8*	14.7*
- Hematocrit (%)	39.8 d	38.8	44.5*	42.2*	44.4*	42.3*	42.4*	41.4*
- Mean corpuscular hemoglobin concentration (g/dL)	35.2 d	35.9 d	34.8	35.5	34.5*	35.9	34.8	35.4
- Activated partial thromboplastin time (secs)	21.4 k	21.7 k	17.3	13.0*	22.4	15.3	22.6	15.8*
- Leukocytes (10^3/CMM)	5.41 d	5.93 d	10.82*	9.36*	10.63*	10.65*	9.21*	8.44
- Lymphocytes (10^3/CMM)	4.30 d	4.96 d	9.06*	7.95*	8.72*	9.15*	6.63*	6.27
- Monocytes (10^3/CMM)	0.10 d	0.10 k	0.26*	0.19*	0.25*	0.18*	0.22*	0.23
- Segmented neutrophils (10^3/CMM)	0.92 k	0.76 k	1.31	1.06	1.50	1.12	2.21*	1.79*
- Basophils (10^3/CMM)	0.01 k	0.01 k	0.03*	0.02*	0.02*	0.03*	0.01	0.02

Dose (mg/kg BID)	Group 1 (0)		Group 2 (30)		Group 3 (300)		Group 4 (1000)	
Number of Animals	**10 M**	**10 F**	**10 M**	**10 F**	**10 M**	**10 F**	**10 M**	**10 F**
Serum Chemistry								
- Aspartate aminotransferase (IU/L)	102 k	86 k	73*	77	81	70	87	76
- Alkaline phosphatase (IU/L)	229 d	125 d	165*	94*	165*	101	179*	100
- Triglyceride (mg/dL)	43 d	24 d	38	38*	33	32	36	32
- Urea nitrogen (mg/dL)	17 d	24 d	16	19*	17	18*	19	21
- Creatinine (mg/dL)	0.31 d	0.38 d	0.26*	0.29*	0.26*	0.28*	0.33	0.31*
- Calcium (mg/dL)	9.58 d	9.73 d	10.10*	10.09*	9.93*	10.20*	9.82	10.16*
- Phosphorus (mg/dL)	7.95 d	7.94 d	8.52*	8.36	8.80*	8.50	8.59*	8.96*
- Sodium (mmol/L)	146 d	145 d	144*	143	145	143	143*	143
- Potassium (mmol/L)	4.52 d	4.26 k	5.26*	5.06*	5.11*	4.90*	4.91*	4.69*
- Chloride (mmol/L)	106 d	106 d	104*	105	105	105	104*	105
Urinalysis[b]								
- Total volume (ml)	14.700 k	7.400 k	12.400	7.200	10.100	3.300*	8.800	4.778
Absolute Organ Weights[c] (g,%)								
- Pituitary	0.0112 d	0.0140 d	-1.3	-8.8	-7.7	-10.9*	-0.6	-9.4*
- Thyroid glands	0.0221 d	0.0167 k	-13.6	-12.8	-20.1*	-2.5	-21.8*	-8.9
- Heart	1.22 d	0.91 d	-5.5	-8.1	-11.6*	-10.5	-15.8*	-7.3
- Liver	9.41 d	7.09 d	-12.4*	-9.3	-14.8*	-6.7	-15.0*	-3.6
- Lungs	1.31 d	1.14 d	-2.5	-6.1	-3.1	-7.1	-10.1*	-5.6
- Spleen	0.74 d	0.55 d	-23.1*	-16.5	-22.5*	-6.5	-25.6*	-15.9
Relative Organ Weights[c] (%,%)								
- Adrenals	0.01856 d	0.02878 d	14.0	14.3*	13.7	10.8	19.1*	24.1*
- Brain	0.648 d	0.861 d	8.6*	10.8*	10.5*	10.2*	12.0*	8.1*
- Spleen	0.232	0.240 d	-16.0*	-6.1	-12.7	5.6	-14.0*	-7.3
-Testes	0.917 k	N.A..	18.8*	N.A..	19.1*	N.A..	7.8	N.A..
Gross Pathology								
- Cecum content (abnormal)	0	0	1	1	4	2	2	3
- Colon (thickened/content abnormal)	0/0	0/0	0/1	0/1	0/1	0/0	1/0	1/0
- Hair coat (hair loss/wet matted material)	0/0	2/0	0/1	0/1	0/2	0/0	1/3	2/1
- Large intestine (thickened/content abnormal)	0/0	0/0	2/7	2/6	1/4	3/8	6/8	2/6
- Rectum (Content abnormal)	0	0	1	2	2	1	0	2
- Small intestine (thickened/content abnormal)	0/0	0/0	1/1	0/2	2/2	1/2	4/4	1/2
Histopathology (animals examined)	10	10	10	10	10	10	10	10
Mucosal Hyperplasia								
- Small intestine (minimal-mild)	0	0	5	4	8	7	10	9

Dose (mg/kg BID)	Group 1 (0)		Group 2 (30)		Group 3 (300)		Group 4 (1000)	
Number of Animals	**10 M**	**10 F**	**10 M**	**10 F**	**10 M**	**10 F**	**10 M**	**10 F**
- Colon (minimal-mild)	0	0	5	2	4	3	2	3
- Cecum (minimal-mild)	0	0	7	3	8	6	7	6
- Rectum (minimal-mild)	0	0	8	5	10	7	9	9
Lymphoplasmacytic Infiltration								
- Small intestine (minimal-mild)	0	0	0	0	5	4	3	7

- No noteworthy findings.
* - p<0.05, ** - p<0.01 , d = ANOVA/Dunnett-test , k = Kruskal-Wallis/Dunn's, N.A.. – Not Applicable
[a] At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
[b] 1 female in the 1000 mg/kg BID showed fecal contamination of urine sample, and for this animal the urine analysis could not be performed.
[c] Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent difference for the absolute organ weights. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

7.4 反復投与毒性試験：重要な試験（ラット；ピコスルファートナトリウム；1、5 及び 14 日間反復経口投与）

Report Title: A 14-Day Toxicity Study with 1, 5, and 14 Days of Dose Administration of Sodium Picosulphate administered by Oral Gavage to Rats with a 14-Day Recovery Period

Test Article: Sodium picosulfate

Species/Strain [Sex]: Rat / Sprague Dawley Crl:CD(SD) [male (M) and female (F)]

Duration of Dosing: 1 day (phase A), 5 days (phase B), or 14 days (phase C)

Study No.: [redacted]00042

Initial Age: 7 weeks

Duration of Postdose: 14 days

Location in CTD: ［4.2.3.2-7］

Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]

Method of Administration: Oral gavage

Vehicle/Formulation: Reverse osmosis deionized water

GLP Compliance: Yes

No Observed Adverse Effect Level: 300 mg/kg BID

Phase A

Dose (mg/kg BID)	0 (Control, Group 1)		1.5 (Group 2)		15 (Group 3)		30 (Group 4)		300 (Group 5)	
Number of Animals (Number evaluated Postdose)	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (g, %[a])	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption (g, %[a])	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations										
- Pharmacological effect (soft/mucoid stools)	0	0	3	9	15	15	15	15	15	15
- Pharmacological effect (fecal stain)	0	1	3	0	3	1	3	1	5	2
- Pharmacological effect (hair loss)	0	0	1	1	0	1	0	1	0	1
Hematology										
- Erythrocytes (10^6/CMM)	6.58 d	7.19 d	6.89*	7.24	6.96*	7.49	6.98*	7.47	7.04*	7.32
- Hemoglobin (g/dL)	13.1 d	14.2 d	13.8*	14.6	14.1*	15.1*	14.0*	15.0*	14.3*	14.9*
- Hematocrit (%)	39.3	41.0 d	41.0*	41.6	42.1*	43.2*	41.8*	43.0*	42.3*	42.4
- Reticulocytes (10^9/L)	446.2 d	230.7 d	458.6	230.9	503.9*	241.6	495.6	263.9	510.8*	242.9
- Prothrombin time (secs)	17.3 d	16.9	16.8	16.2*	16.6*	16.6	16.5*	16.5	16.6*	16.8
- Lymphocytes (10^3/CMM)	6.63 k	5.79 d	5.68	6.45	4.37	6.78	3.77*	7.38	5.87	5.71
- Monocytes (10^3/CMM)	0.22 k	0.12 d	0.18	0.25*	0.13*	0.30*	0.16	0.26*	0.24	0.26*
- Segmented neutrophils (10^3/CMM)	0.76 k	0.95 d	0.80	0.70	0.90	1.13	0.98	1.28	1.33*	1.38
- Eosinophils (10^3/CMM)	0.06 d	0.07 d	0.04*	0.08	0.04*	0.09	0.05	0.08	0.05	0.09
- Basophils (10^3/CMM)	0.01 k	0.01 k	0.01	0.01	0.01	0.01	0.00*	0.02	0.01	0.02
Serum Chemistry										

