目　次

2.6.6　毒性試験の概要文 3
2.6.6.1　まとめ 3
2.6.6.2　単回投与毒性試験 9
2.6.6.3　反復投与毒性試験 9
2.6.6.4　遺伝毒性試験 12
2.6.6.5　がん原性試験 13
2.6.6.6　生殖発生毒性試験 14
2.6.6.7　局所刺激性試験 18
2.6.6.8　その他の毒性試験 18
2.6.6.9　考察及び結論 22
2.6.6.10　図表 23
2.6.6.11　文献 23

略号一覧

略号	内容
A/G	アルブミン/グロブリン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸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
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
PEG	ポリエチレングリコール
SD	―（Sprague Dawley）
TK	トキシコキネティクス
UDS	不定期 DNA 合成

2.6.6 毒性試験の概要文

2.6.6.1 まとめ

AJG555 の毒性について、毒性試験及び公表論文を用いて評価した。

AJG555 の反復投与毒性試験として、ラット及びイヌを用いた経口投与による最長 90 日間投与毒性試験を実施した。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（表 2.6.6-1）。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。

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。

AJG555 の各成分について、非臨床試験成績に関する公表論文が多く存在する。各成分に関連する情報を、主要有効成分である高分子量のポリエチレングリコール（PEG）を中心に各項に示した。

表 2.6.6-1 毒性試験一覧表

試験の種類		動物種等	投与（処置） 経路、期間	投与量 又は処置濃度
反復投与毒性		ラット	経口、7 日	0、20000、40000、60000 （mg/kg/day）
		ラット	経口、90 日	0、10000、40000、60000／50000 [a] （mg/kg/day）
		イヌ	経口、3 日 [b]	10000、20000、40000、60000 （mg/kg/day）
		イヌ	経口、90 日	0、10000、40000、60000／50000 [c] （mg/kg/day）
遺伝毒性	復帰突然変異	ネズミチフス菌 大腸菌	*In vitro*	17、50、167、500、 1667、5000（μg/プレート）
	マウスリンフォーマ TK	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	*In vitro*	625、1250、2500、 5000（μg/mL）
	In vivo 骨髄小核	マウス	経口、2 日	0、2000 （mg/kg/day）
生殖発生毒性		ラット	経口 [d]	0、10000、20000、40000 （mg/kg/day）
		ラット	経口、妊娠 6～17 日	0、10000、20000、40000 （mg/kg/day）
		ウサギ （用量設定試験）	経口、妊娠 6～20 日	0、2000、6000、20000、40000 （mg/kg/day）
		ウサギ	経口、妊娠 6～20 日	0、600、2000、6000 （mg/kg/day）
		ラット	経口 [e]	0、10000、20000、30000 （mg/kg/day）

a：投与 22 日目に用量を 60000 mg/kg/day から 50000 mg/kg/day に減量
b：漸増方式で 4 用量を投与
c：投与 29 日目に用量を 60000 mg/kg/day から 50000 mg/kg/day に減量
d：雄ラットには交配前 4 週間から交配期間終了まで、雌ラットには交配前 2 週間から妊娠 7 日まで投与。
e：F_0 世代には妊娠 6 日から授乳 21 日まで投与。F_1 世代は成熟するまで飼育し、13 週齢で交配。F_1 世代の雄は交配後に剖検、雌は分娩させ、F_2 世代を出生後 3 週間観察した後、剖検。

2.6.6.1.1　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ことから、AJG555 の単回投与毒性試験は実施しなかった。

2.6.6.1.2　反復投与毒性

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（雄：9 例/20 例、雌：8 例/20 例）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 はほとんど吸収されないため、トキシコキネティクス（TK）では血漿試料中の低分子量のオリゴマー（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）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（雌雄各々で 1 例/6 例）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［A/G］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、オリゴマーが微量検出されたが、少数の試料に限られていた。尿中濃度についても測定したが、糞の混入のため TK パラメータを算出しなかった。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。

