目　次

2.4　非臨床試験の概括評価 3
2.4.1　非臨床試験計画概略 3
2.4.2　薬理試験 6
2.4.3　薬物動態試験 8
2.4.4　毒性試験 10
2.4.5　総括及び結論 15

略号一覧

略号	内容
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
CHO	チャイニーズハムスターの卵巣
Da	ダルトン
DNA	デオキシリボ核酸
EU	欧州連合
F344	—（Fischer 344）
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
LD_{50}	半数致死量
NMRI	—（Naval Medical Research Institute）
PEG	ポリエチレングリコール
P-gp	P 糖たん白質
SD	—（Sprague Dawley）
TK	トキシコキネティクス

2.4 非臨床試験の概括評価

2.4.1 非臨床試験計画概略

AJG555 の承認申請区分は新医療用配合剤である。「医薬品の承認申請について」（平成 26 年 11 月 21 日付 薬食発 1121 第 2 号）別表 2－（1）に基づき、新医療用配合剤の申請時に必要とされる非臨床資料と充足していると考える理由について、表 2.4-1 にまとめた。

表 2.4-1 新医療用配合剤の申請時に必要とされる非臨床資料と充足していると考える理由

試験の種類	試験	資料の要否	充足していると考える理由
薬理作用に関する資料	効力を裏付ける試験	○	高分子量の PEG は、糞便重量の増加や腸管内容物輸送時間の短縮を示す公表文献があるため、新たな試験は不要と判断した。
	副次的薬理	△	高分子量の PEG は、物理化学的特性として、浸透圧による結腸内への水の移動を増加させることが報告されているため、新たな試験は不要と判断した。
	安全性薬理	△	AJG555 の利尿及び塩類排泄に及ぼす影響に関する試験を実施した。中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響に関しては、雌雄ラットの 90 日間経口投与毒性試験で中枢神経系及び呼吸系に対する症状が観察されず、雌雄イヌの 90 日間経口投与毒性試験でも中枢神経系及び呼吸系に対する症状並びに心電図及び血圧に対する影響は観察されなかったことから、AJG555 は中枢神経系、呼吸系及び心血管系に対して危惧すべき作用を発現する可能性は低いと判断した。
	その他の薬理	△	高分子量の PEG は物理化学的特性により作用を示すことから、他の薬物と相互作用を示す可能性が低いと予想されたため、新たな試験は不要と判断した。
吸収、分布、代謝、排泄に関する資料	吸収・排泄	○	高分子の PEG は経口投与してもほとんど吸収されないと考えられることから、AJG555 の経口投与後のトキシコキネティクス（反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験）で吸収される可能性のある低分子量 PEG オリゴマーを測定した。その他、動物・ヒトにおける PEG の吸収・排泄に関する公表論文を用いて考察することで充足すると判断した。
	分布	○	AJG555 は経口投与してもほとんど吸収されないこと及び動物における高分子 PEG の分布についての公表論文を用いて考察することで、新たな検討は不要と判断した。
	代謝	○	AJG555 は経口投与してもほとんど吸収されないこと及び動物・ヒトにおける PEG の代謝についての公表論文を用いて考察することで、新たな検討は不要と判断した。
	生物学的同等性	×	－
	その他の薬物動態	△	AJG555 は経口投与してもほとんど吸収されないことから、特別な患者集団（肝疾患患者及び腎疾患患者）においても薬物動態的な問題が生じる可能性は低いと考え、その他の薬物動態試験は不要と判断した。
急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、催奇形性その他の毒性に関する資料	単回投与毒性	○	AJG555 の構成成分については単回投与した場合の毒性プロファイルが確立しているため、新たな試験は不要と判断した。
	反復投与毒性	○	試験を実施した。
	遺伝毒性	×	－（試験を実施した。）
	がん原性	×	－
	生殖発生毒性	×	－（試験を実施した。）
	局所刺激性	△	AJG555 は経口剤であり、反復投与試験の中で胃消化管粘膜に対する影響を評価しているため、新たな試験は不要と判断した。
	その他の毒性	×	－

○：添付が必要、×：添付が不要、△：個々の医薬品により判断、－：特記事項なし

2.4.1.1 薬理試験概略

AJG555 の効力を裏付ける試験は実施しなかった。AJG555 は主にポリエチレングリコール（PEG）の物理化学的性質による水分貯留の結果、水の結腸への浸透圧流を増加させ、糞容積を増大させることにより薬理作用を示す。AJG555 の主要有効成分であるマクロゴール 4000 の薬理作用については公表論文を用いて評価した。また、腸内の電解質バランスを維持し、糞中水分の浸透圧を適切なレベルに保持するため、AJG555 には塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウムが添加されている。

AJG555 の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響に関する独立した安全性薬理試験は実施しなかった。AJG555 の中枢神経系、呼吸系及び心血管系に及ぼす影響については、ラット及びイヌを用いた 90 日間経口投与毒性試験の結果をもとに考察した。その他、ラットを用いた利尿及び塩類排泄に及ぼす影響に関する試験を実施した。試験は、医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準（GLP）を遵守して実施した。