Dose (mg/kg BID)	0 (Control, Group 1)		1.5 (Group 2)		15 (Group 3)		30 (Group 4)		300 (Group 5)	
Number of Animals (Number evaluated Postdose)	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**
- Aspartate aminotransferase (IU/L)	79 k	94 k	66	70	68	62*	62*	62*	69	64*
- Alanine aminotransferase (IU/L)	24 d	24 d	23	19*	26	22	25	24	27	28*
- Cholesterol (mg/dL)	46 d	55 d	51	65	61*	67	63*	63	59*	62
- Triglyceride (mg/dL)	41 d	27 d	27*	28	31*	33	34	33	35	35
- Total protein (g/dL)	5.10 d	5.54 d	5.27	5.49	5.64*	5.98*	5.52*	6.06*	5.94*	6.07*
- Albumin (g/dL)	2.89 d	3.17 d	2.99	3.01	3.11*	3.30	3.05	3.35*	3.28*	3.36*
- Globulin (g/dL)	2.21 d	2.37 d	2.28	2.49	2.53*	2.68*	2.47*	2.71*	2.66*	2.72*
- Albumin/globulin (ratio)	1.31 d	1.34 d	1.32	1.21*	1.24	1.23*	1.24	1.24*	1.23*	1.24*
- Urea nitrogen (mg/dL)	15 k	16 d	13	14	15	16	18	16	23*	15
- Creatinine (mg/dL)	0.28 d	0.27 d	0.21*	0.22	0.26	0.26	0.30	0.28	0.39*	0.27
- Calcium (mg/dL)	9.37 d	9.52 d	9.77*	10.02*	9.93*	10.27*	9.87*	10.43*	10.02*	10.30*
- Phosphorus (mg/dL)	8.38 d	8.18 d	8.51	8.60	9.43*	8.42	8.90	8.88	9.27*	9.36*
- Sodium (mmol/L)	144 d	143 d	144	142	142*	141*	141*	140*	139*	140*
- Potassium (mmol/L)	4.52 d	4.40 d	4.80	4.84*	5.42*	4.93*	5.23*	5.06*	5.11*	5.21*
- Chloride (mmol/L)	106 k	106 d	106	104*	105	103*	105	104*	101*	104
Urinalysis[b]										
- pH	6.9 k	7.0 k	6.4	6.3*	6.7	6.4*	6.4	6.8	6.9	6.3*
Absolute Organ Weights[c] (g, %)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Relative Organ Weights[c] (%, %)										
- Adrenals	0.0175 k	0.0332 d	21.5	0.7	22.1	-0.5	17.9	4.7	23.6*	-1.4
-Testes	1.134 d	N.A..	3.1	N.A..	2.6	N.A..	10.0*	N.A..	5.7	N.A..
Gross Pathology (Total number examined (within limits)	10 (8)	10 (10)	10 (7)	10 (5)	10 (2)	10 (2)	10 (4)	10 (3)	10 (0)	10 (3)
- Cecum (content abnormal)	0	0	0	3	5	4	4	3	6	4
- Colon (content abnormal)	0	0	0	0	2	0	0	0	0	0
- Hair coat (wet matted material/hair loss)	0/0/0	0/0/0	1/1/0	0/1/0	1/0/0	0/0/0	1/1/0	0/1/0	2/0/0	1/0/1
- Ileum (content abnormal/ diverticulum)	0/1	0/0	1/0	0/0	0/0	4/0	0/0	2/0	1/0	2/0
- Jejunum (content abnormal)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
- Kidney (dilated pelvis)	0	0	0	1	2	0	0	0	0	0
- Large intestine (content abnormal)	0	0	2	0	2	4	2	4	4	3
- Rectum (content abnormal)	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
- Thymus (discoloration/foci)	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	0/1	0/2	1/0
- Ureter (distended)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Histopathology (Animals examined)[d]	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10

Dose (mg/kg BID)	**0 (Control, Group 1)**		**1.5 (Group 2)**		**15 (Group 3)**		**30 (Group 4)**		**300 (Group 5)**	
Number of Animals (Number evaluated Postdose)	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**
Mucosal Hyperplasia										
- Cecum (minimal)	0	0	0	0	1	2	1	0	1	6
Lymphoplasmacytic Infiltration										
- Cecum (minimal)	3	1	3	4	2	3	2	7	3	9
- Rectum (minimal-mild)	0	0	0	1	0	3	2	3	1	7
Submucosal Edema										
- Cecum (minimal-mild)	0	0	0	0	0	5	0	7	1	6
- Rectum (minimal)	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
Additional Examinations										
Postdose Evaluation: Number Evaluated	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Hematology										
- Leukocytes (10^3/CMM)	5.92 d	9.17 d	8.23*	5.09 *	5.29	7.37	5.36	5.63*	6.49	7.20
- Lymphocytes (10^3/CMM)	4.83 d	7.74 d	6.44	3.96*	4.02	6.31	3.85	4.57*	5.25	5.90
Serum Chemistry										
- Aspartate aminotransferase (IU/L)	105 d	63 d	95	55	85	61	69*	63	81*	63
- Alanine aminotransferase (IU/L)	26 d	25 d	25	19*	25	21	23	21	22	24
- Glucose (mg/dL)	123 d	143 d	102*	133	120	137	127	136	109	164*
- Creatinine (mg/dL)	0.27	0.37 d	0.26	0.36	0.23	0.37	0.23	0.38	0.28	0.46*
- Calcium (mg/dL)	9.39 d	10.09 d	9.89*	10.18	9.83*	9.93	9.85*	10.02	9.56	9.60*
- Potassium (mmol/L)	4.31 d	4.42 d	4.71*	4.39	4.71*	4.37	4.72*	4.37	4.56	4.08
Gross Pathology										
- Hair coat (hair loss)	0	0	1	0	0	0	2	0	0	1
- Ileum (content abnormal)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

- No noteworthy findings.
* - p<0.05, ** - p<0.01 , d – ANOVA/Dunnett-test, k – Kruskal-Wallis/Dunn's, N.A.. – Not Applicable
[a]At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
[b] For 1 female rat in the 1.5 mg/kg BID group and 1 female rat in the 30 mg/kg BID the quantity of urine was not sufficient.
[c]Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent difference for the absolute organ weights.
[d]Findings considered to be test article related are in bold.

Phase B

Dose (mg/kg BID)	0 (Control)		1.5		15		30		300	
Number of Animals (Number evaluated Postdose)	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (g, %[a])	293 d	209 d	-2.5	-2.3	-3.1	-4.0	-6.8*	-5.9*	-8.9*	-8.1*
Food Consumption (g, %[a])	31 d	21 k	-3.6	-2.3	-5.6	-5.7	-12.5*	-8.2	-16.8*	-18.8*
Clinical Observations										
- Pharmacological effect (soft/mucoid stools)	0	2	14	13	15	15	15	15	15	15
- Pharmacological effect (fecal stain)	1	0	1	0	2	3	7	2	6	8
- Pharmacological effect (hair loss)	1	0	0	0	0	1	0	1	0	2
- Pharmacological effect (urine stain)	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
- Dehydration	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Hematology										
- Erythrocytes (10^6/CMM)	6.63 d	6.86 d	7.11*	7.26	7.03*	7.49*	7.26*	7.33*	7.22*	7.11
- Hemoglobin (g/dL)	13.2 d	13.7 k	14.2*	14.6*	14.2*	14.9*	14.6*	14.7*	14.6*	14.3
- Hematocrit (%)	39.1 d	39.7	41.7*	41.1	41.7*	42.1*	42.7*	42.0*	42.6*	40.7
- Reticulocytes (10^9/L)	307.1 d	201.3 d	288.8	160.7	309.3	175.6	239.6*	159.9	197.1*	136.4
- Prothrombin time (secs)	17.5 d	17.1 d	16.5*	16.2*	16.1*	16.3*	16.1*	16.8	17.2	17.1
- Leukocytes (10^3/CMM)	5.94 d	4.77 d	9.98*	9.19*	8.68*	9.74*	9.87*	9.78*	9.21*	7.43*
- Lymphocytes (10^3/CMM)	4.76 d	3.99 d	8.13*	7.88*	7.23*	8.39*	7.76*	8.06*	7.51*	5.85
- Monocytes (10^3/CMM)	0.14 k	0.07 d	0.32*	0.24*	0.23*	0.21*	0.24	0.20*	0.25*	0.20*
- Segmented neutrophils (10^3/CMM)	0.89 k	0.59 k	1.27	0.81	1.00	0.90	1.58*	1.32*	1.24	1.22*
- Eosinophils (10^3/CMM)	0.06 k	0.06 d	0.08	0.09*	0.07	0.09	0.06	0.07	0.05	0.06
- Basophils (10^3/CMM)	0.01 k	0.01 k	0.02*	0.02	0.01	0.02*	0.02*	0.02*	0.02	0.01
Serum Chemistry										
- Alanine aminotransferase (IU/L)	30 d	27 d	25*	23	28	25	30	24	29	25
- Alkaline phosphatase (IU/L)	242 d	131 d	194*	104	183*	103	168*	113	169*	90*
- Total bilirubin (mg/dL)	0.13 d	0.14 d	0.12	0.12*	0.13	0.13	0.13	0.14	0.13	0.12*
- Triglyceride (mg/dL)	33 k	26 k	32	31	40	36	42	39*	38	31
- Total protein (g/dL)	5.31 k	5.49 d	5.10	5.39	5.32	5.39	5.87*	5.43	5.47	5.40
- Albumin (g/dL)	2.92 d	3.06 d	2.82	3.02	2.90	3.00	3.15*	2.95	2.95	2.91
- Globulin (g/dL)	2.38 k	2.43	2.28	2.38	2.42	2.39	2.71*	2.48	2.52	2.48
- Urea nitrogen (mg/dL)	21 k	20 d	14*	15*	14*	17	20	18	18	20
- Creatinine (mg/dL)	0.29 k	0.32 d	0.21*	0.25*	0.22*	0.27*	0.25	0.26*	0.25	0.28
- Calcium (mg/dL)	9.67 d	9.67 d	9.92	10.17*	9.96*	9.98*	10.33*	9.98*	10.10*	9.80
- Phosphorus (mg/dL)	9.16 d	7.76 d	9.16	8.18	9.22	8.61*	9.54	9.37*	9.59	8.36
- Sodium (mmol/L)	146 d	145 d	146	142*	146	142*	144	143*	144	142*