2.6.6.1.3　遺伝毒性

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。

2.6.6.1.4　がん原性

AJG555 のがん原性試験は実施していない。

2.6.6.1.5　生殖発生毒性

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。

2.6.6.1.6　その他の毒性試験

2.6.6.1.6.1　モビプレップ製剤の反復投与毒性

AJG555 と同じ有効成分（マクロゴール 4000）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。

2.6.6.1.6.2　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、ラットに PEG 4000 を経口投与した際の LD_{50} 値は 59000 mg/kg、ウサギに PEG 4000 を経口投与した際の LD_{50} 値は 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、死亡はみられず、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。

2.6.6.1.6.3　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。

2.6.6.2　単回投与毒性試験

AJG555

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ことから、AJG555 の単回投与毒性試験は実施しなかった。

ポリエチレングリコール（PEG）

高分子量の PEG の経口投与による単回投与毒性試験に関する文献情報を以下に示した。

Sherman 系ラットに PEG 4000 を経口投与した際の LD_{50} 値は 59000 mg/kg であった [1)]。New Zealand White ウサギに PEG 4000 を経口投与した際の LD_{50} 値は 76000 mg/kg であった [1)]。

2.6.6.3　反復投与毒性試験

AJG555

2.6.6.3.1　ラットの 7 日間経口投与用量設定試験

〔概要表番号：2.6.7.6、第 4 部資料番号：4.2.3.2-1（評価）〕

90 日間経口投与毒性試験の用量設定のため、ラットにおける AJG555 の最大耐量を検討した。本試験は GLP を遵守して実施した。

1 群雌雄各 5 例の SD ラットに AJG555 を 1 日 2 回、6 時間間隔で 7 日間経口投与した。投与用量は 20000、40000 及び 60000 mg/kg/day（1 回当たり 10000、20000 及び 30000 mg/kg）とした。対照群には水を同様に投与した。

60000 mg/kg/day 群の雄 1 例が投与 7 日目の 1 回目投与後に死亡し、持続性の下痢が死因と考えられた。20000 mg/kg/day 以上の群で軟便又は下痢及び摂水量の増加が認められ、浸透圧剤である AJG555 の薬理作用に関連した変化と考えられた。さらに、40000 mg/kg/day 以上の群で腹部膨満及び自発運動減少、60000 mg/kg/day 群で立毛及び腹臥が認められた。40000 mg/kg/day 以上の群の雄で摂餌量の減少、60000 mg/kg/day 群の雄で体重の減少が認められた。解剖検査所見及び臓器重量に AJG555 投与に関連した変化はなかった。

以上の結果から、最大耐量は 60000 mg/kg/day と考えられた。

2.6.6.3.2　ラットの 90 日間経口投与毒性試験

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

1 群雌雄各 15 例の SD ラットに、AJG555 を 1 日 2 回、6 時間間隔で 90 日間経口投与した。本試験は GLP を遵守して実施した。

投与用量は 10000、40000 及び 60000 mg/kg/day（1 回当たり 5000、20000 及び 30000 mg/kg）とした。60000 mg/kg/day 群では死亡数の増加のため、投与 22 日目に用量を 50000 mg/kg/day に減量した。対照群には水を同様に投与した。0 及び 60000／50000 mg/kg/day 群にはそれぞれ雌雄各 5 例を追加し、投与期間終了後 4 週間休薬させた。AJG555 投与群には雌雄各 9 例を追加し、AJG555 投与後の PEG の TK を検討した。

投与期間中に 60000／50000 mg/kg/day 群で雄 9 例及び雌 8 例が死亡し、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、ALT 及び 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として知られており [2)] 、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。

病理組織学的検査では、AJG555 投与に関連した変化は認められなかった。副腎、脳、腎臓、大腸、肝臓、肺、リンパ節、精嚢、小腸、脾臓、胃及び胸腺に認められた変化はすべて浸透圧剤である AJG555 の薬理作用によるストレスに関連したものと考えられた。

眼科学的検査所見では、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 AJG555 に含まれていると考えられる低分子量のオリゴマー（PEG 600 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。測定の結果、オリゴマー（n=11、13、16 及び 18）が微量検出されたが、少数の試料に限られていた。尿中濃度についても測定したが、糞の混入のため TK パラメータを算出しなかった。