2.4.1.2 薬物動態試験概略

AJG555 の一般的な薬物動態試験は実施しなかった。高分子量の PEG は経口投与してもほとんど吸収されないと考えられることから、血漿又は尿中の低分子量 PEG 600 のオリゴマー（ポリマー数 n=11：502.4 Da、13：634.5 Da、16：722.5 Da 及び 18：810.6 Da：以降オリゴマーに続く数字はポリマー数を示す）の測定をトキシコキネティクス（TK）において実施し、吸収を評価したが、AJG555 の主要有効成分であるマクロゴール 4000 の評価ではないことから、TK については参考値として記載した。その他、PEG の吸収・分布・代謝・排泄・薬物相互作用については公表論文を用いて考察した。

2.4.1.3 毒性試験概略

実施した AJG555 の毒性試験の概略を表 2.4-2 に示した。

表 2.4-2 毒性試験一覧表

試験項目及び期間	動物種等	投与経路
反復投与毒性試験		
7 日間	ラット	経口
90 日間	ラット	経口
3 日間	イヌ	経口
90 日間	イヌ	経口
遺伝毒性試験		
復帰突然変異	ネズミチフス菌、大腸菌	*In vitro*
マウスリンフォーマ TK	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	*In vitro*
In vivo 骨髄小核	マウス	経口
生殖発生毒性試験		
受胎能及び着床までの初期胚発生	ラット	経口
胚・胎児発生	ラット	経口
胚・胎児発生（用量設定試験）	ウサギ	経口
胚・胎児発生	ウサギ	経口
出生前・後発生及び母体機能	ラット	経口

AJG555 の反復投与毒性試験として、ラット及びイヌを用いた最長 90 日間の試験を実施した。また、AJG555 の遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験を実施した。TK はラット及びイヌの反復投

与毒性試験、ラット及びウサギの生殖発生毒性試験で検討した。投与経路は予定臨床投与経路である経口投与とした。重要な毒性試験は適用可能な日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）ガイドラインに準拠して実施した。すべての毒性試験は GLP を遵守して実施した。なお、AJG555 の単回投与毒性試験、がん原性試験、局所刺激性試験及びその他の毒性試験は実施しなかった。
AJG555 の各成分の安全性情報についても、主要有効成分である高分子量の PEG を中心に公表論文を用いて考察した。

2.4.2 薬理試験

2.4.2.1 効力を裏付ける試験

AJG555 の効力を裏付ける試験は実施しなかった。AJG555 の期待される臨床的効果は糞容積の増大である。高分子量の PEG は、浸透圧により結腸内への水の移動を増加させる。AJG555 の主要有効成分であるマクロゴール 4000 は水分を貯留することにより薬理作用を示す。高分子量の PEG を経口投与することにより腸内での浸透圧負荷が増加し、糞中水分量及び糞量が増加する。また、電解質バランスを維持し、糞中水分の浸透圧を適切なレベルに維持するために、AJG555 には電解質が添加されている。

同じ薬効成分（マクロゴール 4000）を含有するモビプレップ製剤では、腸管内水分量の増加及び腸管内容物の減少作用を有することが確認されている。一夜絶食させた正常雄 SD ラットにモビプレップ製剤を 10 分間隔で経口投与（マクロゴール 4000 として 2000 mg/kg に相当）し、水様便を排泄した時点で投与を終了、180 分経過後に腸管内容物を採取して、腸管内容物の乾燥重量及び腸管内水分重量を測定した結果、モビプレップ製剤投与群では腸管内水分量が増加すると共に、腸管内容物の乾燥重量が減少した。

また、類似薬効成分（PEG 4000）を含有する Colofort 製剤では、腸管内容物輸送時間が短くなることが確認されている。Wistar Unilever 雄ラットに PEG 4000 を 14 日間飲水投与（5600±600 mg/kg/day に相当）し、投与開始前及び投与 14 日目に飲水投与したカルミン色素により着色された糞が最初に認められるまでの時間（腸管内容物輸送時間）を投与開始前と投与 14 日目とで比較した結果、PEG 4000 の反復投与により腸管内容物輸送時間が 20%短縮した。

以上のことから、マクロゴール 4000 を含有する AJG555 においても排便促進作用が期待されると考えられた。

2.4.2.2 副次的薬理試験

AJG555 の副次的薬理試験は実施しなかった。

2.4.2.3 安全性薬理試験

AJG555

AJG555 の中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響に関する独立した安全性薬理試験は実施しなかった。なお、雌雄ラットの 90 日間経口投与毒性試験では 60000／50000 mg/kg/day（投与 22 日から 50000 mg/kg/day に減量）の投与で中枢神経系及び呼吸系に対する影響は観察されず、雌雄イヌの 90 日間経口投与毒性試験でも 60000／50000 mg/kg/day（投与 29 日から 50000 mg/kg/day に減量）の投与で中枢神経系及び呼吸系に対する影響並びに心電図及び血圧に対する影響は観察されなかった。このことから、AJG555 は中枢神経系、呼吸系及び心血管系に対して危惧すべき作用を発現する可能性は低いと考えられた。その他、AJG555 のラットを用いた利尿及び塩類排泄に及ぼす影響に関する試験では、1500 mg/kg 以上で尿量の減少及び尿中電解質排泄量の増加が認められ、無影響量は 500 mg/kg と考えられた。