Dose (mg/kg BID)	0 (Control)		1.5		15		30		300	
Number of Animals (Number evaluated Postdose)	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**
- Potassium (mmol/L)	4.58 d	4.41	4.93	4.90*	4.91	4.87*	5.18*	4.99*	5.10*	4.53
- Chloride (mmol/L)	106 k	107 d	106	105*	106	104*	104	105*	106	103*
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Absolute Organ Weights[b] (g, %)										
- Thymus	0.452 d	0.418 d	-7.0	0.456	3.3	0.415	-25.6*	0.404	-21.3*	0.354
- Thyroid glands	0.017 d	0.011 d	-8.3	3.6	-11.8	9.9	-30.2*	15.3	-20.1*	10.8
- Heart	1.04 d	0.76 d	-6.1	1.6	-11.4*	1.6	-14.4*	-3.0	-17.0*	-5.4
- Kidneys	2.27 d	1.63 d	-7.1	-5.3	-5.2	-6.7	-13.2*	-2.4	-12.3*	-3.1
- Liver	8.22 d	5.75 d	-8.6	1.3	-6.5	-0.6	-12.1*	-2.2	-13.1*	-0.2
- Lungs	1.16 d	0.99 d	-0.4	0.4	1.1	-2.9	-9.9*	0.8	-8.3*	-5.9
- Salivary glands	0.50 d	0.39 d	2.4	-1.5	-0.2	-6.9	-10.2*	0.8	-5.8	-7.9
- Spleen	0.63 d	0.42 d	0.6	6.7	-12.4	-3.3	-26.3*	-1.9	-29.5*	-6.4
Relative Organ Weights[b] (%, %)										
- Adrenals	0.0184 d	0.0314 d	2.3	3.9	6.3	10.7	16.7*	21.9*	22.4*	13.2
- Brain	0.763 d	1.018 d	3.3	1.9	4.3	8.2*	11.1*	7.3*	9.3*	5.6
- Lungs	0.434 d	0.527 d	2.6	1.4	5.5	3.3	2.1	8.8*	3.1	0.2
- Spleen	0.236 d	0.225	3.5	7.3	-8.9	2.7	-16.7	5.4	-21.0*	-0.3
-Testes	1.070 d	N.A..	8.2	N.A..	8.2	N.A..	11.3*	N.A..	18.6*	N.A..
Gross Pathology										
- Cecum (content abnormal)	0	0	1	4	7	1	6	6	8	4
- Colon (content abnormal)	0	0	0	0	1	0	2	1	1	1
- Ileum (content abnormal)	0	0	0	1	0	0	1	1	3	2
- Large Intestine (content abnormal)	0	0	0	1	2	7	3	4	2	6
- Mandibular Lymph Node (foci)	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
- Lung (focus)	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0
- Spleen (raised area(s))	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
- Thymus (focus/discoloration/foci)	0/1/0	1/0/0	0/0/0	0/0/0	0/0/0	1/1/1	0/0/0	0/1/1	0/0/0	0/0/0
- Rectum (content abnormal)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1
- Uterus (cyst(s)/excessive fluid contents)	N.A..	1/1	N.A..	0	N.A..	0	N.A..	0	N.A..	0
Histopathology (Animals examined)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mucosal Hyperplasia										
- Cecum (minimal-mild)	0	0	0	2	1	5	5	5	8	3
- Colon (minimal)	0	0	0	0	0	0	1	0	3	1
- Duodenum (minimal-mild)	1	5	0	3	2	8	7	7	9	10
- Ileum	0	0	0	0	0	1	1	5	7	9
- Jejunum (minimal-mild)	0	0	0	0	0	1	3	3	8	9

Dose (mg/kg BID)	0 (Control)		1.5		15		30		300	
Number of Animals (Number evaluated Postdose)	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**
- Rectum (minimal-mild)	0	0	0	0	1	1	4	2	8	5
Lymphoplasmacytic Infiltration										
- Cecum (minimal)	1	3	2	5	0	1	2	2	4	2
-Duodenum (minimal-mild)	2	3	0	3	2	8	6	8	9	10
- Ileum (minimal-mild)	0	0	0	0	0	1	0	5	8	8
- Jejunum (minimal)	0	1	0	0	0	1	3	0	7	7
- Rectum (minimal)	0	1	0	0	1	0	2	0	2	2
Additional Examinations										
Postdose Evaluation: Number Evaluated	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5
Hematology										
- Hematocrit (%)	42.2 d	40.4	40.7	39.8	41.6	40.5	40.4*	39.7	41.4	40.5
- Prothrombin time (secs)	18.2 d	16.7 d	17.5	17.8*	18.4	16.9	18.0	17.2	18.4	16.5
- Leukocytes (10^3/CMM)	7.06 d	7.92 d	5.98	4.50*	5.98	5.93	5.16	5.05*	6.13	5.57
- Lymphocytes (10^3/CMM)	5.41 d	6.35 d	4.57	3.60*	4.76	4.52	3.92	3.87*	4.75	4.10*
Serum Chemistry										
- Aspartate aminotransferase (IU/L)	89 d	90 d	82	62*	112*	64*	109*	72*	85	70*
- Glucose (mg/dL)	136 d	153	109*	124	112*	130	105*	137	111*	139
- Urea nitrogen (mg/dL)	15 d	19	17	25*	15	22	18	19	13	16
- Potassium (mmol/L)	4.21 d	4.06 d	4.47	4.00	4.43	4.16	4.71*	4.11	4.38	3.98
Gross Pathology										
- Cecum (content abnormal)	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
- Mandibular lymph node (discoloration)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- Ovary (small)	N.A..	0	N.A..	0	N.A..	0	N.A..	0	N.A..	1
- Uterus (cyst(s))	N.A..	0	N.A..	0	N.A..	0	N.A..	0	N.A..	1

- No noteworthy findings.
* - p<0.05, ** - p<0.01 , d – ANOVA/Dunnett-test, k – Kruskal-Wallis/Dunn's, N.A.. – Not Applicable
[a]At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
[b] Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent difference for the absolute organ weights.

Phase C

Dose (mg/kg BID)	0 (Control)		1.5		15		30		300	
Number of Animals (Number evaluated Postdose)	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (g, %[a])	333 d	223 d	-1.9	-3.6	-.15	-6.3*	-4.5	-5.9*	-9.6*	-8.0*
Food Consumption (%[a])	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations										
- Pharmacological effect (soft/mucoid stools)	1	1	15	15	15	15	15	15	15	15
- Pharmacological effect (fecal stain)	0	0	1	0	7	4	6	11	14	14
- Pharmacological effect (hair loss)	1	0	1	1	1	3	1	2	1	7
- Pharmacological effect (urine stain)	0	0	0	0	0	0	0	0	0	2
- Dehydration	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Hematology										
- Erythrocytes (10^6/CMM)	7.05 d	7.23 d	7.37	7.69*	7.39*	7.77*	7.55*	7.85*	7.41*	7.43
- Hemoglobin (g/dL)	13.8 d	13.9 d	14.2	14.7*	14.5*	14.8*	14.6*	15.0*	14.4*	14.5*
- Hematocrit (%)	40.6 d	39.6 d	41.8	42.1*	42.5*	42.4*	43.1*	42.6*	42.1	40.9
- Mean corpuscular hemoglobin concentration (g/dL)	33.8 d	35.0 d	34.0	34.8	34.2	35.0	33.9	35.2	34.2	35.5*
- Activated partial thromboplastin time (secs)	14.4 d	10.9 d	14.6	13.3*	15.0	14.2*	14.3	12.7*	13.2	10.9
- Prothrombin time (secs)	17.3 d	15.6 d	16.6	16.4*	16.3*	16.5*	16.6	16.2	16.7	15.8
- Leukocytes (10^3/CMM)	6.04 k	6.49 d	8.58*	10.43*	9.17*	10.98*	7.73*	8.16	7.64	7.88
- Lymphocytes (10^3/CMM)	4.78 k	5.49 d	6.88*	8.81*	6.94*	9.37*	5.93	6.51	5.23	5.68
- Monocytes (10^3/CMM)	0.17 k	0.14 k	0.25	0.23*	0.23	0.24*	0.22	0.16	0.23	0.17
- Segmented neutrophils (10^3/CMM)	0.92 k	0.68 k	1.21	1.11	1.75*	1.08	1.38*	1.27*	1.96*	1.86*
- Basophils (10^3/CMM)	0.01 k	0.01 k	0.02	0.02*	0.01	0.03*	0.01	0.01	0.01	0.01
Serum Chemistry										
- Aspartate aminotransferase (IU/L)	97 d	89 k	80	55*	80	62*	95	60*	90	72
- Total bilirubin (mg/dL)	0.15 d	0.15 d	0.13*	0.15	0.12*	0.14	0.14	0.14	0.14	0.14
- Total protein (g/dL)	5.32 d	5.68 d	5.25	5.68	5.55*	5.74	5.53*	5.81	5.49*	5.72
- Albumin (g/dL)	2.87 d	3.10 d	2.88	3.08	2.97	3.07	3.05*	3.11	2.94	3.03
- Glucose (mg/dL)	136 d	146 d	123	142	125	125*	113*	132	119*	123*
- Urea nitrogen (mg/dL)	16 d	18 d	12*	14*	15	18	16	18	16	19
- Creatinine (mg/dL)	0.28 d	0.38 d	0.21*	0.29*	0.26	0.31*	0.25	0.34*	0.25	0.37
- Calcium (mg/dL)	9.40 d	9.56 d	10.04*	10.31*	9.97*	10.36*	9.94*	10.15*	9.68*	9.95*
- Phosphorus (mg/dL)	8.19 d	6.83 d	9.03*	8.47*	9.57*	9.01*	9.42*	8.27*	8.20	7.87*
- Sodium (mmol/L)	144 d	143 d	145	143	144	141*	144	142	142*	140*
- Potassium (mmol/L)	4.22 d	4.22 d	4.75*	4.32	4.95*	4.72*	4.81*	4.53	4.73*	4.58*