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。

2.6.6.3.3　イヌの用量漸増反復投与毒性試験

〔概要表番号：2.6.7.6、第 4 部資料番号：4.2.3.2-3（評価）〕

90 日間経口投与毒性試験の用量設定のため、イヌにおける用量漸増試験を実施し、AJG555 の最大耐量を検討した。本試験は GLP を遵守して実施した。

雌雄各 2 例のビーグル犬に AJG555 を 1 日 2 回、4 用量を漸増方式でそれぞれ 3 日間連続して経口投与した。投与用量は 10000、20000、40000 及び 60000 mg/kg/day（1 回当たり 5000、10000、20000 及び 30000 mg/kg）とした。媒体には水を用いた。

途中死亡例はなかった。10000 mg/kg/day では一般症状の変化はなかった。20000 mg/kg/day 以上では全例で下痢及び嘔吐が繰り返し認められ、浸透圧剤である AJG555 の薬理作用に関連した変

化と考えられた。体重、摂餌量、心電図検査所見、解剖検査所見及び臓器重量に AJG555 投与に関連した変化はなかった。

以上の結果から、最大耐量は 60000 mg/kg/day と考えられた。

2.6.6.3.4　イヌの 90 日間経口投与毒性試験

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

各群雌雄各 4 例のビーグル犬に、AJG555 を 1 日 2 回、6 時間間隔で 90 日間経口投与した。本試験は GLP を遵守して実施した。

投与用量は 10000、40000 及び 60000 mg/kg/day（1 回当たり 5000、20000 及び 30000 mg/kg）とした。60000 mg/kg/day 群では著明な毒性所見が認められたため、投与 29 日目に投与用量を 50000 mg/kg/day に減量した。対照群には水を同様に投与した。0 及び 60000／50000 mg/kg/day 群にはそれぞれ雌雄各 2 例を追加し、投与期間終了後 4 週間休薬させた。

投与期間中に 60000／50000 mg/kg/day 群で雄 1 例が死亡し、雌 1 例が瀕死屠殺され、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 A/G 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。

病理組織学的検査では、AJG555 投与に関連した変化はなかった。副腎、生殖器系、消化管及びリンパ系組織に認められた変化はすべて浸透圧剤である AJG555 の薬理作用によるストレスに関連したものと考えられた。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、解剖検査所見及び臓器重量に 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。測定の結果、オリゴマーが微量検出されたが、少数の試料に限られていた。尿中濃度についても測定したが、糞の混入のため TK パラメータを算出しなかった。

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。

ポリエチレングリコール（PEG）

高分子量の PEG の経口投与による反復投与毒性試験に関する情報を以下に示した。

1 群雌雄各 10 例の SD ラットに PEG 3350 を 90 日間経口投与した（1 日 1 回投与）。投与用量は 1500、3000 及び 6000 mg/kg/day とした。6000 mg/kg/day 群の雄 1 例が 62 日に死亡したが、死

亡前に明らかな一般症状の変化はなく、偶発的な死亡と考えられた。一般症状、身体検査所見、体重、摂餌量、血液学的検査所見、血液化学的検査所見、尿検査所見、眼科学的検査所見、解剖検査所見、臓器重量及び病理組織学的検査所見に、投与に関連した変化はなかった。したがって、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〔概要表番号：2.6.7.16、第 4 部資料番号：4.2.3.7.7-1（参考）〕。

1 群雌雄各 5 例のラットに PEG 200、PEG 300、PEG 400、PEG 600、PEG 1000、PEG 1500、PEG 1540、PEG 4000 及び PEG 6000 を 90 日間混餌投与した。餌中の濃度は 2%、4%、8%、16%及び 24%とした。その結果、死亡はなく、明らかな毒性徴候は認められなかった。体重の減少（餌中濃度 8%以上）、腎臓及び肝臓重量の増加（餌中濃度 16%以上）が、分子量にかかわらず認められた。体重に対する影響は餌中に非栄養成分の PEG が大量に含まれていることによる栄養成分の減少に関連した可能性が考えられた[3),4)]。