ポリエチレングリコール（PEG）

米国化粧品成分審査専門委員会により、PEG 類の薬理作用に関するさまざまな公表論文がレビューされている。ウサギに PEG 4000（10%以上の濃度）を静脈内投与すると、赤血球を円鋸歯状に変化させ、凝集させた。また、肺の出血により死亡した。なお、PEG 6000（5%濃度）を投与した際には同様の反応はみられなかった。NMRI マウスに PEG 400 を経口投与して、回転棒検査を実施したところ、早期に回転棒から落下する最低用量は 600 mg/kg であった。マウスに PEG 400（3420 及び 6840 mg/kg）又は PEG 4000（3010 及び 6030 mg/kg）を腹腔内投与すると、ペンテトラゾール及びストリキニーネ誘発痙攣モデルにおいて抗痙攣作用が認められた。なお、経口投与した場合には抗痙攣作用はなかった。サルにおいても PEG 400（60%濃度）を静脈内投与すると、抗痙攣作用が認められた。イヌに PEG 4000（4000～12000 mg/kg）を静脈内投与した結果、抗コリンエステラーゼ作用、抗痙攣作用、副交感神経遮断作用、交感神経作動作用は認められなかった。ラットに PEG 300 又は PEG 400 を非経口的に投与した際に、心血管系に対する明らかな影響はなかった。

電解質

AJG555 に添加される電解質（塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウム）の 1 日最大使用量について、塩化ナトリウムは通常の食事と同様の摂取レベル、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウムについては医薬品添加剤の使用前例の範囲内であり、ヒトで何らかの薬理学的作用を引き起こす可能性はないと考えられた。

2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験

AJG555 の薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.4.3 薬物動態試験

2.4.3.1 吸収及び排泄

ラット及びイヌの反復投与毒性試験並びにラット及びウサギの生殖発生毒性試験で、経口投与後に AJG555 に含まれると考えられる PEG 600 のオリゴマーを測定した結果、当該オリゴマーは検出されないか、数時点で低い濃度で検出されたのみであった。このことから、AJG555 を経口投与しても低分子量範囲のものも含めて PEG はほとんど吸収されないことが確認された。

PEG に関する公表論文では、吸収は分子量に依存し、分子量の増大と共に吸収が減少することが確認されている。PEG 3350 と電解質をヒトに経口投与した後の PEG 3350 の尿中レベルを測定した試験において、健康被験者の吸収量（約 0.06%）と炎症性腸疾患患者の吸収量（約 0.09%）に相違はなかった。また、PEG 3350 と電解質を消化管洗浄に用いたときの血漿及び尿中 PEG 3350 レベルを測定した結果、血漿中には検出されず、尿中に投与後 12 時間で投与量の約 0.04%が排泄された。一般に経口投与されて吸収されなければ尿中には排泄されないことから、AJG555 に含まれるマクロゴール 4000 の消化管からの吸収は無視できると考えられた。

その他、AJG555 に含まれている電解質（塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウム）の消化管からの吸収は良好で、主に尿中に排泄される。

したがって、AJG555 を経口投与しても PEG はほとんど吸収されず、PEG 以外の吸収された物質もそのまま排泄されるものと考えられた。

2.4.3.2 分布

^{125}I 標識した分子量 6000 から 190000 の PEG をマウスに静脈内投与した際の分布を検討した。PEG は分子量にかかわらず、主に筋肉、皮膚、骨及び肝臓などの臓器・組織に分布した。静脈内投与後、低分子量の PEG は血管外組織に速やかに分布し、速やかに消失した。高分子量の PEG は血管外組織への移動は緩やかであった。

マウスに ^{14}C-PEG 4000 を経口投与したときの分布を検討した結果、血液、肝臓、腸間膜リンパ節及び腎臓にわずかに放射能が検出された（投与量の 0.1%未満）。

2.4.3.3 代謝

ラット及びモルモットの肝灌流モデルを用いた検討で、PEG 200、PEG 400 及び PEG 1000 は硫酸化により代謝されるが、PEG 6000 は代謝されなかった。硫酸化された PEG 200 の一部は胆汁中に排泄された。

^{14}C-PEG 4000 をウサギ結腸内に投与したときの尿中の PEG をクロマトグラフィーで分析した結果、PEG 4000 は吸収後に代謝されず、また腸内細菌で分解されないことが確認された。臨床において PEG 400 を 1000、5000 及び 15000 mg の用量で経口投与したとき、排泄物中に回収された量は投与量に比例し、吸収後の PEG 400 は著しい代謝を受けないことが示唆された。また、*in vitro* 試験で、PEG 400 は腸内細菌により分解されないことが示唆された。