Dose (mg/kg BID)	0 (Control)		1.5		15		30		300	
Number of Animals (Number evaluated Postdose)	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**
- Chloride (mmol/L)	105 k	106 k	105	105	105	104*	105	104*	103*	103*
Urinalysis										
- pH	7.1 k	6.7 k	6.6*	6.6	6.8	7.6	7.1	7.3	6.7	6.9
Absolute Organ Weights[b] (g, %)										
- Thymus	0.401 d	0.474 d	8.7	-22.8*	0.2	-14.3	5.2	-23.7*	-2.9	-23.4*
- Salivary glands	0.60 d	0.39 d	-9.7	0.0	-6.4	-2.3	-2.5	1.5	-12.7*	-1.5
- Seminal vesicles	1.16 d	N.A..	-.20	N.A..	-1.5	N.A..	3.1	N.A..	-27.6*	N.A..
Relative Organ Weights[b] (%, %)										
- Brain	0.686 d	0.953 d	-0.5	1.0	4.7	12.5*	6.9	9.1*	11.2*	7.8*
- Lungs	0.414 d	0.491 k	1.0	1.6	3.1	8.0	2.0	5.3	7.5*	3.7
-Testes	1.017 d	N.A..	-0.5	N.A..	5.7	N.A..	9.9*	N.A..	14.0*	N.A..
Gross Pathology										
- Cecum (content abnormal)	0	0	1	2	6	5	8	5	7	5
- Colon (content abnormal)	0	0	0	0	0	1	1	0	0	3
- Hair coat (hair loss/dried matted material)	0/0	0/0	1/0	1/0	1/1	1/0	0/0	0/0	0/0	2/0
- Small intestine (content abnormal)	0	0	0	0	1	0	1	1	2	2
- Large intestine (content abnormal)	0	0	0	2	0	2	2	4	3	5
- Small intestine (content abnormal)	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
Histopathology (animals examined)	10	10	10	10	10	10	10	10	10	10
Mucosal Hyperplasia										
- Cecum (minimal-mild)	0	0	0	0	2	9	9	9	10	9
- Colon (minimal-mild)	0	0	0	0	0	2	2	1	5	3
- Duodenum (minimal-mild)	1	2	1	2	5	9	10	10	10	10
- Ileum (minimal-mild)	0	0	0	0	0	6	7	8	6	7
- Jejunum (minimal-mild)	0	0	0	0	1	7	8	10	9	9
- Rectum (minimal-mild)	0	0	0	0	2	4	5	9	8	8
Lymphoplasmacytic Infiltration										
- Cecum (minimal-mild)	0	1	1	2	1	3	4	7	3	7
- Colon (minimal-mild)	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
- Duodenum (minimal-mild)	4	4	2	3	6	9	9	10	9	10
- Ileum (minimal-mild)	1	0	0	1	0	5	7	7	7	7
- Jejunum (minimal-mild)	1	1	0	5	2	7	8	10	8	8
- Rectum (minimal-mild)	1	0	0	0	1	2	2	8	3	3
Additional Examinations										
Postdose Evaluation: Number Evaluated	5	5	5	5	5	5	5	5	5	5

Dose (mg/kg BID)	0 (Control)		1.5		15		30		300	
Number of Animals (Number evaluated Postdose)	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**	**15(5) M**	**15(5) F**
Hematology										
- Reticulocytes (10^9/L)	140.5 d	140.7 d	164.9	163.0	167.9	152.1	156.3	171.4	188.4*	160.3
- Eosinophils (103/CMM)	0.05 d	0.12 d	0.08	0.08	0.11*	0.12	0.10*	0.13	0.08	0.14
Serum Chemistry										
- Aspartate aminotransferase (IU/L)	94 d	80 d	87	72	69*	72	87	85	74	59
- Total Protein (g/dL)	4.91 d	5.77 d	5.42*	5.99	5.31*	5.92	5.16	5.83	5.03	5.43
- Albumin (g/dL)	2.79 d	3.14 d	3.00*	3.31	2.92	3.26	2.89	3.28	2.83	2.99
- Globulin (g/dL)	2.12 k	2.63 d	2.42*	2.67	2.40*	2.67	2.27	2.55	2.19	2.44
- Calcium (mg/dL)	9.20 d	9.73 d	9.75*	10.02	9.64*	9.81	9.43	9.93	9.26	9.58
Urinalysis										
- Specific gravity	1.021 k	1.041 d	1.032	1.038	1.048	1.020*	1.022	1.041	1.031	1.041
- Total Volume (ml)	11.600 d	3.400 d	10.000	3.600	17.400	7.200*	10.400	3.600	13.800	3.000
Absolute Organ Weights[b] (g, %)										
- Salivary glands	0.74	0.43 d	-15.2*	-3.7	0.8	2.8	-6.8	-6.0	-15.8*	2.8
- Uterus	N.A..	0.41 d	N.A..	10.3	N.A..	6.9	N.A..	40.7*	N.A..	-11.8
Relative Organ Weights[b] (%, %)										
- Uterus	N.A..	0.184 d	N.A..	10.2	N.A..	3.3	N.A..	37.0*	N.A..	-6.7
Gross Pathology										
- Cecum (content abnormal)	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
- Hair coat (hair loss)	1	0	0	0	0	1	2	0	0	1
Histopathology (animals examined)[c]										
Lymphoplasmacytic Infiltration										
- Cecum (Minimal)	1	1	0	0	0	1	1	2	1	2

- No noteworthy findings.
* - p<0.05 ** - p<0.01 d – ANOVA/Dunnett-test k – Kruskal-Wallis/Dunn's N.A.. – Not Applicable
[a]At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
[b] Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent difference for the absolute organ weights.

7.5 反復投与毒性試験：重要な試験（イヌ；ピコスルファートナトリウム；14 日間反復経口投与）

Report Title: A 14-Day Toxicity Study of Sodium Picosulphate Administered by Oral Gavage to Dogs

Test Article: Sodium Picosulfate

Species/Strain [Sex]: Dog/Beagle [male (M) and female (F)]

Duration of Dosing: 14 days

Study No.: [redacted]00039

Initial Age: 9 months

Duration of Postdose: None

Location in CTD: ［4.2.3.2-9］

Date of First Dose: [redacted] 20[redacted]

Method of Administration: Oral Gavage

Vehicle/Formulation: Reverse osmosis deionized water

GLP Compliance: Yes

No Observed Adverse Effect Level: 600 mg/kg BID

Dose (mg/kg BID)	**0 (Control)**		**15**		**150**		**600**	
Number of Animals	**3 M**	**3 F**	**3 M**	**3 F**	**3 M**	**3 F**	**3 M**	**3 F**
Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0	0	0	0
Body Weight (%[a])	-	-	-	-	-	-	-	-
Food Consumption (g, %[a])	-	-	-	-	-	-	-	-
Clinical Observations								
- Pharmacological effect (soft stools and diarrhea)	1	0	1	2	3	3	3	3
Ophthalmoscopy	-	-	-	-	-	-	-	-
Electrocardiography	-	-	-	-	-	-	-	-
Hematology								
- Reticulocytes (10^9/L)	36.2	39.4 d	41.3	27.8	29.7	23.2*	25.8*	18.5*
- Prothrombin time (secs)	7.5 d	7.2 d	6.9*	7.3	7.2	7.3	6.9*	7.3
Serum Chemistry								
- Gamma glutamyltransferase, serum (IU/L)	3.19 d	2.25 d	3.47	3.11	2.62*	3.38	2.71*	3.47
- Total bilirubin (mg/dL)	0.15 d	0.21 d	0.12	0.16	0.11	0.12*	0.10	0.12*
- Cholesterol (mg/dL)	140 d	144 d	162	154	193*	178	159	216
- Triglyceride (mg/dL)	32 d	45 d	69*	47	51	54	45	64
- Total protein (g/dL)	5.16 d	4.96 d	5.13	5.19	5.63	5.59	5.76	5.93*
- Globulin (g/dL)	1.89 d	1.78 d	2.13	2.15	2.63*	2.51	2.68*	2.86*
- Albumin/globulin (ratio)	1.75 d	1.79 d	1.41	1.44	1.14*	1.23*	1.15*	1.13*
- Calcium (mg/dL)	10.27	10.05 d	9.81*	10.07	10.40	10.02	10.00	10.33
Urinalysis	-	-	-	-	-	-	-	-
Absolute Organ Weights[b] (g, %)								
-Testes	11.50 d	N.A.	0.1	N.A.	-33.0*	N.A.	-18.2	N.A.

