

目 次

2.6.4	薬物動態試験の概要文.....	3
2.6.4.1	まとめ.....	3
2.6.4.2	吸収.....	4
2.6.4.3	分布.....	7
2.6.4.4	代謝.....	7
2.6.4.5	排泄.....	8
2.6.4.6	薬物動態学的薬物相互作用.....	8
2.6.4.7	その他の薬物動態試験.....	9
2.6.4.8	考察及び結論.....	9
2.6.4.9	図表.....	9
2.6.4.10	文献.....	9

2.6.4 薬物動態試験の概要文

略号一覧

略号	内容
C _{max}	最高血漿中濃度
Da	ダルトン
GRAS	一般的に安全と認められている (generally recognized as safe)
LC/MS	液体クロマトグラフィー／質量分析
MDCK	メイディン・ダービーイヌ腎臓
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

2.6.4 薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

AJG555 の一般的な薬物動態試験は実施しなかった。高分子量のポリエチレングリコール (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 (表 2.6.4-1) 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。

表 2.6.4-1 薬物動態試験一覧表

試験の種類	動物種	投与経路、期間	投与量 (mg/kg/day)
吸収	ラット	経口、90 日	0、10000、40000、60000/50000
	イヌ	経口、90 日	0、10000、40000、60000/50000
	ラット	経口、妊娠 6~17 日	0、10000、20000、40000
	ウサギ	経口、妊娠 6~20 日	0、600、2000、6000

(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) 分布

¹²⁵I 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。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

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）。

(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思定された。

(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シソルピ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、腎臓などに発現している 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。

2.6.4.2 吸収

2.6.4.2.1 AJG555

AJG555 の一般的な薬物動態試験は実施しなかった。ラット及びイヌの 90 日間経口投与毒性試験並びにラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験において、経口投与後の PEG の曝露評価

2.6.4 薬物動態試験の概要文

(TK)を行った。この検討では、AJG555に含まれているマクロゴール4000はほとんど吸収されず代謝もされないと考えられる(2.6.4.2.2参照)。一方、AJG555に含まれると考えられる血漿又は尿中の低分子量のオリゴマー(PEG 600のオリゴマー11、13、16及び18)を測定し、吸収を評価した。これらの低分子量オリゴマーはAJG555中にわずかに含まれており、吸収される可能性のあるオリゴマーの吸収の指標となると考えられた。以下に結果を示す。

(1) ラットの90日間経口投与毒性試験におけるトキシコキネティクス評価

[概要表番号：2.6.7.7.1、第4部資料番号：4.2.3.2-2(評価)]

雌雄SDラットにAJG555を10000、40000及び60000/50000 mg/kg/dayの用量で90日間経口投与し、1、28及び90日に試料を採取した(60000 mg/kg/day群では、投与22日目に用量を50000 mg/kg/dayに減量した)。3群共にすべての血漿試料で、オリゴマー11、13、16及び18が微量検出されたが、定量下限(0.5 µg/mL)を超えていたのは少数の試料に限られていた(オリゴマー18について少数の時点で極めて低量が検出され、平均C_{max}は5 µg/mL未満であった)。少数の血漿試料にオリゴマーがわずかに認められたのみであることから、明らかな用量依存性は確認できなかった。全身曝露に性差は認められなかった。また、オリゴマー11、13、16及び18に蓄積性は認められなかった。3群共にすべての尿試料でこれらのオリゴマーが検出されたが、尿試料採取時に糞が混入したことに起因している可能性が考えられ、評価対象から除外した。

(2) イヌの90日間経口投与毒性試験におけるトキシコキネティクス評価

[概要表番号：2.6.7.7.2、第4部資料番号：4.2.3.2-4(評価)]