また、PEG 類の代謝により、エチレングリコール及びジエチレングリコールが *in vivo* で毒性を示す量で生産されることはないと推定された。

2.4.3.4　薬物動態学的薬物相互作用

ラット空腸組織を用いた実験では、P 糖たん白質（P-gp）の基質であるジゴキシンの基底膜側から頂端膜側への輸送は、1%（10 mg/mL）の PEG 400 添加により有意に低下した。ローダミン 123 の排出側への輸送は、5%（50 mg/mL）の PEG 400、PEG 2000 及び PEG 20000 の添加によりそれぞれ低下した。また、Caco-2 及び P-gp 発現メイディン・ダービーイヌ腎臓（MDCK）細胞を用いた実験では、P-gp の基質であるパクリタキセル及びドキソルビシンの取り込み方向への輸送は、20%（200 mg/mL）の PEG 300 添加により上昇した。さらに、ラット小腸の *in situ* ループ法によるキニジンの血漿中濃度は 0.1%（1 mg/mL）の PEG 20000 添加により有意に上昇した。このように様々な分子量の PEG は高濃度で P-gp を阻害することが示唆された。

吸収及び排泄の項で示したように、消化管から吸収される高分子の PEG はわずかである。また、AJG555 を 60000／50000 mg/kg/day の用量でラット及びイヌに経口投与したときの低分子 PEG の血漿中濃度は、定量下限（0.5 μg/mL）を少し超える程度であった。AJG555 を経口投与後の血漿中 PEG は極めて低濃度であることから、脳、肝臓、腎臓などで発現している P-gp を阻害して他剤の血漿中濃度に影響を与える可能性は低いと考えられた。

一方、AJG555 を経口投与したとき、PEG が高濃度のまま小腸下部まで到達して、P-gp を阻害する可能性が考えられた。P-gp の基質となる薬剤と併用した際に及ぼす影響については不明だが、PEG 製品は臨床において多くの使用経験があり、AJG555 は海外で P-gp 阻害に伴う薬物間相互作用に関する注意喚起はされておらず、さらに臨床における P-gp との薬物相互作用について報告されていないことから、消化管においても PEG が P-gp を阻害して他剤の血漿中濃度に影響を与える可能性は低いと考えられた。

2.4.4 毒性試験

2.4.4.1 単回投与毒性試験

AJG555 の単回投与毒性試験は実施しなかった。

2.4.4.2 反復投与毒性試験

AJG555 のラットの 90 日間経口投与毒性試験において、60000／50000 mg/kg/day 群（投与 22 日から 50000 mg/kg/day に減量）は致死量域と考えられた。死亡動物では消化管の拡張、脾臓の小型化及び胸腺の小型化又は退色が認められた。死因は過剰な薬理作用によるストレスと考えられた。10000 及び 40000 mg/kg/day 群では死亡動物はなかった。40000 mg/kg/day 以上の群では軟便、粥状便又は水様便、摂水量の増加、腹部膨満、自発運動減少及び床敷の濡れが認められた。また、体重増加量（雄）及び摂餌量の減少、血液学的検査値の変化（ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、好中球及び単球の増加並びに白血球数及びリンパ球の減少）、血液化学的検査値の変化（ビリルビン、クレアチニン、グルコース、総たん白、尿素、カルシウム、塩素、ナトリウム、アラニンアミノトランスフェラーゼ［ALT］及びアスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ［AST］の増加並びにカリウムの減少）及び尿検査値の変化（尿量の増加、尿比重及び pH の上昇並びに色調の変化）が認められた。解剖検査では、盲腸の拡張及び消化管の拡張が認められた。その他、60000／50000 mg/kg/day 群では立毛が認められた。これらの変化は、AJG555 の浸透圧剤としての薬理作用及び過剰な薬理作用によるストレスに関連していると考えられた。臓器重量では、40000 mg/kg/day 以上の群で副腎及び腎臓重量の増加並びに脾臓及び胸腺重量の減少が認められた。これらの変化はほとんど吸収されない浸透圧剤が腸管内に存在する際の反応であり、AJG555 の薬理作用と考えられた。10000 mg/kg/day 群でも薬理作用に伴う変化が確認されたが、軟便又は粥状便、尿量の増加、盲腸の拡張のみであった。病理組織学的検査及び眼科学的検査では、AJG555 投与に関連した変化はなかった。4 週間の休薬により、観察された変化はすべて消失した。AJG555 に含有される高分子量の PEG（PEG 3350）はほとんど吸収されないため、TK では血漿試料中の低分子量のオリゴマー（n=11、13、16 及び 18）を吸収の指標として測定した結果、オリゴマーが検出されたが、微量かつ少数の試料に限られていた。以上の結果から、AJG555 をラットに 90 日間経口投与した際の無毒性量は 10000 mg/kg/day と考えられた。