1 群 4 例のイヌ（ビーグル犬及びコッカースパニエル）に PEG 1540 及び PEG 4000 を 1 年間混餌投与した。餌中の濃度は 2%とした。その結果、死亡はみられず、投与に関連した変化はなかった〔概要表番号：2.6.7.16、第 4 部資料番号：4.2.3.7.7-2（参考）〕。

2.6.6.4 遺伝毒性試験

AJG555

2.6.6.4.1 *In vitro* 試験

2.6.6.4.1.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

〔概要表番号：2.6.7.8.1、第 4 部資料番号：4.2.3.3.1-1（評価）〕

ネズミチフス菌 TA1535、TA1537、TA98 及び TA100 菌株並びに大腸菌 WP2*uvrA* 菌株に AJG555 を適用した際の遺伝子突然変異誘発性を検討した。本試験は GLP を遵守して実施した。

用量設定試験では最高用量の 5000 μg/プレートまで、細胞毒性又は被験物質の析出は認められなかった。本試験の用量は 17、50、167、500、1667 及び 5000 μg/プレートとした。代謝活性化系（Aroclor-1254 で誘導したラット肝由来 S9）の存在下及び非存在下で、2 回（プレート法及びプレインキュベーション法）試験を実施した。

その結果、2 試験共にいずれの菌株においても最高用量の 5000 μg/プレートまで遺伝子突然変異誘発性はみられなかった。

2.6.6.4.1.2 マウスリンフォーマ TK 試験

〔概要表番号：2.6.7.8.2、第 4 部資料番号：4.2.3.3.1-2（評価）〕

マウスリンパ腫 L5178Y 細胞に AJG555 を 4 時間又は 24 時間適用した際の、遺伝子突然変異誘発性を検討した。本試験は GLP を遵守して実施した。

用量設定試験では最高用量の 5000 μg/mL まで細胞毒性は認められなかった。本試験の用量は 625、1250、2500 及び 5000 μg/mL とした。代謝活性化系の存在下（4 時間処理）及び非存在下（4 又は 24 時間処理）で 4 回試験を実施した。

本試験では最高用量の 5000 μg/mL まで遺伝子突然変異誘発性は認められなかった。

2.6.6.4.2 *In vivo* 試験

2.6.6.4.2.1 げっ歯類（マウス骨髄）を用いる小核試験

〔概要表番号：2.6.7.9.1、第 4 部資料番号：4.2.3.3.2-1（評価）〕

1 群雌雄各 5 例の CD-1 マウスに AJG555 を 2 回（24 時間間隔）経口投与した。本試験は GLP を遵守して実施した。

投与用量は 2000 mg/kg/day とし、対照群には水を同様に投与した。投与開始後 48 時間に骨髄試料を採取して、骨髄赤血球中に小核を誘発する可能性を検討した。用量設定試験では、1 群雌雄各 1 例のマウスに AJG555 を 50、125、350、800 及び 2000 mg/kg/day の用量で 0 及び 24 時間に経口投与したが、毒性所見又は死亡例は認められなかった。

本試験では、2000 mg/kg/day で骨髄赤血球に小核の誘発は認められず、骨髄毒性も認められなかった。

ポリエチレングリコール（PEG）

高分子量の PEG の遺伝毒性試験に関する情報を以下に示した。

PEG 6000 について、マウスリンフォーマ TK 試験（代謝活性化系非存在下）を実施した。用量は 50100～150000 mg/L とした。その結果、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[3),5)]。

PEG 4000 について、マウス脾臓細胞を用いる UDS 試験を実施した。その結果、検討した最高用量まで DNA 合成に影響を示さなかった[6)]。

PEG 1000 について、細菌を用いる復帰突然変異試験を代謝活性化系の存在下及び非存在下で実施した。用量は 300～50000 μg/プレートとした。その結果、遺伝子突然変異誘発性は認められなかった〔概要表番号：2.6.7.16、第 4 部資料番号：4.2.3.7.7-3（参考）〕。