Dose (mg/kg BID)	0 (Control)		15		150		600	
Number of Animals	**3 M**	**3 F**	**3 M**	**3 F**	**3 M**	**3 F**	**3 M**	**3 F**
Relative Organ Weights[b] (%, %)								
-Testes	0.163 d	N.A.	-1.0	N.A.	-35.2*	N.A.	-20.8	N.A.
Gross Pathology								
- Adrenal (discoloration)	0	1	0	0	0	0	0	0
- Cavity, abdominal (adhesion)	0	0	0	0	0	0	0	1
- Gallbladder (content abnormal)	1	1	1	0	0	1	0	1
Histopathology	-	-	-	-	-	-	-	-

- No noteworthy findings.
* - p<0.05, ** - p<0.01, d - ANOVA/Dunnett-test, k - Kruskal-Wallis/Dunn's , N.A.. - Not Applicable
[a]At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
[b] Both absolute and relative weights differed from controls in the direction indicated. Number indicates percent difference for the absolute organ weights.

8 *In Vitro*遺伝毒性試験

8.1 *In Vitro*遺伝毒性試験（復帰突然変異試験）

Report Title: Ames Reverse-Mutation Study in *S.typhimurium* and *E.coli*

Test Article: Sodium Picosulfate

Test for Induction of:	Reverse-mutation in bacterial cells	**No. of Independent Assays:**	2	**Study No.:**	783137
Strains:	*S. typhimurium* and *E. coli*	**No. of Replicate Cultures:**	3	**Location in CTD:**	［4.2.3.3-1］
Metabolising System:	Aroclor-induced rat liver S9	**No. of Cells Analysed/Culture:**	-	**GLP Compliance:**	Yes
Vehicles:	Water			**Date of Treatment:**	[redacted] 20[redacted]
Cytotoxic Effects:	None	**Treatment:**	Direct plate method and pre-incubation method up to 72h		
Genotoxic Effects:	None				

Metabolic Activation	**Test Article**	**Dose Level (µg/plate)**	**Assay #1 (Direct Plate) Revertents per Plate (mean ± SD)**				
			TA 1535	TA 1537	TA 98	TA 100	WP2uvrA
Without	Water	0.1 mL/plate	14.0 ± 2.6	6.0 ± 1.7	19.7 ± 4.0	104.3 ± 14.4	10.0 ± 3.0
Activation	Sodium picosulfate	17	10.7 ± 4.0	8.3 ± 4.0	18.7 ± 4.9	110.0 ± 7.2	10.7 ± 2.5
		50	14.3 ± 2.9	4.3 ± 2.5	21.7 ± 2.5	94.7 ± 8.1	11.3 ± 4.7
		167	13.0 ± 4.4	5.0 ± 2.6	20.7 ± 4.2	99.0 ± 12.8	14.0 ± 1.7
		500	21.7 ± 12.7	5.7 ± 2.1	25.3 ± 2.3	105.7 ± 8.5	7.7 ± 2.1
		1667	13.7 ± 3.1	5.0 ± 1.7	22.3 ± 4.2	104.0 ± 5.2	11.7 ± 6.1
	Sodium azide	5000	12.0 ± 7.0	2.0 ± 2.0	20.7 ± 8.1	91.0 ± 14.9	4.3 ± 2.1
	9-Aminioacridine	1	274.7 ± 15.3			1038.7 ± 63.6	
	2-Nitrofluorene	80		5547.0 ± 444.2			
	N-Ethyl-N-Nitro-N-nitrosoguanidine	1			887.7 ± 86.3		
		2*(4)*					80.7 ± 1.5
			TA 1535	TA 1537	TA 98	TA 100	WP2uvrA
With	Water	0.1 mL/plate	7.3 ± 3.1	7.7 ± 2.5	27.7 ± 7.8	95.7 ± 11.9	12.0 ± 4.6
Activation	Sodium picosulfate	17	12.3 ± 2.3	5.7 ± 1.2	20.3 ± 3.1	77.3 ± 2.1	10.0 ± 5.2
		50	9.3 ± 4.0	8.7 ± 5.8	24.0 ± 7.9	91.3 ± 17.0	8.3 ± 5.8
		167	12.7 ± 4.5	6.7 ± 1.2	23.3 ± 4.5	97.0 ± 9.5	5.0 ± 3.6
		500	11.3 ± 1.5	6.7 ± 3.8	42.7 ± 7.1	97.3 ± 18.9	16.0 ± 2.6
		1667	11.0 ± 2.6	11.7 ± 6.1	30.7 ± 5.9	91.0 ± 6.2	16.7 ± 3.2
		5000	8.0 ± 1.7	5.3 ± 1.5	21.3 ± 3.5	98.3 ± 17.5	9.7 ± 6.7
	2-Aminoanthacene	See each	292.0 ± 22.5 (2µg)	271.3 ± 24.8 (2 µg)	444.7 ± 49.7 (0.5 µg)	545.0 ± 36.1 (0.5 µg)	583.3 ± 54.9 (20 µg)

Metabolic Activation	Test Article	Dose Level (µg/plate)	Assay #2 (Pre-incubation) Revertants per Plate (mean ± SD)				
			TA 1535	TA 1537	TA 98	TA 100	WP2uvrA
Without Activation	Water	0.1 mL/plate	20 0 ± 7.0	8.7 ± 5.5	24.7 ± 4.2	107.0 ± 10.1	10.7 ± 2.5
	Sodium picosulfate	17	20.7 ± 3.2	10.0 ± 3.6	24.0 ± 4.4	116.7 ± 13.6	9.0 ± 5.3
		50	18.3 ± 4.5	12.7 ± 1.5	25.7 ± 5.5	101.0 ± 15.6	10.7 ± 4.9
		167	18.0 ± 5.6	5.3 ± 0.6	23.3 ± 10.1	110.3 ± 13.4	13.3 ± 2.1
		500	18.7 ± 6.4	16.3 ± 4.9	24.3 ± 7.1	102.0 ± 21.2	9.7 ± 4.2
		1667	23.3 ± 4.5	11.7 ± 1.2	23.0 ± 10.6	117.0 ± 11.3	15.7 ± 4.2
	Sodium azide	5000	18.0 ± 5.0	10.0 ± 4.0	15.7 ± 4.9	120.7 ± 9.0	8.7 ± 5.0
	9-Aminioacridine	1	450.3 ± 56.1			1039.3 ± 23.2	
	2-Nitrofluorene	80		4585.7 ± 578.4			
	N-Ethyl-N-Nitro-N-	1			1023.3 ± 68.4		
	nitrosoguanidine	2					185.3 ± 30.3
			TA 1535	TA 1537	TA 98	TA 100	WP2uvrA
With Activation	Water	0.1 mL/plate	22.3 ± 2.1	14.3 ± 5.5	39.7 ± 4.7	104.7 ± 17.7	11.0 ± 7.2
	Sodium	17	14.7 ± 0.6	17.3 ± 8.7	37.3 ± 3.5	98.3 ± 6.8	18.3 ± 1.5
	picosulfate	50	15.3 ± 1.5	16.7 ± 5.8	40.7 ± 1.2	102.3 ± 13.9	15.3 ± 1.5
		167	15.3 ± 5.5	18.0 ± 6.9	38.0 ± 7.0	100.7 ± 5.5	12.7 ± 2.5
		500	16.3 ± 3.1	15.7 ± 5.7	41.3 ± 9.6	97.7 ± 12.2	12.3 ± 3.8
		1667	18.3 ± 5.5	19.0 ± 7.5	47.0 ± 2.0	117.0 ± 7.2	18.0 ± 4.6
		5000	13.7 ± 4.0	14.0 ± 4.6	33.7 ± 8.6	107.3 ± 8.3	9.7 ± 4.7
	2-Aminoanthacene	See each	361.0 ± 35.7 (2µg)	270.7 ± 23.2 (2 µg)	634.3 ± 89.7 (0.5 µg)	848.3 ± 30.9 (0.5 µg)	586.7 ± 23.1 (20 µg)