雌雄ビーグル犬にAJG555を10000、40000及び60000/50000 mg/kg/dayの用量で90日間経口投与し、1、28及び90日に試料を採取した(60000 mg/kg/day群では、投与29日目に投与用量を50000 mg/kg/dayに減量した)。ラットと同様に、3群共にすべての血漿試料で、オリゴマー11、13、16及び18が微量検出されたが、定量下限(0.5 µg/mL)を超えていたのは少数の試料に限られていた(オリゴマー18について少数の時点で極めて低量が検出され、平均C_{max}は2 µg/mL未満であった)。少数の血漿試料にオリゴマーがわずかに認められたのみであることから、明らかな用量依存性は確認できなかった。全身曝露に性差は認められなかった。また、オリゴマー11、13、16及び18に蓄積性は認められなかった。3群共にすべての尿試料で、これらのオリゴマーが微量検出されたが、尿試料採取時に糞が混入したことに起因している可能性が考えられ、評価対象から除外した。

(3) ラットの胚・胎児発生に関する試験におけるトキシコキネティクス評価

[概要表番号：2.6.7.13.1、第4部資料番号：4.2.3.5.2-1(評価)]

AJG555を経口投与した妊娠SDラット(10000、20000及び40000 mg/kg/day)から採取した母動物血漿試料について、オリゴマー11、13、16及び18を測定した。初回投与日である妊娠6日の1回目投与前、投与後0.5、1、2、4及び6時間並びに最終投与日である妊娠17日の2回目投与前、投与後2、4、6、8及び12時間に採血した。ラットの90日間経口投与毒性試験と同様、少数の検体で定量下限(0.5 µg/mL)を上回る微量のオリゴマーが検出され、本試験では用量依存性が認められた。母動物におけるオリゴマーの吸収は極めてわずかであったため、胎児又は乳汁中のPEG濃度は検討しなかった。

(4) ウサギの胚・胎児発生に関する試験におけるトキシコキネティクス評価

〔概要表番号：2.6.7.13.2、第4部資料番号：4.2.3.5.2-3（評価）〕

AJG555 を経口投与した妊娠 Himalayan ウサギ（600、2000 及び 6000 mg/kg/day）から採取した母動物血漿試料について、オリゴマー11、13、16 及び 18 を測定した。妊娠 6 日から妊娠 20 日に投与し、妊娠 6 日の 1 回目投与前後及び妊娠 20 日の 2 回目投与前後にラットと同じ時点で血液試料を採取した。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。母動物におけるオリゴマーの吸収は極めてわずかであったため、胎児又は乳汁中の PEG 濃度は検討しなかった。

2.6.4.2.2 PEG 3350（マクロゴール 4000）

公表論文を用いて考察した。

動物において PEG は少量のみ吸収され、分子量が増えると吸収は減少する。例えばラットにおいて、低分子量 PEG（600）では経口投与量（25 mg）の約 60%が尿から回収されるが、分子量が 300 増えることにより吸収は急激に低下する（60%から 35%）。さらに、PEG 1000 及び 2000 の吸収量は、それぞれ 9%及び 1.8%に減少した。分子量が 1300 以上の PEG を投与した場合は、吸収はおおよそ 2%になった¹⁾。

PEG 4000 をマウスに経口投与 1 及び 18 時間後にそれぞれ投与量の 0.31%及び 0.73%が尿中から回収された²⁾。

PEG 4000 をウサギに経直腸投与したとき、投与量の 0.01%が尿中に排泄され、極めて少量の経結腸吸収が認められた³⁾。

ヒトでは経口投与した PEG 3350 の吸収量は極めて少なく、PEG は「不活性マーカーとして一般に用いられ、腸管吸収の研究に使用される」といわれている。PEG 3350 と電解質（炭酸水素ナトリウム、硫酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び塩化カリウム）を経口投与した後の PEG 3350 の尿中レベルを測定した結果、健康被験者における吸収量は約 0.06%、炎症性腸疾患患者では約 0.09%と大きな相違はなかった。この吸収量では PEG 由来の毒性が発現する可能性はないと述べられている⁴⁾。同様に PEG 3350 と電解質を消化管洗浄に用いたとき、血漿及び尿中 PEG 3350 レベルを測定（PEG 3350 の測定下限値は 10 µg/mL）したが、血漿中に検出されず、尿中に、投与後 12 時間に投与量の約 0.04%が排泄された⁵⁾。

