目　次

2.6.1　緒言 2

2.6.1　緒言

AJG555（海外における製品名：MOVICOL®）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。

海外ではポリエチレングリコール（PEG）製剤が成人及び小児における慢性便秘の標準治療として使用されている。PEG 製剤は安全で便秘に有用であるという十分なエビデンスが得られており、低用量でプラセボや二糖類下剤であるラクツロースを上回る効果が示されている。また、ガイドラインへの記載もあり、NICE（National Institute for Health and Care Excellence）ガイドライン（2010 年）では小児便秘に対して PEG 製剤をファーストラインとして症状に応じて用量を調節しながら使用するとされている。北米小児栄養消化器肝臓学会（The North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition）のガイドライン（2006 年）でも、小児便秘の治療に PEG 製剤を使用することが推奨されている。成人に関しても世界消化器病学会（World Gastroenterology Organization）のガイドライン（2007 年）において、PEG 製剤が標準治療薬として記載されている。本邦では小児慢性機能性便秘症診療ガイドラインに PEG について記載されているが、慢性便秘の適応は認められていないのが現状であり、開発が待望されていた。

以上のことから、AJG555 は国内においても有効性が高くかつ安全な薬剤として、慢性便秘治療の新たな選択肢となることが期待される。

AJG555 の組成（有効成分）について表 2.6.1-1 に示した。

表 2.6.1-1　AJG555 の処方（有効成分）

成分名	配合量（1 包当たり）
マクロゴール 4000	6.5625 g
塩化ナトリウム	0.1754 g
炭酸水素ナトリウム	0.0893 g
塩化カリウム	0.0251 g

目　次

2.6.2　薬理試験の概要文 3
2.6.2.1　まとめ 3
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 3
2.6.2.3　副次的薬理試験 5
2.6.2.4　安全性薬理試験 5
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用 7
2.6.2.6　考察及び結論 7
2.6.2.7　図表 7
2.6.2.8　文献 8

略号一覧

略号	内容
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
NMRI	―（Naval Medical Research Institute）
NS	有意差なし
PEG	ポリエチレングリコール
SD	―（Sprague Dawley）

2.6.2 薬理試験の概要文

2.6.2.1 まとめ

ポリエチレングリコール（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であると考えられている[1),2),3)]。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、雌雄ビーグル犬の 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。また、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（経口投与）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た。

2.6.2.2 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[4)]。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。以上のことから、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、新たな試験は不要と判断した。

同様の薬効成分（PEG）を含有する既承認製剤の薬力学作用を以下に示す。

2.6.2.2.1 ラットにおけるモビプレップ製剤の腸管洗浄効果

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[5)]。

一夜絶食させた正常雄 SD ラットにモビプレップ製剤又はニフレック製剤を 10 分間隔で経口投与した。1 回当たりの投与容量は 20 mL/kg とした。モビプレップ製剤の投与量はマクロゴール 4000 として 2000 mg/kg に相当する。水様便を排泄した時点で投与を終了し、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。その結果、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（図 2.6.2-1、図 2.6.2-2）。

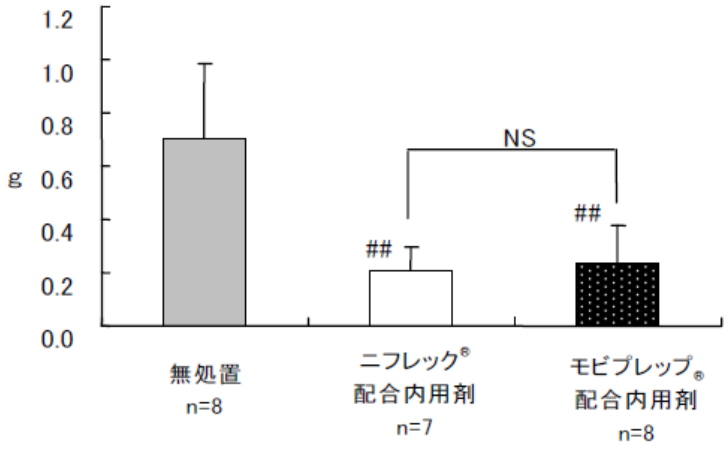


図 2.6.2-1　腸管内容物の乾燥重量

データは平均値±標準偏差を示す。
##：p<0.01、無処置対照群に対して有意差あり（Dunnett 型多重比較検定）
NS：ニフレック配合内用剤群との比較で有意差なし（Student の t 検定）