PEG 1000 について、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を代謝活性化系の存在下及び非存在下で実施した。用量は 2～10%とした。その結果、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〔概要表番号：2.6.7.16、第 4 部資料番号：4.2.3.7.7-4（参考）〕。

Polyox N-10（100 kDa の PEG）について、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を実施した。その結果、いずれも陰性であった[7)]。

2.6.6.5 がん原性試験

AJG555

AJG555 のがん原性試験は実施していない。

ポリエチレングリコール（PEG）

高分子量の PEG の経口投与によるがん原性試験に関する情報を以下に示した。

1 群雌雄各 20 例の Wistar 系ラットに PEG 4000 を 2 年間混餌投与した。餌中の濃度は 0%、0.5%、1%、2%、4%及び 8%とした。その結果、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[3),4)]。

1 群雌雄各 20 例の Wistar CF ラットに PEG 4000 を 2 年間混餌投与した。餌中の濃度は 0%、0.5%、1%、2%、4%及び 8%（雄では 0、200、390、760、1670 及び 3390 mg/kg/day、雌では 0、260、470、1000、1960 及び 4640 mg/kg/day に相当）とした。対照群及び 8%群にはラットを追加し、1 年間投与後に肝臓及び腎臓の重量測定及び病理組織学的検査を実施した。その結果、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〔概要表番号：2.6.7.16、第 4 部資料番号：4.2.3.7.7-5（参考）〕。

1 群雌雄各 50 例の F344 ラットに Polyox N-10 を 104 週間混餌投与した。餌中の濃度は最大 2%（1026～1269 mg/kg/day に相当）とした。その結果、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がほとんどないことが示された [7)]。

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

AJG555

2.6.6.6.1　受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験

2.6.6.6.1.1　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

〔概要表番号：2.6.7.12.1、第 4 部資料番号：4.2.3.5.1-1（評価）〕

1 群 20 例の雄 SD ラットに AJG555 を 1 日 2 回、6 時間間隔で交配前 4 週間及び 3 週間の交配期間終了まで、1 群 20 例の雌 SD ラットに交配前 2 週間及び交配期間から妊娠 7 日まで経口投与した。本試験は GLP を遵守して実施した。

投与用量は 10000、20000 及び 40000 mg/kg/day（1 回当たり 5000、10000 及び 20000 mg/kg）とし、対照群には水を同様に投与した。雄は 3 週間の交配期間終了後に解剖検査に、雌は妊娠 13 日に帝王切開に供した。

AJG555 投与に関連した死亡例はなかった。10000 mg/kg/day 以上の群では、ほぼ全例で粥状便又は下痢が、一部の雄で立毛が認められた。10000 mg/kg/day 以上の群の雌で摂餌量の減少が認められた。20000 mg/kg/day 以上の群の雄では体重及び摂餌量の減少が認められた。これらの変化は用量依存的に、程度が強く、頻度が高くなった。これらの変化は、浸透圧剤である AJG555 の過剰な薬理作用に関連していると考えられた。

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なかった。解剖検査では AJG555 投与に関連した変化は認められなかった。

上記の結果から、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。親動物の受胎能、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。

2.6.6.6.2　胚・胎児発生に関する試験

2.6.6.6.2.1　ラットの胚・胎児発生に関する試験

〔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）〕

1 群 25 例の雌 SD ラットに AJG555 を 1 日 2 回、6 時間間隔で妊娠 6 日から妊娠 17 日まで経口投与した。本試験は GLP を遵守して実施した。

投与用量は 10000、20000 及び 40000 mg/kg/day（1 回当たり 5000、10000 及び 20000 mg/kg）とし、対照群には水を同様に投与した。母動物は妊娠 20 日に帝王切開に供した。1 群雌 6 例を追加して AJG555 投与後の PEG の TK を検討した。