AJG555 のイヌの 90 日間経口投与毒性試験において、60000／50000 mg/kg/day 群（投与 29 日から 50000 mg/kg/day に減量）は致死量域と考えられた。死亡及び瀕死屠殺動物では、胃粘膜の出血、消化管内の出血性内容物、脾臓の変色並びに肺の大型化、硬化及び変色が認められた。死因は AJG555 の過剰な薬理作用による頻回の嘔吐及び異物の誤嚥による化膿性肺炎と考えられた。10000 及び 40000 mg/kg/day 群では死亡動物はなかった。40000 mg/kg/day 以上の群で下痢、嘔吐及び流涎が認められた。また、体重増加量の減少及び血液化学的検査値の変化（グロブリン、α2 グロブリン、β グロブリン、γ グロブリン及び ALT の増加並びにアルブミン、α1 グロブリン、塩素、ナトリウム、クレアチニン及びアルブミン/グロブリン比の減少）が認められた。これらの変化は浸透圧剤である AJG555 の過剰な薬理作用による過度のストレスに関連したものと考えられた。60000／50000 mg/kg/day 群の雄では、摂餌量の減少及び血液学的検査値の変化（ヘマトクリット及びヘモグロビンの減少）が認められた。10000 mg/kg/day 群でも薬理作用に関連する変化が観察

されたが、下痢のみであった。摂水量、眼科学的検査所見、心電図検査所見、血圧、尿検査所見、解剖検査所見、臓器重量及び病理組織学的検査に AJG555 投与に関連した変化はなかった。4 週間の休薬により、観察された変化はすべて消失した。TK では、血漿試料中の低分子量のオリゴマー（n=11、13、16 及び 18）を吸収の指標として測定した結果、オリゴマーが検出されたが、微量かつ少数の試料に限られていた。以上の結果から、AJG555 をイヌに 90 日間経口投与した際の無毒性量は 10000 mg/kg/day と考えられた。

2.4.4.3　遺伝毒性試験

AJG555 の細菌を用いる復帰突然変異試験、マウスリンフォーマ TK 試験及び *in vivo* マウス骨髄小核試験のいずれも陰性であり、遺伝毒性は認められなかった。

2.4.4.4　がん原性試験

AJG555 のがん原性試験は実施していない。

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

AJG555 のラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験では、親動物において 10000 mg/kg/day 以上の群で浸透圧剤である AJG555 の過剰な薬理作用に関連した変化が観察され、親動物の一般毒性に関する無影響量は 10000 mg/kg/day 未満と考えられた。雌雄の受胎率又は生殖能パラメータに AJG555 投与に関連した変化は認められず、受胎能、生殖能及び初期胚発生に対する無毒性量は 40000 mg/kg/day と考えられた。

AJG555 のラットの胚・胎児発生に関する試験では、母動物において、20000 mg/kg/day 以上の群で浸透圧剤である AJG555 の過剰な薬理作用に関連した変化が観察されたが、平均黄体数、平均着床数、平均着床前死亡率及び解剖検査所見に AJG555 投与に関連した変化はなかった。母動物に対する無影響量は 10000 mg/kg/day と考えられた。胎児では、20000 mg/kg/day 以上の群で、骨格変異（波状肋骨、肋骨短縮）の頻度の増加が認められた。また、母動物に明らかな毒性が認められた 40000 mg/kg/day 群では、生存胎児数、胎児体重、胎盤重量の減少及び吸収胚数の増加が認められ、骨化遅延（舌骨、胸骨、胸椎、腰椎、仙椎及び尾椎の椎体及び椎弓、恥骨、坐骨、第 5 中手骨並びに第 5 中足骨の未骨化又は不完全骨化の胎児）の頻度が増加した。骨化遅延は胎児の体重の減少と対応していた。母動物の栄養状態の悪化が摂餌量及び体重の減少として示されており、これらの変化に関連している可能性が考えられた。性比並びに外表異常、内臓異常、骨格異常、外表変異及び内臓変異の頻度に AJG555 投与に関連した変化はなかった。胎児に対する無影響量は 10000 mg/kg/day と考えられた。TK では、血漿試料中の低分子量のオリゴマー（n=11、13、16 及び 18）を吸収の指標として測定した結果、オリゴマーが検出されたが、微量かつ少数の試料に限られていた。AJG555 は検討したいずれの用量においても催奇形性を示さなかった。胎児に認められた変化はすべて、浸透圧剤である AJG555 の母動物に対する薬理作用及び栄養摂取障害に関連したものと考えられた。

AJG555 のウサギの胚・胎児発生に関する試験では、母動物において、600 mg/kg/day 以上の群で流産が認められた。また、600 mg/kg/day 以上の群で体重の減少傾向、摂餌量の減少及び摂水量の増加が認められた。2000 mg/kg/day 以上の群では軟便又は下痢の発生頻度の増加が認められた。6000 mg/kg/day 群では体重の減少が認められた。母動物に対する無影響量は 600 mg/kg/day 未満と