PEG 400 及び PEG 1000（546～942 Da）を用いて、ヒト生体内における *in situ* 空腸灌流により当該部位の透過性を検討した結果、分子量が 546～766 の範囲では尿中回収率から算出した吸収量が分子量サイズに依存して減少した。分子量 546 の PEG の尿中排泄量は投与量の約 3%であり、これ以上に分子量が増えると尿中回収率は減少した。非吸収性マーカーとして ¹⁴C-PEG 4000 を用いたところ、その 99.8%は灌流液から回収された。これは 0.2%が吸収されたか又は回収できなかったことを意味している⁶⁾。

以上の公表論文から、動物と同じくヒトにおいても経口投与された PEG 3350 はほとんど吸収されない安全な高分子量化合物であると考えられる。

2.6.4.2.3 他の成分

公表論文を用いて考察した。

2.6.4 薬物動態試験の概要文

塩化ナトリウムはナトリウム及び塩素イオンとして、消化管から吸収され、過剰のナトリウム及び塩素イオンは主に腎臓から排泄される^{7), 8), 9)}。

炭酸水素ナトリウムは経口摂取により胃酸と反応し二酸化炭素及び水を生成する¹⁰⁾。生成した二酸化炭素は肺より、ナトリウムイオンは、腎臓から排泄される¹¹⁾。

塩化カリウムは消化管から速やかに吸収された後、腎臓から排泄される⁹⁾。

2.6.4.3 分布

公表論文を用いて考察した。

¹²⁵I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¹²⁾。血液中の終末相半減期は、PEG 6000の18分に対し、PEG 190000では1日と増加した。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。いずれのPEGも糞中には検出されなかった。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。

¹⁴C-PEG 4000をマウスに経口投与後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放射能が少量検出された（投与量の0.1%未満）²⁾。

2.6.4.4 代謝

公表論文を用いて考察した。

低分子量のPEGは代謝される可能性がある。ラット及びモルモットの肝灌流モデルを用いた検討では、PEG 200、PEG 400及びPEG 1000は硫酸化により代謝されるが、PEG 6000では代謝されないこと、さらに、硫酸化されたPEG 200の一部は胆汁中に排泄されることが示された¹³⁾。

¹⁴C-PEG 4000をウサギ結腸内に投与したとき、尿中に少量のPEGを認めた。この尿中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³⁾。

ヒトでは、吸収後のPEG 400は著しい代謝を受けないことが示唆されている¹⁴⁾。PEG 400をヒトに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ており、尿中に最も多く排泄された（48時間以内に56%が排泄された）。10000 mgを経口投与したとき、4日後の平均回収率は尿及び糞でそれぞれ59及び34%であった。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されている。

その他、エチレングリコールは生体内で代謝され毒性を持つこと、またジエチレングリコールも程度の差はあるが毒性を持つことが知られている¹⁵⁾。エチレングリコールは、体内で代謝され、グリコール酸、シュウ酸（シュウ酸カルシウム）及び二酸化炭素などとなる^{15), 16)}。また、低分子量のPEG 400をイヌ（2000 mg/kg経口投与）又はヒト（最大10000 mg経口投与、1000 mg静脈内投与）に投与した後の血漿及び尿中の測定結果から、エチレングリコールはPEG 400の代謝物ではないことが示唆されている¹⁷⁾。さらに、PEG類の反復投与毒性試験では高い曝露量においても、エチレングリコールで認められる毒性が認められないことから、エチレングリコールがPEG類の代謝物として*in vivo*で毒性を示す量まで産生されないことが示されている¹⁸⁾。以上のように、公表論文からは、PEGがエチレングリコールと同様の代謝経路で代謝される可能性を示す情報又はPEGの分解によってエチレングリコールが産生するような情報は得られなかった。同様に、

PEG 類から代謝物としてジエチレングリコールが *in vivo* で毒性を示す量で産生されることはない
と推定される。

2.6.4.5 排泄

吸収 (2.6.4.2) の項に記載した。

2.6.4.6 薬物動態学的薬物相互作用

公表論文を用いて考察した。

一般的に安全と認められている (GRAS) 化合物を用いたラット空腸組織を用いた実験で、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^{19), 20)}。同様にラット空腸組織を用いた実験では、P-gp の基質であるロー
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^{19), 21)}。また、Caco-2 及び P-gp 発現 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シソルビシン (Caco-2 のみの検討) 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^{19), 22), 23)}。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 添加で有意に上昇した<sup>19),
24)</sup>。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。