* - p<0.05 ** - p<0.01

8.2 *In Vitro*遺伝毒性試験（マウスリンフォーマ試験）

Report Title: Mouse lymphoma mutation study **Test Article:** Sodium Picosulfate

Test for Induction of:	Forward-mutation in mouse lymphoma cells	**No. of Independent Assays:**	4	**Study No.:**	783142
Strains:	L5178Y cells	**No. of Replicate Cultures:**	2	**Location in CTD:**	[4.2.3.3-2]
Metabolising System:	Arocolor-induced rat liver S9	**No. of Cells Analysed/Culture:**	2000 cells/well	**GLP Compliance:**	Yes
Vehicles:	Water			**Date of Treatment:**	[redacted] 20[redacted]
Cytotoxic Effects:	Very low				
Genotoxic Effects:	None				

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/mL)	Relative Total Growth (%)	Mutant Fraction (10^{-6})	Induced Mutant Fraction (10^{-6})	Ration of Small to Large Colonies	Statistical Comparison
Without Activation (4h Exposure)	Water	(100 µl added)	100	101	-	1.22	-
	Ethyl methane-sulphonate (EMS)	250	71	588	488	0.46	*
	Methyl methane-sulphonate (MMS)	10	36	882	782	3.45	*
	Sodium picosulfate	312.5	NPS	NPS	-	-	-
		625	121	76	-	2.75	-
		1250	110	98	-	1.09	-
		2500	132	69	-	0.81	-
		5000	125	101	1	1.10	-
With Activation (4h Exposure)	Water	(100 µl added)	100	109	-	1.22	-
	3-Methylchol-anthrene	2.5	59	924	815	1.57	*
	Sodium picosulfate	312.5	NPS	NPS	-	-	-
		625	93	116	7	1.94	-
		1250	97	80	-	1.73	-
		2500	100	88	-	0.89	-
		5000	80	84	-	1.38	-

Metabolic Activation	Test Article	Concentration (µg/mL)	Relative Total Growth (%)	Mutant Fraction (10^{-6})	Induced Mutant Fraction (10^{-6})	Ration of Small to Large Colonies	Statistical Comparison
Without Activation (24h Exposure)	Water	(200 µl added)	100	63	-	0.60	-
	Ethyl methane-sulphonate (EMS)	150	24	1886	1822	0.29	*
	Methyl methane-sulphonate (MMS)	5	24	1189	1125	1.70	*
	Sodium picosulfate	312.5	NPS	NPS	-	-	-
		625	78	81	18	0.90	-
		1250	70	47	-	0.69	-
		2500	64	34	-	1.29	-
		5000	57	48	-	1.07	-
With Activation (4h Exposure)	Water	(100 µl added)	100	58	-	0.66	-
	3-Methylchol-anthrene	2.5	39	944	886	1.24	*
	Sodium picosulfate	312.5	NPS	NPS	-	-	-
		625	97	60	2	0.84	-
		1250	94	44	-	0.38	-
		2500	78	46	-	1.46	-
		5000	61	54	-	0.71	-

* - $p<0.05$ ** - $p<0.01$ NPS = Not Plated – Surplus

9 *In Vivo*遺伝毒性試験（小核試験）

Report Title: Micronucleus test in Bone Marrow Cells of CD-1 Mice

Test Article: Sodium Picosulfate

Test for Induction of:	Bone-marrow micronuclei	**Treatment Schedule:**	Single doses at 0 h and 24h	**Study No.:**	783158
Species/Strain [Sex]:	CD-1 mice [male (M) and female (F)]	**Sampling time:**	24h after last dose	**Location in CTD:**	[4.2.3.3-3]
Age:		**Method of Administration:**	Intravenous injection	**GLP Compliance:**	Yes
Cells Evaluated:	Polychromatic erythrocytes	**Vehicle/Formulation:**	Water for injection	**Date of Dosing:**	[redacted] 20[redacted]

No. of Cells Analysed/Animal: 2000+
Special Features: None
Toxic/Cytotoxic Effects: One death at high dose of 1600 mg/kg with clinical signs; no other clinical signs
Genotoxic Effects: None
Evidence of Exposure: Intravenous administration

Test Article	Dose(mg/kg)	No. of Animals	No. of MN-NCE	PCE Analysed	No. of MN-PCE	% MN-PCE	PCE/NCE Mean ± S.D.
Water for injection	10 mL/kg	5M, 5F	8	20017	5	0.02	0.79 ± 0.12
	400	5M	6	10010	3	0.03	0.70 ± 0.09
Sodium picosulfate	800	5M	2	10004	0	0.00	0.82 ± 0.12
	1600	5M, 5F	9	20014	5	0.02	0.83 ± 0.14
Cyclophosphamide	50	5M	53	10004	128	1.28	0.50 ± 0.06

10　がん原性試験

該当試験なし。

11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

11.1　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（ラット；FE 999169 配合内用剤；強制経口投与）

Report Title: Oral (Gavage) Dosage-Range Developmental Toxicity Study of FE 999169 in Rats　　**Test Article:** FE 999169

Similar to ICH S5 4.1.3 study design?	No. This is a dose-range finding study for study [redacted]00045.	**Duration of Dosing:**	11 days (Gestational days 7-17)	**Study No.:**	[redacted]00044
Species/Strain [Sex]:	Rat/CRL:CD(SD) [female]	**Day of Mating:**	Day 0	**Location in CTD:**	［4.2.3.5-2］
Initial Age:	~10 weeks	**Day of C-Section:**	Gestational Day 21	**GLP Compliance:**	No
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral (Gavage)		
Special Features:		**Vehicle/Formulation:**	Reverse osmosis deionized water		

No Observed Adverse Effect Level:
F_0 Females: 2000 mg/kg BID
F_1 Litters: 2000 mg/kg BID

Daily Dose (mg/kg BID)	0 (Control)	230	750	1500	2000
Dams/Does:					
No. Pregnant	8	8	8	8	8
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0	0
Clinical Observations					
- Pharmacological effect (Soft or liquid feces)	0	0	7	8	8
- Pharmacological effect (Ungroomed coat)	0	0	3	4	6
Necropsy Observations (appeared normal)	-	-	-	-	-
Body Weight (g, %[a])	394.5	2.6	1.3	1.2	-0.9
Food Consumption (g/day, %[a])	23.4	12.8	16.2	23.1	29.9
Mean No. Corpora Lutea	14.5	13.8	14.1	15.6	13.5
Mean No. Implantations	13.6	13.1	13.9	15.0	13.0
Mean % Preimplantation Loss	5.8	4.0	1.8	3.9	3.2

- No noteworthy findings. + Mild ++ Moderate +++ Marked G = Gestation day
* - p<0.05 ** - p<0.01
[a] -At end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

Daily Dose (mg/kg BID)		0 (Control)	230	750	1500	2000
Litters:	No. Litters Evaluated	8	8	8	8	8
	No. Live Fetuses	103	102	106	110	98
	Mean No. Resorptions	0.8	0.4	0.6	1.2	0.8
	No. of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0	0
	Mean % Postimplantation Loss	6.7	2.7	4.7	7.9	5.9
	Mean Fetal Body Weight (g)	5.25	5.50	5.42	5.43	5.56
	Fetal Sex Ratios (% males)	44.7	46.7	42.1	51.0	50.8
	Fetal Anomalies:	-	-	-	-	-

- No noteworthy findings.
* - p<0.05 ** - p<0.01

11.2　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験（ウサギ；FE 999169 配合内用剤；強制経口投与）

Report Title: Oral (Gavage) Dosage-Range Developmental Toxicity Study of FE 999169 in Rabbits　　**Test Article:** FE 999169

Similar to ICH S5 4.1.3 study design?	No. This is a dose-range finding study for study [redacted]00047.	**Duration of Dosing:**	13 days (gestational days 7-19)	**Study No.:**	[redacted]00046
Species/Strain [Sex]:	Rabbit/ Hra:(NZW)SPF [female]	**Day of Mating:**	Day 0	**Location in CTD:**	［4.2.3.5-4］
Initial Age:	6 months	**Day of C-Section:**	Gestational day 29	**GLP Compliance:**	No
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral (Gavage)	**Vehicle/Formulation:**	Reverse osmosis deionized water

Special Features: First part of the study was a dose-range finding in nonmated rabbits, using 500, 1000 and 2000 mg/kg BID doses. Treatment-related mortality occurred in rabbits given 2000 mg/kg/dose BID. The subsequent doses chosen for mated rabbits were 250, 450, 750 and 900 mg/kg BID.