考えられた。胎児では、6000 mg/kg/day 群において、合算した骨格変異の頻度の増加がみられた。その他、600 mg/kg/day 以上の群で胎児体重及び胎盤重量の減少が認められた。2000 mg/kg/day 以上の群で総吸収胚数の増加が認められ、関連して生存胎児数が減少したが、一腹当たりでみた場合には平均吸収胚数に有意な変化はみられなかった。ウサギでは食餌制限するだけで流産、胚・胎児死亡などを起こすことが知られている。AJG555 投与により、母動物に対する影響、すなわち、摂餌量の減少及び軟便や下痢といった胃腸障害により、栄養摂取制限が引きおこされ、胎児に影響を及ぼしたと考えられる。ウサギの胎児に認められた変化は AJG555 の曝露による直接的な作用ではなく、母動物における過剰な薬理作用の結果である可能性が高いと考えられた。以上より、胎児の無毒性量は 2000 mg/kg/day と考えられた。TK では、血漿試料中の低分子量のオリゴマー（n=11、13、16 及び 18）を吸収の指標として測定した結果、いずれのオリゴマーについても検出可能なレベルとなった試料はほとんど認められなかった。AJG555 は検討したいずれの用量においても催奇形性を示さなかった。胎児で認められた変化はすべて、浸透圧剤である AJG555 の母動物に対する薬理作用及び栄養摂取障害に関連したものと考えられた。

AJG555 のラットの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では、F_0 世代において、20000 mg/kg/day 以上の群で妊娠期間及び授乳期間中に軟便、下痢及び粥状便が認められ、立毛が一部の例で、自発運動減少が 30000 mg/kg/day 群の 1 例で認められた。また、摂餌量の減少が認められた。30000 mg/kg/day 群では出生児の出生 4 日後生存率の軽度な減少が認められた。F_0 世代に対する無毒性量は 10000 mg/kg/day と考えられた。F_1 世代では、30000 mg/kg/day 群の雄で体重増加量の減少及び性成熟のわずかな遅延（陰茎の包皮分離までの日数の増加）が認められた。F_1 世代の出生児の性成熟までの身体発育分化及び F_1 親動物に対する無毒性量は 20000 mg/kg/day と考えられた。F_2 世代では、いずれの群においても体重、外表検査所見及び解剖検査所見に影響は認められず、F_2 世代の出生児に対する無影響量は 30000 mg/kg/day と考えられた。

2.4.4.6　その他の毒性試験

2.4.4.6.1　モビプレップ製剤の反復投与毒性

AJG555 と同じ有効成分を含有しているモビプレップ製剤のイヌの 4 週間反復試験で認められた変化は、モビプレップ製剤の腸管洗浄効果、高張性又は成分に起因する変化であり、毒性学的意義はないと判断されている。

2.4.4.6.2　ポリエチレングリコール（PEG）の毒性

高分子量の PEG の経口投与による単回投与毒性試験に関して、ラット及びウサギに投与した際の忍容性は良好であり、PEG 4000 を経口投与した際の LD_{50} 値はラットで 59000 mg/kg、ウサギで 76000 mg/kg であった。

高分子量の PEG の経口投与による反復投与毒性試験に関して、PEG 3350 をラットに 90 日間経口投与した際の無影響量は 6000 mg/kg/day と考えられた。PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1000、PEG 1500、PEG 1540、PEG 4000 及び PEG 6000 をラットに 90 日間混餌投与（餌中の濃度は 2%、4%、8%、16%及び 24%）した結果、死亡動物はなく、明らかな毒性徴候は認められなかった。PEG 1540 及び PEG 4000 をイヌに 1 年間混餌投与（餌中の濃度は 2%）した結果、死亡動物はなく、投与に関連した変化はなかった。

高分子量の PEG の遺伝毒性試験に関して、PEG 6000 のマウスリンフォーマ TK 試験において、遺伝子突然変異頻度の割合は、細胞毒性を示す最高用量のみでわずかな増加を示した。PEG 4000 のマウス脾臓細胞を用いる不定期 DNA 合成（UDS）試験では DNA 合成に影響を示さなかった。PEG 1000 の細菌を用いる復帰突然変異試験、チャイニーズハムスターの卵巣（CHO）細胞を用いる突然変異試験及び姉妹染色分体交換試験では遺伝子突然変異又は染色体異常誘発性は認められなかった。Polyox N-10（100 kDa の PEG）の細菌を用いる復帰突然変異試験、CHO 細胞を用いる染色体異常試験及びマウス骨髄細胞を用いる小核試験の結果はいずれも陰性であった。

高分子量の PEG の経口投与によるがん原性試験に関して、PEG 4000 を Wistar 系ラットに 2 年間混餌投与（餌中の濃度は 0%、0.5%、1%、2%、4%及び 8%）した結果、8%群で体重増加量の軽度な減少が認められたが、がん原性はみられなかった。PEG 4000 を Wistar CF ラットに 2 年間混餌投与（餌中の濃度は 0%、0.5%、1%、2%、4%及び 8%）した結果、4%以上の群で摂餌量の増加、8%群で体重増加量の減少が認められたが、生存率、血液学的検査所見、肝臓及び腎臓重量、病理組織学的検査所見並びに腫瘍性病変の発生頻度に影響はなかった。体重及び摂餌量の変化は非栄養成分である PEG 4000 の餌中の量に関連すると考えられた。Polyox N-10 を F344 ラットに 104 週間混餌投与（餌中の濃度は最大 2%）した結果、生存率、臓器・組織の毒性所見又は腫瘍性病変の発生頻度に影響はなかった。また、ファーマコキネティクス評価の結果、Polyox N-10 の胃消化管からの吸収はほとんどないことが示された。