2.6.4.2.2 に示したように、経口投与したとき体内に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。そのため、高濃度の PEG
は P-gp を阻害するという上述の報告はあるが、AJG555 を経口投与後の PEG が脳、肝臓、腎臓な
どに発現している 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る。

また、P-gp は小腸下部に多く発現しており、小腸上部で吸収されるような薬剤又は膜透過性の
高い薬剤は P-gp の影響を受けにくいとされている²⁵⁾。しかし、AJG555 を経口投与したときに、
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る。2014 年 7 月 8
日に厚生労働省医薬食品局審査管理課より発出された「医薬品開発と適正な情報提供のための薬
物相互作用ガイドライン」の最終案に記載されている臨床薬物相互作用が認められた P-gp の基質
は、アリスキレンフマル酸塩、アンブリセンタン、コルヒチン、ダビガトランエテキシラートメ
タンスルホン酸塩、ジゴキシシン、エベロリムス、フェキソフェナジン塩酸塩、イマチニブメシル
酸塩、ラパチニブトシル酸塩水和物、マラビロク、ニロチニブ塩酸塩水和物、サキサグリブチン
水和物、シロリムス、シタグリブチンリン酸塩水和物、トルバプタン、ノギテカン塩酸塩など多
く挙げられている。これらの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、「外国臨床データを受け入れる際に考慮すべき民族的要因についての指
針 (医薬審第 672 号 平成 10 年 8 月 11 日) 補遺 D: 医薬品の民族的要因による影響の受けやすさ」
で挙げられている項目について検討した結果、AJG555 は内因性民族的要因による影響を受けにく
い薬剤であると考えられた。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る。

2.6.4.7 その他の薬物動態試験

その他の薬物動態試験は実施しなかった。

2.6.4.8 考察及び結論

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)について、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の血漿を測定した結果、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。そのため、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が確認された。また、高分子量のPEGは動物及びヒトではほとんど吸収されない高分子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¹⁴C-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。

2.6.4.9 図表

図表は、本文中の適切な場所に記載した。

2.6.4.10 文献

- 1) Donovan MD, Flynn GL, Amidon GL. Absorption of polyethylene glycols 600 through 2000: The molecular weight dependence of gastrointestinal and nasal absorption. *Pharmaceut Res.* 1990; 7 (8): 863-8.