母動物では、40000 mg/kg/day 群で 1 例が死亡した。死亡動物では、立毛、下痢、肺の赤色化及び消化管の拡張が認められた。20000 mg/kg/day 以上の群では軟便又は下痢が、40000 mg/kg/day 群では立毛及び自発運動減少が認められた。さらに、20000 mg/kg/day 以上の群では摂餌量の減少、40000 mg/kg/day 群では体重の減少及び摂水量の増加が認められた。20000 mg/kg/day 以上の群で認められた変化は浸透圧剤である AJG555 の薬理作用に関連した変化と考えられた。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。10000 mg/kg/day 群では AJG555 投与に関連した変化はみられなかった。

胎児では、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。20000 mg/kg/day 以上の群で、試験施設における背景値の範囲内であったが、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。10000 mg/kg/day 群では AJG555 投与に関連した変化はみられなかった。

TK では、血漿試料中の低分子量のオリゴマー（オリゴマー11、13、16 及び 18）を吸収の指標として測定した。血漿試料の分析により、オリゴマー11、13、16 及び 18 が微量検出されたが、少数の試料のみで定量下限（0.5 μg/mL）を超えていた。最も高い血漿中濃度はオリゴマー18 で認められた。

上記の結果から、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。母動物に対する無影響量は 10000 mg/kg/day と考えられた。胎児に対する無影響量は 10000 mg/kg/day と考えられた。

2.6.6.6.2.2　ウサギの胚・胎児発生に関する用量設定試験

〔概要表番号：2.6.7.11、第 4 部資料番号：4.2.3.5.2-2（評価）〕

ウサギの胚・胎児発生に関する試験の用量設定試験として、1 群 3 例の雌 Himalayan ウサギに AJG555 を 1 日 2 回、6 時間間隔で妊娠 6 日から妊娠 20 日まで経口投与した。本試験は GLP を遵守して実施した。

投与用量は 2000、6000、20000 及び 40000 mg/kg/day（1 回当たり 1000、3000、10000 及び 20000 mg/kg）とし、対照群には水を同様に投与した。母動物は妊娠 29 日に帝王切開に供した。

母動物では、40000 mg/kg/day 群の 3 例全例が妊娠 7 日に死亡した。死亡動物では、死亡当日に自発運動減少が認められた。

2000 mg/kg/day 以上の群で軟便又は下痢が認められ、浸透圧剤である AJG555 の薬理作用に関連した変化と考えられた。また、2000 mg/kg/day 以上の群で体重及び摂餌量の減少並びに摂水量の増加が認められた。解剖検査では、2000 mg/kg/day 以上の群で消化管に刺激性変化が認められ、用量依存的に程度が強くなった。2000 mg/kg/day 以上の群で妊娠子宮重量の減少が認められた。20000 mg/kg/day 群の 3 例中 2 例で妊娠 24 日及び 26 日に流産が認められた。

胎児では、いずれの群においても影響はみられず、AJG555 投与に関連した外表異常又は外表変異の頻度の増加はなかった。

以上の結果から、ウサギの胚・胎児発生に関する試験の投与用量として、600、2000 及び 6000 mg/kg/day（1 回当たり 300、1000 及び 3000 mg/kg、1 日 2 回投与）が適切と考えられた。

2.6.6.6.2.3　ウサギの胚・胎児発生に関する試験

〔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）〕

1 群 24 例の雌 Himalayan ウサギに AJG555 を 1 日 2 回、6 時間間隔で妊娠 6 日から妊娠 20 日まで経口投与した。投与用量は 600、2000 及び 6000 mg/kg/day（1 回当たり 300、1000 及び 3000 mg/kg）とし、対照群には水を同様に投与した。母動物は妊娠 29 日に帝王切開に供した。本試験は GLP を遵守して実施した。

母動物では、AJG555 投与に関連した死亡例はなかった。600 mg/kg/day 群の 2 例並びに 2000 及び 6000 mg/kg/day 群の各 5 例で妊娠 21 日から 28 日に流産が認められた。その他、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。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みられなかった。

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。特に増加した骨格変異は胸骨融合（発現率：13.5%）であり、試験施設の背景データの発現率（0.0～13.0%）をわずかに上回っていた。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[8),9)]。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。