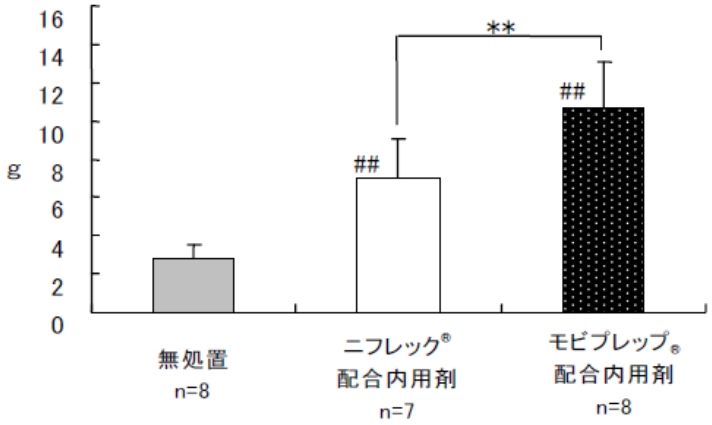


図 2.6.2-2　腸管内水分重量

データは平均値±標準偏差を示す。
##：p<0.01、無処置対照群に対して有意差あり（Dunnett 型多重比較検定）
**：p<0.01、ニフレック配合内用剤群に対して有意差あり（Student の t 検定）

2.6.2.2.2　ラットにおける PEG 製剤の腸管内容物輸送時間に対する効果

類似薬効成分（PEG 4000）を含有する Colofort 製剤により、腸管内容物輸送時間が短くなることが確認されている [6]。

Wistar Unilever 雄ラットに PEG 4000 を 71000 mg/L の濃度で 14 日間飲水投与した（5600±600 mg/kg/day 相当）。投与開始前及び投与 14 日目にカルミン色素を飲水投与し、着色した糞が最初に認められるまでの時間を腸管内容物輸送時間（Whole Gut Transit Time）とし、投与開始前と投与 14 日目とで比較した。その結果、PEG 4000 の反復投与により腸管内容物輸送時間が投与開始前値より 20%短縮した（10.1±2.2 時間から 8.1±2.7 時間、p<0.05、図 2.6.2-3）。対照群の腸管内容物輸送時間に変化はなかった（11.2±2.3 時間から 11.3±3.3 時間）。

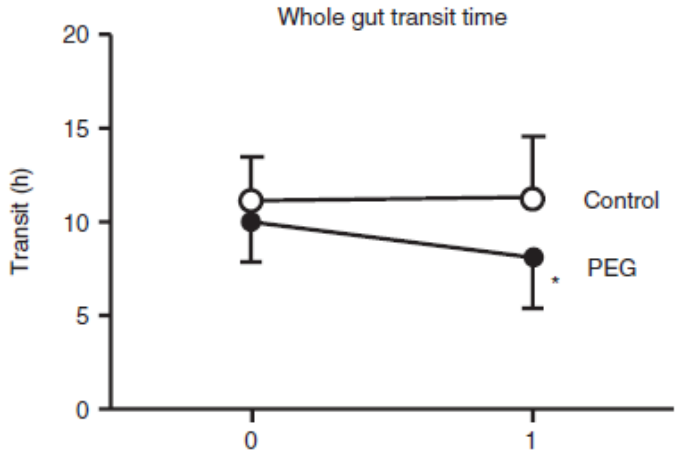


図 2.6.2-3　腸管内容物輸送時間

データは平均値±標準偏差（n=7）を示す。
*：p<0.05、同じ動物の投与開始前値に対して有意差あり（post-hoc Wilcoxon signed rank 検定）