高分子量の PEG の経口投与による生殖発生毒性試験に関して、PEG 1540 をラットに混餌投与（餌中の濃度は 4%）し、その後 2 世代にわたり投与を継続した結果、検討した項目（同腹児数、生存出生児数、死産児数、離乳児数、離乳時出生児体重）に投与に関連した変化はなく、3 世代試験で受胎能又は生殖能パラメータに影響はなかった。PEG 4000 をラットに 2 年間経口投与（最大 62 mg/kg/day）した試験の中で、交配させたラットの F_1 及び F_2 世代に変化は認められなかった。Polyox N-10 をラットに混餌投与（餌中の濃度は 2%）した結果、受胎能、精子の形態又は初期胚発生に影響はなかった。

2.4.4.6.3　電解質の毒性

AJG555 に添加される各電解質の毒性情報について以下にまとめた。また、AJG555 に添加される電解質の 1 日最大使用量について、塩化ナトリウムは通常の食事と同様の摂取レベル、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウムについては医薬品添加剤の使用前例の範囲内であり、使用量の観点からも毒性は示さないと考えられた。

(1)　塩化ナトリウム

ラットに単回経口投与した際の LD_{50} 値は 3000 mg/kg 以上であった。雄ラットに 1 週間に 5 日、最長 100 日間経口投与（投与用量は 2570～6140 mg/kg）した試験では、100 日間の投与で半数の動物が死亡する投与量は 2690 mg/kg と推定され、低体温性悪液質に関連した肝臓、腎臓、血管系及び中枢神経系の毒性所見が認められた。その他、投与初期に摂水量の増加、体温上昇、たん白尿及びアルカリ尿が認められ、終末解剖例では胃腸管粘膜の肥大及び臓器重量の減少が認められた。雄ラットに 2 年間混餌投与（餌中の濃度は 4%）した試験では、生存率及び腫瘍性変化の発生頻度に影響はなかったが、慢性胃炎及び潰瘍の発生頻度の増加が認められた。

(2) 炭酸水素ナトリウム

ラットに単回経口投与した際の LD_{50} 値は 4000 mg/kg 以上であった。適切な条件で実施された炭酸水素ナトリウムの反復投与毒性試験成績はなかった。細菌を用いる復帰突然変異試験、細菌を用いる DNA 修復試験及びチャイニーズハムスター線維芽細胞株を用いた染色体異常試験において遺伝毒性は認められなかった。雄ラットに 104 週間混餌投与（餌中の濃度は 0.64%）した試験では、生存率及び腫瘍性病変の発生頻度に影響はなかった。マウス、ラット及びウサギを用いた生殖試験（投与用量はそれぞれ 5.8～580 mg/kg、3.4～340 mg/kg 及び 3.3～330 mg/kg）では、胎児の発生に影響はなかった。

(3) 塩化カリウム

マウス及びラットに単回経口投与した際の LD_{50} 値はそれぞれ 380 mg/kg 及び 2600 mg/kg 以上であった。適切な条件で実施された塩化カリウムの反復投与毒性試験成績はなかった。細菌を用いる復帰突然変異試験において遺伝毒性は認められなかった。L51784 細胞を用いたマウスリンフォーマ TK 試験及び CHO 細胞を用いた染色体異常試験では、高用量作用（陽性反応）が認められたが、薬物が浸透圧バランスを破綻させた結果、染色体の安定性に影響した可能性が高いと考えられている。雄ラットに 104 週間混餌投与（餌中の濃度は 0.25%、1%及び 4%）した試験では、生存率及び腫瘍性病変の発生頻度に影響はなかったが、慢性胃炎及び潰瘍の発生頻度の増加が認められた。マウス及びラットを用いた生殖試験（投与用量はそれぞれ 2.35～235 mg/kg 及び 3.1～310 mg/kg）では、胎児の発生に影響はなかった。

2.4.5 総括及び結論

PEG は海外で広く処方されている瀉下薬の一つであり、長期投与した際に成人及び小児において安全かつ有効な成分であると考えられている。AJG555 はマクロゴール 4000 を主要有効成分とした製剤であり、浸透圧剤としての薬理作用を示す。期待される臨床的効果は糞容積の増大であり、マクロゴール 4000 の物理化学的性質による腸管内への水分貯留の結果、糞中水分量及び糞量が増加する。また、腸内の電解質バランスを維持し、糞中水分の浸透圧を適切なレベルに保持するため、AJG555 には塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウムが添加されている。

AJG555 の効力は報告されている PEG の物理化学的性質により説明が可能なため、AJG555 の効力を裏付ける試験は実施しなかったが、マクロゴール 4000 あるいは PEG 4000 を含有する既承認製剤（モビプレップ及び Colofort）において、腸管内水分量の増加作用、腸管内容物の減少作用及び腸管内容物輸送時間の短縮作用が確認されており、マクロゴール 4000 を含有する AJG555 においても排便促進作用が期待されると考えられた。