- 2) Koyama Y, Tateishi M, Kawaide A, Kojima S. Gastrointestinal absorption of [¹⁴C] poly(ethylene glycol) 4000. *Polymer Journal*. 1992; 24 (6): 583-9.
- 3) Seidman EG, Hanson DG, Walker WA. Increased permeability to polyethylene glycol 4000 in rabbits with experimental colitis. *Gastroenterology*. 1986; 90: 120-6.
- 4) Brady III CE, DiPalma JA, Morawski SG, Santa Ana CA, Fordtran JS. Urinary excretion of polyethylene glycol 3350 and sulfate after gut lavage with a polyethylene glycol electrolyte lavage solution. *Gastroenterology*. 1986; 90: 1914-8.
- 5) DiPiro JT, Michael KA, Clark BA, Dickson P, Vallner JJ, Bowden Jr TA, et al. Absorption of polyethylene glycol after administration of a PEG-electrolyte lavage solution. *Clin Pharmacy*. 1986; 5: 153-5.
- 6) Söderholm, JD, Olaison G, Kald A, Tagesson C, Sjö Dahl R. Absorption profiles for polyethylene glycols after regional jejunal perfusion and oral load in healthy humans. *Digestive Diseases and Sciences*. 1997; 42 (4): 853-7.
- 7) Turnberg LA, Fordtran JS, Carter NW, Rector Jr FC. Mechanism of bicarbonate absorption and its relationship to sodium transport in the human jejunum. *J Clin Invest*. 1970; 49: 548-56.
- 8) Turnberg LA, Bieberdorf FA, Morawski SG, Fordtran JS, Interrelationships of chloride, bicarbonate, sodium and hydrogen transport in the human ileum. *J Clin Invest*. 1970; 49: 557-67.
- 9) Owen SC. Sodium Chloride, Owen SC. Potassium Chloride, In: Rowe RC, Sheskey PJ & Owen SC (Eds.). *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 5th edition. Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2006.
- 10) 吉田製薬株式会社 添付文書「炭酸水素ナトリウム「ヨシダ」」2015年3月改訂（第5版）.
- 11) 日本薬剤師研修センター編：日本薬局方「炭酸水素ナトリウム」 医薬品情報 2006: 995-8
- 12) Yamaoka T, Tabata Y, Ikada Y. Distribution and tissue uptake of poly(ethylene glycol) with different molecular weights after intravenous administration to mice. *J Pharm Sci*. 1994; 83 (4): 601-6.
- 13) Roy AB, Curtis CG, Powell GM. The metabolic sulphation of polyethyleneglycols by isolated perfused rat and guinea-pig livers. *Xenobiotica*. 1987; 17 (6): 725-32.
- 14) Cosmetics Ingredient Review Expert Panel (USA). Final report on the safety assessment of polyethylene glycols (PEGs) -6, -8, -32, -75, -150, -14M, -20M. *J Am Coll Toxicol*. 1993; 12 (5): 429-57.
- 15) Winek CL, Shingleton DP, Shanor SP. Ethylene and diethylene glycol toxicity. *Clinical Toxicology*. 1978; 13 (2): 297-324.
- 16) Corley RA, Bartels MJ, Carney EW, Weitz KK, Soelberg JJ, Gies RA et al. Development of a physiologically based pharmacokinetic model for ethylene glycol and its metabolite, glycolic acid, in rats and humans. *Tox Sci*. 2005; 85: 476-90.

- 17) Shaffer CB, Critchfield FH, Nair III JH. The absorption and excretion of a liquid polyethylene glycol. *J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc.*1950; 39 (6): 340-4.
- 18) Fruijtier-Pölloth C. Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. *Toxicol.* 2005; 214: 1-38.
- 19) Sosnik A. Reversal of multidrug resistance by the inhibition of ATP-binding cassette pumps employing "Generally Recognized As Safe" (GRAS) nanopharmaceuticals: A review. *Adv Drug Deliv Rev.* 2013; 65: 1828-51.
- 20) Johnson BM, Charman WN, Porter CJH. An in vitro examination of the impact of polyethylene glycol 400, pluronic P85, and vitamin E d- α -tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate on p-glycoprotein efflux and enterocyte-based metabolism in excised rat intestine. *AAPS PharmSci* 2002; 4 (4): 1-13.
- 21) Shen Q, Lin Y, Handa T, Doi M, Sugie M, Wakayama K, et al. Modulation of intestinal p-glycoprotein function by polyethylene glycols and their derivatives by in vitro transport and in situ absorption studies. *Int J Pharm.* 2006; 313: 49-56.
- 22) Hugger ED, Audus KL, Borchardt RT. Effects of poly(ethylene glycol) on efflux transporter activity in Caco-2 cell monolayers. *J Pharm Sci.* 2002; 91 (9): 1980-90.
- 23) Hugger ED, Novak BL, Burton PS, Audus KL, Borchardt RT. A comparison of commonly used polyethoxylated pharmaceutical excipients on their ability to inhibit p-glycoprotein activity *in vitro*. *J Pharm Sci.* 2002; 91 (9): 1991-2002.
- 24) Shen Q, Li W, Lin Y, Katsumi H, Okada N, Sakane T, et al. Modulating effect of polyethylene glycol on the intestinal transport and absorption of prednisolone, methylprednisolone and quinidine in rats by in-vitro and in-situ absorption studies. *J Pharm Pharmacol.* 2008; 60: 1633-41.
- 25) 杉山雄一, 金井好克. 最新トランスポーター研究2009. 株式会社メディカルドゥ. 遺伝子医学 MOOK12. p123-4.