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。

2.6.2.3　副次的薬理試験

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、AJG555 の副次的薬理試験は実施しなかった。

2.6.2.4　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。

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、雌雄ビーグル犬の 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。なお、ラットでは一般症状観察において、10000 mg/kg/day 以上で軟便又は下痢、40000 mg/kg/day 以上で腹部膨満及び自発運動減少、60000／50000 mg/kg/day で立毛が認められた。イヌでは 10000 mg/kg/day 以上で下痢及び嘔吐、40000 mg/kg/day 以上で流涎が認められた。これらの症状は 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。

その他、ラットを用いて AJG555 の利尿及び塩類排泄に及ぼす影響を評価した。

2.6.2.4.1　ラットの利尿及び塩類排泄作用に及ぼす影響に関する試験

〔概要表番号：2.6.3.4、第 4 部資料番号：4.2.1.3-1（評価）〕

1 群雌 10 例の SD ラットに AJG555 を単回経口投与した。投与用量は 100、500、1500、4000、12000 及び 36000 mg/kg とし、対照群には媒体（水）を投与した。投与後 0～24 時間まで採尿し、尿量並びに尿中ナトリウム、カリウム及び塩素濃度を測定した。本試験は GLP を遵守して実施した。

12000 mg/kg 以上の用量で、全身的毒性所見（自発運動減少、失調歩行、呼吸困難及び立毛）が用量依存的に認められた。36000 mg/kg では、眼瞼下垂、水様便及び筋緊張の低下が認められ、投与後 5～24 時間に 10 例中 6 例が死亡した。

500 mg/kg 以下の用量では尿量並びに尿中ナトリウム、カリウム及び塩素濃度に及ぼす影響はみられなかった。1500 mg/kg 以上の用量では尿量が減少し、1500 mg/kg では尿中ナトリウム及び塩素排泄量が、4000、12000 及び 36000 mg/kg では尿中ナトリウム、カリウム及び塩素排泄量が増加した。36000 mg/kg では死亡例数が多いことにより影響が小さく示されている可能性が考えられた。

以上の結果から、本試験条件下では無影響量は 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[7)]。高分子量の PEG に関連した情報を以下に示した。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〔概要表番号：2.6.3.4、第 4 部資料番号：4.2.1.3-2（参考）〕。当該報告書では、「動物において PEG 4000 の反応を明らかにするためには、薬理試験で通常用いるよりも高い用量を投与する必要がある。ヒトで何らかの薬理学的作用を引き起こす可能性は低いと考えられる」と結論付けている。

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[8)]。

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。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用

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、AJG555 の薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。

2.6.2.6　考察及び結論

AJG555 は主に 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。塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウムは、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添加されている。

高用量で実施した安全性薬理試験では、AJG555 の経口投与により、1500 mg/kg 以上の群で尿量の減少及び尿中電解質排泄量の増加が認められた。

2.6.2.7　図表

図表は本文中の適切な場所に示した。

2.6.2.8 文献

1） DiPalma JA, Cleveland MV, McGowan J, Herrera JL.. A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation. Am J Gastroenterol. 2007; 102: 1436-41.

2） Pashankar DS, Loening-Baucke V, Bishop WP. Safety of polyethylene glycol 3350 for the treatment of chronic constipation in children. Arch Pediatr Adolesc Med. 2003; 157: 661-4.

3） Voskuijl W, de Lorijn F, Verwijs W, Hogeman P, Heijmans J, Mäkel W, et al. PEG 3350 (Transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double blind, randomised, controlled, multicentre trial. Gut. 2004; 53: 1590-4.