No Observed Adverse Effect Level:
F_0 Females: 450 mg/kg BID
F_1 Litters: 450 mg/kg BID

Daily Dose (mg/kg BID)	0 (Control)	250	450	750	900
Dams/Does:					
No. Pregnant	5	5	4	4	5
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0	0
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	2	0
Clinical Observations					
- Pharmacological effect (soft or liquid feces)	1	2	3	2	5
- Pharmacological effect (scant feces)	2	1	1	4	5
Necropsy Observations	-	-	-	-	-
Body Weight Gain (kg[a])	0.35	0.34	0.37	0.58	0.02
Food Consumption (g/day, %[b])	128.7	-4.66	11.2	20.9	-50.2
Mean No. Corpora Lutea	9.0	9.6	9.2	9.5	10.2
Mean No. Implantations	9.0	9.6	7.0	9.5	9.6
Mean % Preimplantation Loss	0.0	0.0	19.0	0.0	5.5

- No noteworthy findings. + Mild ++ Moderate +++ Marked G = Gestation day
* - p<0.05 ** - p<0.01
[a] - Day 7-29. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
[b] - Day 7-29. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

Daily Dose (mg/kg)		0 (Control)	250	450	750	900
Litters:	No. Litters Evaluated	5	5	4	2	4
	No. Live Fetuses	44	48	25	19	33
	Mean No. Resorptions	0.2	0.0	0.8	0.0	3.0
	No. of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0	0
	Mean % Postimplantation Loss	2.2	0.0	11.4	0.0	35.7
	Mean Fetal Body Weight (g)	43.4	37.9	46.6	43.0	29.9
	Fetal Sex Ratios (% males)	48.3	43.7	56.6	31.6	38.6
	Fetal Anomalies	-	-	-	-	-

- No noteworthy findings.
* - p<0.05 ** - p<0.01

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

Report Title: Oral (Gavage) Fertility and General Reproduction Toxicity Study of FE 999169 in rats　　**Test Article:** FE 999169

Similar to ICH S5 4.1.1 study design?	Yes	**Duration of Dosing:**	M: 28 Days and through mating F: 15 days and through to Gestational Day 7	**Study No.:**	[redacted]00048
Species/Strain [Sex]:	Rat/Crl:CD(SD) [male (M) and female (F)]	**Day of Mating:**	F: Day 0	**Location in CTD:**	［4.2.3.5-1］
Initial Age:	Approximately 11 weeks	**Day of C-Section:**	Gestational Day 13		
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral (gavage)	**GLP Compliance:**	Yes
Special Features:	None	**Vehicle/Formulation:**	Reverse osmosis deionized water		

No Observed Adverse Effect Level:

F_0 Males:	2000 mg/kg BID
F_0 Females:	2000 mg/kg BID
F_1 Litters:	2000 mg/kg BID

Daily Dose (mg/kg BID)		0 (Control)	230	750	2000
Males	No. Evaluated	25	25	25	25
	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
	Clinical Observations				
	- Pharmacological effect (Soft or liquid feces)	0	10	25**	25**
	- Pharmacological effect (Ungroomed coat)	0	5	25**	25**
	- Pharmacological effect (Mucoid feces)	0	0	3	17**
	- Pharmacological effect (Light brown feces)	0	0	1	4**
	Necropsy Observations (appeared normal)	25	23	24	25
	Body Weight Gain (g[a])	158.4	150.5	132.6*	135.2*
	Food Consumption (g[a])	28.4	27.4	27.6	28.1
	Mean No. Days Prior to Mating	2.0	2.0	2.0	1.8
	No. of Males that Mated	25	25	25	25
	No. of Fertile Males	24	24	23	24
	Absolute Organ Weights[b]	-	-	-	-
	Relative Organ Weights[b]	-	-	-	-
	Sperm evaluation	-	-	-	-

- No noteworthy findings. + Mild ++ Moderate +++ Marked
* - p<0.05 ** - p<0.01
[a] Until end of dosing period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences)
[b] Including the following organs: testis, epididymes, seminal vesicles, and prostate

Daily Dose (mg/kg BID)		0 (Control)	230	750	2000
Females	No. Evaluated	25	25	25	25
	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	3[a]
	Clinical Observations (precohabitation period)				
	- Pharmacological effect (soft or liquid feces)	0	1	25**	25**
	- Pharmacological effect (ungroomed coat)	0	0	16**	21**
	Clinical Observations (gestation period)				
	- Pharmacological effect (soft or liquid feces)	0	1	17*	25**
	- Pharmacological effect (ungroomed coat)	0	0	15*	25**
	Necropsy Observations	-	-	-	-
	Premating Body Weight (g, %[b])	262.7	-0.9	-5.1*	-1.6
	Gestation Body Weight (g, %[b])	329.2	-1.2	-4.5	-3.3
	Premating Food Consumption (g/day, %[b])	19.2	-1.0	-9.4**	-7.8**
	Gestation Food Consumption (g/day, %[b])	26.1	0	1.1	2.7
	Mean No. Estrous Cycles/14 days	3.2	3.2	3.3	3.0
	Mean No. Days Prior to Mating	2.0	2.0	2.0	1.8
	No. of Females Sperm Positive and/or with copulatory plug	25	25	25	25
	No. of Pregnant Females	24	24	23	23
	No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
	Mean No. Corpora Lutea	16.4	16.0	15.4	15.4
	Mean No. Implantations	15.5	15.4	15.0	15.0
	Mean % Preimplantation Loss	5.0	3.6	2.2	2.5
	Mean No. Live Conceptuses	14.9	14.8	14.1	14.5
	No. Dead Conceptuses	15	15	21	11
	Mean % Postimplantation Loss	4.1	3.8	6.3	3.5

- No noteworthy findings. + Mild ++ Moderate +++ Marked
* - $p<0.05$ ** - $p<0.01$
[a] Not considered treatment related.
[b] Mean of all days of premating or gestation period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

13　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験

13.1　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（ラット；**FE 999169** 配合内用剤；強制経口投与）

Report Title: Oral (Gavage) Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study of FE 999169 in Rats　　**Test Article:** FE 999169

Similar to ICH S5 4.1.3 study design?	Yes	**Duration of Dosing:**	11 days (Gestational days 7-17)	**Study No.:**	[redacted]00045
Species/Strain [Sex]:	Rat/Crl:CD(SD) [female]	**Day of Mating:**	Day 0	**Location in CTD:**	［4.2.3.5-3］
Initial Age:	~10 weeks	**Day of C-Section:**	Gestational day 21	**GLP Compliance:**	Yes
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral (Gavage)		
Special Features:		**Vehicle/Formulation:**	Reverse osmosis deionized water		

No Observed Adverse Effect Level:
F_0 Females: 230 mg/kg BID
F_1 Litters: 2000 mg/kg BID

Daily Dose (mg/kg/dose BID)	0 (Control)	230	750	2000
Dams/Does:				
No. Pregnant	24	22	24	25
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	0
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	0	0	0
Clinical Observations				
- Pharmacological effect (soft or liquid faeces)	1	0	21**	25**
- Pharmacological effect (dehydration – mild)	0	1	1	5**
- Pharmacological effect (mucoid faeces)	0	0	2	18**
- Pharmacological effect (ungroomed coat)	0	0	3**	4**
- Pharmacological effect (urine-stained abdominal fur)	0	0	0	4**
Necropsy Observations	-	-	-	-
Body Weight Gain (g[a])	132.7	125.5	116.4**	117.8*
Food Consumption (g[a])	23.7	23.0	20.8**	20.9**
Mean No. Corpora Lutea	15.0	15.4	14.6	14.6
Mean No. Implantations	14.3	14.6	14.3	14.2
Mean % Preimplantation Loss	3.8	4.2	1.7	2.9

- No noteworthy findings. + Mild ++ Moderate +++ Marked G = Gestation day
* - $p<0.05$ ** - $p<0.01$
[a] For dosing period. Group means are shown.

Daily Dose (mg/kg/dose BID)		0 (Control)	230	750	2000
Litters:	No. Litters Evaluated	24	22	24	25
	No. Live Fetuses	331	310	332	337
	Mean No. Resorptions	3.5	3.6	3.5	4.6
	No. of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	0
	Mean % Postimplantation Loss	3.5	3.6	3.5	4.6
	Mean Fetal Body Weight (g)	5.40	5.33	5.36	5.48
	Fetal Sex Ratios (% males)	42.6	53.4**	49.4	51.4*
	Fetal Anomalies:				
	Gross External	0	1	0	0
	Visceral Anomalies	1	1	3	2
	Skeletal Anomalies	3	5	10	14
	Total Affected Fetuses (Litters)	4 (3)	6 (5)	13** (10) **	16 **(14)**

- No noteworthy findings.
* - p<0.05 ** - p<0.01

13.2　生殖発生毒性試験：胚・胎児発生に関する試験（ウサギ；FE 999169 配合内用剤；強制経口投与）

Report Title: Oral (Gavage) Embryo-Fetal Developmental Toxicity Study of FE 999169 in Rabbits　　**Test Article:** FE 999169

Similar to ICH S5 4.1.3 study design?	Yes	**Duration of Dosing:**	13 days (gestational days 7-19)	**Study No.:**	[redacted]00047
Species/Strain [Sex]:	Rabbit/ Hra:(NZW)SPF [female]	**Day of Mating:**	Day 0	**Location in CTD:**	［4.2.3.5-5］
Initial Age:	6 months	**Day of C-Section:**	Gestational day 29	**GLP Compliance:**	Yes
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral (Gavage)		
Special Features:		**Vehicle/Formulation:**	Reverse osmosis deionized water		

No Observed Adverse Effect Level:
F_0 Females: <230 mg/kg BID
F_1 Litters: NOEL = 460 mg/kg BID

Daily Dose (mg/kg BID)	0 (Control)	230	460	900
Dams/Does:				
No. Pregnant	20	17	20	18
No. Died or Sacrificed Moribund	0	2	3	11**
No. Aborted or with Total Resorption of Litter	0	1	2	8**
Clinical Observations				
- Pharmacological effect (soft or liquid feces)	1	4	6	18**
- Pharmacological effect (scant faeces)	9	11	13	18**
- Pharmacological effect (ungroomed coat)	1	3	2	16**
- Pharmacological effect (no feces in cage pan)	0	2	5	14**
- Pharmacological effect (light brown or green feces)	0	2	3	8**
- Pharmacological effect (mucoid feces)	0	2	5	14**
- Pharmacological effect (fecal staining)	0	0	0	11**
- Pharmacological effect (thin body condition)	0	0	3	7**
- Red substance in cage pan	0	3	0	6**
- Perivaginal swelling	0	0	0	4**
Necropsy Observations (Appeared normal)	19	18	18	12**
Body Weight Gain (kg[a])	0.11	-0.06	-0.01	-0.27**
Food Consumption (g/day[a])	129.5	96.9	107	51.7**
Mean No. Corpora Lutea	9.9	10.1	9.9	9.8
Mean No. Implantations	9.4	9.9	9.5	8.8
Mean % Preimplantation Loss	3.4	1.3	4.1	9.9*

- No noteworthy findings. + Mild ++ Moderate +++ Marked G = Gestation day
* - $p<0.05$ ** - $p<0.01$
[a] For dosing period. Group means are shown.