目 次

2.6.5	薬物動態試験概要表.....	3
2.6.5.1	薬物動態試験一覧表.....	3
2.6.5.2	分析方法及びバリデーション試験.....	4
2.6.5.3	吸収：単回投与.....	4
2.6.5.4	吸収：反復投与.....	4
2.6.5.5	分布.....	4
2.6.5.6	たん白結合.....	4
2.6.5.7	妊娠又は授乳動物における試験.....	4
2.6.5.8	その他の分布試験.....	4
2.6.5.9	代謝： <i>In vivo</i>	4
2.6.5.10	代謝： <i>In vitro</i>	4
2.6.5.11	推定代謝経路.....	4
2.6.5.12	薬物代謝酵素の誘導／阻害.....	4
2.6.5.13	排泄.....	5
2.6.5.14	排泄：胆汁中.....	5
2.6.5.15	薬物相互作用.....	5
2.6.5.16	その他.....	5

2.6.5 薬物動態試験概要表

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
LC/MS	液体クロマトグラフィー／質量分析
TK	トキシコキネティクス

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5 薬物動態試験概要表

2.6.5.1 薬物動態試験一覧表

TK 試験は、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、参考値として記載した。

被験物質：AJG555

試験の種類	試験系	投与方法	投与量 (mg/kg/day)	実施施設	試験番号	GLP 適用	記載箇所
吸収	ラット (TK)	強制経口 (1日2回、6時間間隔) 90日間	0、10000、40000、 60000/50000 ^a	主試験 [Redacted]	[Redacted]	適	[4.2.3.2-2]
	イヌ (TK)	強制経口 (1日2回、6時間間隔) 90日間	0、10000、40000、 60000/50000 ^b		[Redacted]	適	[4.2.3.2-4]
	ラット (TK：胚・胎児発生試験)	強制経口 (1日2回、6時間間隔) 妊娠6～17日	0、10000、20000、 40000	濃度測定 [Redacted]	[Redacted]	適	[4.2.3.5.2-1]
	ウサギ (TK：胚・胎児発生試験)	強制経口 (1日2回、6時間間隔) 妊娠6～20日	0、600、2000、 6000	[Redacted]	[Redacted]	適	[4.2.3.5.2-3]

a：投与22日に60000 mg/kg/day から50000 mg/kg/day に減量

b：投与29日に60000 mg/kg/day から50000 mg/kg/day に減量

2.6.5.2 分析方法及びバリデーション試験

TK は参考値のため、分析バリデーション試験は該当しない。

2.6.5.3 吸収：単回投与

該当なし

2.6.5.4 吸収：反復投与

2.6.5.4.1 反復投与後の吸収：ラットの90日間経口投与毒性試験（TK試験）

TK 結果の詳細は毒性試験概要表に記載した〔2.6.7.7.1 項参照〕。

2.6.5.4.2 反復投与後の吸収：イヌの90日間経口投与毒性試験（TK試験）

TK 結果の詳細は毒性試験概要表に記載した〔2.6.7.7.2 項参照〕。

2.6.5.4.3 反復投与後の吸収：ラットの胚・胎児発生に関する試験（TK試験）

TK 結果の詳細は毒性試験概要表に記載した〔2.6.7.13.1 項参照〕。

2.6.5.4.4 反復投与後の吸収：ウサギの胚・胎児発生に関する試験（TK試験）

TK 結果の詳細は毒性試験概要表に記載した〔2.6.7.13.2 項参照〕。

2.6.5.5 分布

該当なし

2.6.5.6 たん白結合

該当なし

2.6.5.7 妊娠又は授乳動物における試験

該当なし

2.6.5.8 その他の分布試験

該当なし

2.6.5.9 代謝：*In vivo*

該当なし

2.6.5.10 代謝：*In vitro*

該当なし

2.6.5.11 推定代謝経路

該当なし

2.6.5.12 薬物代謝酵素の誘導／阻害

該当なし

2.6.5.13 排泄

該当なし

2.6.5.14 排泄：胆汁中

該当なし

2.6.5.15 薬物相互作用

該当なし

2.6.5.16 その他

該当なし