4） Hammer HF, Santa Ana CA, Schiller LR, Fordtran JS. Studies of osmotic diarrhea induced in normal subjects by ingestion of polyethylene glycol and lactulose. J Clin Invest. 1989; 84: 1056-62.

5） EA ファーマ株式会社　医薬品インタビューフォーム「モビプレップ®配合内用剤」2016 年 4 月改訂（第 5 版）.

6） van der Wulp MY, Cuperus FJ, Stellaard F, van Dijk TH, Dekker J, Rings EH, et al. Laxative treatment with polyethylene glycol does not affect lipid absorption in rats. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 55: 457-62.

7） Cosmetic Ingredient Review Expert Panel. Final report on the safety assessment of polyethylene glycol (PEGs) -6, -8, -32, -75, -150, -14M, -20M. J Am Coll Toxicol. 1993; 12: 429-57.

8） Cho CH, Hui WM, Liao NX, Liu XG, Lam SK, Ogle CW. Polyethylene glycol: its adverse gastric effects in rats. J Pharm Pharmacol. 1992; 44: 518-20.

目　次

2.6.3　薬理試験概要表 3
2.6.3.1　薬理試験一覧表 3
2.6.3.2　効力を裏付ける試験 3
2.6.3.3　副次的薬理試験 3
2.6.3.4　安全性薬理試験 4
2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験 5

略号一覧

略号	内容
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準

2.6.3 薬理試験概要表

2.6.3.1 薬理試験一覧表

被験物質：AJG555

試験の種類		試験系（動物種）	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
安全性薬理試験						
腎・泌尿器系に対する作用	ラットの利尿及び塩類排泄作用に及ぼす影響に関する試験	CD/Crl:CD (SD)ラット	経口	[redacted]	[redacted]	〔4.2.1.3-1〕

被験物質：PEG 4000（参考資料）

試験の種類	試験系（動物種）	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
安全性薬理試験					
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	イヌ	静脈内	[redacted]	[redacted]	〔4.2.1.3-2〕

2.6.3.2 効力を裏付ける試験

効力を裏付ける試験は実施しなかった。

2.6.3.3 副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施しなかった。

2.6.3.4　安全性薬理試験

被験物質：AJG555

評価対象となる組織	動物種／系統	投与方法 （媒体／投与容量）	投与量 （mg/kg）	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
腎・泌尿器系	CD/Crl:CD (SD)ラット	経口 （水／50 mL/kg）	0、100、500、1500、4000、12000 及び 36000	雌 10 例	・無影響量は 500 mg/kg と判断された。 ・12000 mg/kg 以上で、用量依存的に全身的毒性所見（自発運動減少、失調歩行、呼吸困難及び立毛）が認められた。 ・36000 mg/kg では、眼瞼下垂、水様便及び筋緊張の低下が認められ、投与後 5～24 時間に 10 例中 6 例が死亡した。 ・1500、4000、12000 及び 36000 mg/kg で尿量が減少した。 ・1500 mg/kg で尿中ナトリウム及び塩素排泄量が増加した。 ・4000、12000 及び 36000 mg/kg では尿中ナトリウム、カリウム及び塩素排泄量が増加した。	適	[redacted]

中枢神経系、心血管系及び呼吸系に及ぼす影響については独立した試験を実施せず、雌雄ラット及び雌雄ビーグル犬を用いて実施された AJG555 の 90 日間経口投与毒性試験（GLP）の結果を用いて考察した。詳細は薬理試験の概要文で記載した〔2.6.2.4 項参照〕。

2.6.3.4　安全性薬理試験（続き）

被験物質：PEG 4000（参考資料）

動物種／系統	投与方法 （媒体／投与容量）	投与量 （mg/kg）	性別及び 動物数/群	特記すべき所見	GLP 適用	試験番号
イヌ	静脈内	4000～12000	（不明）	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。	不適	[redacted]

2.6.3.5　薬力学的薬物相互作用試験

薬力学的薬物相互作用試験は実施しなかった。