Daily Dose (mg/kg BID)		0 (Control)	230	460	900
Litters:	No. Litters Evaluated	20	15	17	7
	No. Live Fetuses	176	144	154	56
	Mean No. Resorptions	0.6	0.3	0.4	0.7
	No. of Litters with Dead Fetuses	0	0	0	1
	Mean % Postimplantation Loss	6.4	3.1	4.1	10.7
	Mean Fetal Body Weight (g)	40.70	39.14	40.04	31.47**
	Fetal Sex Ratios (% males)	47.2	48.5	47.2	62.3
	Fetal Anomalies:				
	Gross External	0	0	0	1
	Visceral Anomalies	3	1	3	3
	Skeletal Anomalies	17	14	8	10
	Total Affected Fetuses (Litters)	20 (13)	15 (8)	11 (6)	13 (5)

- No noteworthy findings.

* - $p<0.05$ ** - $p<0.01$

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

Report Title: Oral (Gavage) Developmental and Perinatal/Postnatal Reproduction Toxicity Study of FE 999169 in Rats, Including a Postnatal Behavioral/Functional Evaluation

Test Article: FE 999169

Similar to ICH S5 4.1.2 study design?	Yes	**Duration of Dosing:**	F_0 Females: Gestational day 7 to Lactation day 20	**Study No.:** [redacted]00049
Species/Strain [Sex]:	Rat/Crl:CD(SD) [female]	**Day of Mating:**	Day 0	**Location in CTD:** ［4.2.3.5-6］
Initial Age:	~10 weeks	**Method of Administration:**	Oral (Gavage)	**GLP Compliance:** Yes
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Vehicle/Formulation:**	Reverse Osmosis Deionized Water	
Special Features:	This study was designed according to ICH S5 4.1.2, but did not include an evaluation of Caesarean-delivered fetuses, because this evaluation was performed in a supplementary study.	**Litters Culled/Not Culled:**	Litters were not culled	
No Observed Adverse Effect Level:				
F_0 Females/Litter:	750 mg/kg BID			
F_1 Males:	2000 mg/kg BID			
F_1 Females:	2000 mg/kg BID			

Daily Dose (mg/kg BID)	0 (Control)	230	750	2000
F_0 Females:				
No. Pregnant	24	25	24	24
No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	1	1
No. Aborted or with Total Res. of Litter	0	0	0	0
Clinical Observations (gestation period)				
- Pharmacological effect (soft or liquid feces)	0	2	25**	25**
- Pharmacological effect (ungroomed coat)	0	0	19**	24**
- Pharmacological effect (mucoid feces)	0	0	2	15**
- Pharmacological effect (dehydration, moderate – mild)	0	0	5	12**
- Pharmacological effect (perianal area: red)	0	0	0	4**
Clinical Observations (lactation period)				
- Pharmacological effect (soft or liquid feces)	0	2	17**	23**
- Pharmacological effect (ungroomed coat)	0	3	10	23**
- Pharmacological effect (urine-stained abdominal fur)	0	0	1	12**
- Pharmacological effect (dehydration, mild)	0	0	5	10**
Necropsy Observations (appeared normal)	-	-	-	-
Gestation Body Weight (g, %[a])	391.4	-0.4	-6.6**	-6.0**
Lactation Body Weight (g, %[a])	317.2	1.3	-3.7*	1.1
Gestation Food Consumption (g, %[a])	23.2	-0.9	-9.5	-8.6
Lactation Food Consumption (g, %[a])	65.1	3.8	-7.1	-4.3
Mean Duration of Gestation (days)	22.6	22.5	22.5	22.7

-No noteworthy findings. + Mild ++ Moderate +++ Marked G = Gestation day L = Lactation day
* - $p<0.05$ ** - $p<0.01$
[a]At end of gestation or lactation. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).

Daily Dose (mg/kg BID)		0 (Control)	230	750	2000
F_1 Litters:	No. Litters Evaluated	24	25	24	23
(Preweaning)	Mean No. of Implantations	15.8	15.8	15.2	15.6
	Mean No. Pups/Litter	14.6	14.8	14.1	15.0
	Mean No. Live born Pups/Litter	14.5	14.8	13.9	14.9
	No. of Litters with Stillborn Pups	2	2	3	1
	Postnatal Survival to Day 4 (%)	98.8	98.6	97.9	95.6**
	Postnatal Survival from Day 4 to Weaning (%)	99.7	99.7	100.0	99.4
	No. of Total Litter Losses	0	0	0	0
	Change in Pup Body Weights[a] (g)	34.1	32.7	32.2	29.7
	Pup Sex Ratios (% males)	50	51.1	54.0	50.1
	Pup Clinical Signs				
	- Pharmacological effect (ungroomed coat)	0	0	0	22**
	Pup Necropsy Observations	-	-	-	-
F_1 Males:	No. Evaluated Postweaning	25	25	25	25
(Postweaning)	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	2[d]
	Clinical Observations				
	- Pharmacological effect (ungroomed coat)	0	0	0	11**
	Necropsy Observations	-	-	-	-
	Body Weight Change[b] (g)	459.6	477.9	477.3	460.6
	Food Consumption (g, %[c])	32.6	2.1	4.3	-3.4
	Preputial Separation (days)	44.4	44.0	44.5	45.1
	Learning and Memory	-	-	-	-
	Mean No. Days Prior to Mating	2.7	3.6	2.9	2.7
	No. of Males that Mated	25	23	24	23
	No. of Fertile Males	25	22	24	22

-No noteworthy findings. + Mild ++ Moderate +++ Marked
* - p<0.05 ** - p<0.01
[a] From birth to weaning.
[b] From weaning to mating.
c At end of postweaning period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
[d] Not considered treatment related.

Daily Dose (mg/kg BID)		0 (Control)	230	750	2000
F_1 Females:	No. Evaluated Postweaning	25	25	25	25
(Postweaning)	No. Died or Sacrificed Moribund	0	0	0	2[c]
	Clinical Observations				
	- Pharmacological effect (ungroomed coat)	0	0	0	12**
	Necropsy Observations	-	-	-	-
	Premating Body Weight Change[a] (g)	232.3	241.0	236.2	230.4
	Gestation Body Weight Change (g)	186.7	181.4	177.1	181.5
	Premating Food Consumption (g, %[b])	21.3	1.4	1.9	5.6
	Gestation Food Consumption (g, %[b])	29.6	-4.1	-4.7	-0.7
	Mean Age of Vaginal Patency (days)	31.8	33.2*	32.6	32.6
	Learning and Memory	-	-	-	-
	Mean No. Days Prior to Mating	2.7	4.6	2.9	2.8
	No. of Females that mated	25	24	24	24
	No. of Pregnant Females	25	22	24	22
	Mean No. Corpora Lutea	17.0	16.3	16.2	16.5
	Mean No. Implantations	16.4	15.6	15.2	15.2
	Mean % Preimplantation Loss	3.0	3.7	6.5	9.0
F_2 Litters:	Mean No. Live Conceptuses/Litter	16.0	15.0	14.4	14.6
	Mean No. Resorptions	0.4	0.5	0.8	0.6
	No. of Litter with Dead Conceptuses	0	1	0	0
	No. Dead Conceptuses	0	1	0	0
	Mean % Postimplantation Loss	2.4	3.8	5.4	3.5
	Foetal Body Weights (g)	5.31	5.40	5.36	5.43
	Foetal Sex Ratios (% males)	51.4	51.3	51.0	47.1
	Fetal Anomalies	1	0	1	1

-No noteworthy findings. + Mild ++ Moderate +++ Marked
* - $p<0.05$ ** - $p<0.01$
[a] From weaning to mating.
[b] At end of premating or gestation period. For controls, group means are shown. For treated groups, percent differences from controls are shown. Statistical significance is based on actual data (not on the percent differences).
[c] Not considered treatment related.

15　新生児を用いた試験

該当試験なし。

16　局所刺激性試験

該当試験なし。適用部位である消化器系臓器の病理組織学的変化を 7.4 反復投与毒性試験：重要な試験（ラット；ピコスルファートナトリウム；1、5 及び 14 日間反復経口投与）に記載 [[redacted]00042 試験]。

17　その他の毒性試験

該当試験なし。