AJG555 に微量に含まれると推定される低分子量の PEG（PEG 600 のオリゴマー）の測定において、当該オリゴマーは検出されないか、数時点で低い濃度で検出されたのみであったことから、AJG555 を経口投与しても低分子量範囲のものも含めて PEG はほとんど吸収されないことが確認された。PEG に関する公表論文から、吸収は分子量に依存し、分子量の増大と共に吸収が減少すること、高分子量の PEG は動物及びヒトでほとんど吸収されない高分子量化合物であることが確認された。全身循環に入った PEG は代謝されずに主に尿中に排泄されると考えられる。製剤に含まれる塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウムの消化管からの吸収は良好で、主に尿中に排泄される。

したがって、AJG555 を経口投与しても PEG はほとんど吸収されず、PEG 以外の吸収された物質もそのまま排泄されるものと考えられた。

マウスに ^{14}C-PEG 4000 を経口投与したとき、血液、肝臓、腸間膜リンパ節及び腎臓に投与量の 0.1%未満のわずかな放射能が検出された。

ラット及びモルモットの肝灌流モデルを用いた検討で、PEG 200、PEG 400 及び PEG 1000 は硫酸化により代謝されるが、PEG 6000 は代謝されなかった。ウサギを用いた検討で、PEG 4000 は吸収後に代謝されず、腸内細菌で分解されないことが確認された。臨床において PEG 400 は吸収後に著しい代謝を受けないこと、腸内細菌で分解されないことが示唆された。また、PEG 類の代謝により、エチレングリコール及びジエチレングリコールが *in vivo* で毒性を示す量で生産されることはないと推定された。

In vitro 及び *in situ* の実験では、高濃度の PEG は P-gp を阻害することが示唆された。しかし、AJG555 を経口投与後の血漿中 PEG は極めて低濃度であることから、脳、肝臓、腎臓などで発現している P-gp を阻害して他剤の血漿中濃度に影響を与える可能性は低いと考えられた。一方、AJG555 を経口投与したとき、PEG が高濃度のまま小腸下部まで到達して、P-gp を阻害する可能性が考えられた。しかし、PEG 製品は臨床において多くの使用経験があり、AJG555 は海外で P-gp 阻害に伴う薬物間相互作用に関する注意喚起はされておらず、さらに臨床における P-gp との薬物

相互作用について報告されていないことから、消化管においても PEG が P-gp を阻害して他剤の血漿中濃度に影響を与える可能性は低いと考えられた。

ラット及びイヌにおける最長 90 日間の反復投与毒性試験で AJG555 に毒性がないことが確認され、無毒性量は 10000 mg/kg/day であった。高用量では浸透圧剤の過剰な薬理作用である持続的な軟便／下痢（ラット）又は下痢及び嘔吐（イヌ）が認められ、体重又は摂餌量の減少、尿検査を含むさまざまな臨床病理学的検査値の変化に加えて、ラットでは摂水量の増加、さまざまな臓器重量の変化及び盲腸の拡張が認められた。マクロゴール 4000 を主成分とした腸管洗浄剤モビプレップ製剤でも全般的に毒性は認められておらず、認められたほとんどの変化は AJG555 と同様、モビプレップ製剤の薬理作用に関連していた。

AJG555 に遺伝毒性はみられず、生殖発生毒性試験においても、胚・胎児毒性又は催奇形性は認められなかった。ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験で認められた変化（胎児体重の減少並びに関連する骨格変異／骨化遅延及び不完全骨化の頻度の増加）は、AJG555 の母動物への過剰な薬理作用及び栄養摂取障害に関連したものと考えられた。

PEG は毒性が低いことが示されており、PEG 4000 のラット及びウサギにおける LD_{50} 値は 50000 mg/kg よりも高い。また、PEG 3350 をラットに最大 6000 mg/kg/day の用量で 90 日間経口投与しても毒性は認められていない。その他の反復投与毒性試験でも、高分子量の PEG に毒性がないことが確認されており、また、高用量で餌中に非栄養成分の PEG が存在することに関連した体重への影響が認められている。高分子量の PEG では遺伝毒性はなく、PEG 3350／4000 に関する情報ではないが、PEG 類の経口投与では生殖発生毒性は認められていない。ラットに PEG 4000 を最大約 4000 mg/kg/day の用量で 2 年間混餌投与してもがん原性は認められていない。

AJG555 に添加される電解質の 1 日最大使用量について、塩化ナトリウムは通常の食事と同様の摂取レベル、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウムについては医薬品添加剤の使用前例の範囲内であった。電解質の毒性情報並びにその使用量の観点からも、毒性は示さないと考えられた。

以上、AJG555 の非臨床試験を追加実施しても、さらなる情報は得られないと考えられ、AJG555（マクロゴール 4000、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウム）を使用する際の、有効性及び安全性を適切に裏付けていると考えられた。