その他、胎児では 6000 mg/kg/day 群において、母動物 2 例の 3 胎児で前肢の屈曲（発現率：3.4%）が、母動物 1 例の 1 胎児で後肢の屈曲（発現率：1.1%）が認められたが、試験施設の背景データの発現率（前肢の屈曲：0.0～3.5%、後肢の屈曲：0.0～3.4%）の範囲内であった。AJG555 の主要

有効成分であるマクロゴール 4000 は、経口投与してもほとんど吸収されない安全な高分子量化合物であること〔2.6.4.2.2 項参照〕、また、AJG555 に含まれる電解質も医薬品添加剤の使用前例の範囲内か通常の食事と同様の摂取レベルであることからも、AJG555 投与の影響とは考えにくく、偶発的変化と考えられた。

TK では、血漿試料中の低分子量のオリゴマー（オリゴマー11、13、16 及び 18）を吸収の指標として測定した。血漿試料の分析により、オリゴマー18 は少数の試料で定量下限（0.5 μg/mL）を超えて検出された。その他のオリゴマーはすべての試料で定量下限未満であった。

以上の結果から、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。母動物における無毒性量は 600 mg/kg/day 未満と考えられた。胎児の無毒性量は 2000 mg/kg/day と考えられた。

2.6.6.6.3　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

2.6.6.6.3.1　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

〔概要表番号：2.6.7.14.1、第 4 部資料番号：4.2.3.5.3-1（評価）〕

1 群 20 例の雌 SD ラット（F_0 世代）に AJG555 を 1 日 2 回、6 時間間隔で妊娠 6 日から授乳 21 日まで経口投与した。本試験は GLP を遵守して実施した。

投与用量は 10000、20000 及び 30000 mg/kg/day（1 回当たり 5000、10000 及び 15000 mg/kg）とし、対照群には水を同様に投与した。母動物は自然分娩させ、出生児の離乳後に解剖検査に供した。各母動物の出生児のうち雄 1 例及び雌 1 例（F_1 世代）は成熟するまで飼育し、13 週齢で交配させた。雄は交配期間終了後に、雌は自然分娩させて 3 週間の授乳期間後に解剖検査に供した。選択されなかった F_1 出生児は機能検査及び身体発育分化指標の検討後に解剖検査に供した。F_2 世代の出生児は 3 週間の授乳期間後に解剖検査に供した。

F_0 世代：AJG555 投与に関連した死亡例はなかった。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が、体重に影響はなかった。20000 mg/kg/day 群では雌の生殖能パラメータに影響はなかったが、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。解剖検査では AJG555 投与に関連した変化はなかった。その他、10000 mg/kg/day 群で授乳期間中に粥状便が認められたが、AJG555 の薬理作用と考えられた。

F_1 世代：離乳までの期間、F_1 出生児の一般症状、体重、機能検査所見及び解剖検査所見に AJG555 投与に関連した影響はなかった。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 世代の親動物では死亡及び一般症状の変化はみられず、雌の受胎能、交配に要した日数、生殖能パラメータ及び解剖検査所見に影響はなかった。10000 及び 20000 mg/kg/day 群では身体発育分化に影響はなかった。その他、20000 mg/kg/day 以上の群の F_1 雄で受胎能の軽度な減少が認められたが、試験施設における背景値の範囲内の変動であった。

F_2 世代：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なかった。

以上の結果から、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 世代の出生児に対する無影響量は 30000 mg/kg/day と考えられた。

2.6.6.6.4　新生児を用いた試験

AJG555 の新生児を用いた試験は実施していない。

ポリエチレングリコール（PEG）

高分子量の PEG の経口投与による生殖発生毒性試験に関する情報を以下に示した。

1 群 16 例の雌ラット及び 1 群 8 例の雄ラットに PEG 1540 を混餌投与し、その後 2 世代にわたり投与を継続した。餌中の濃度は 4%とした。F_0 親動物を交配させ、自然分娩させた後、F_1 出生児を離乳まで哺育させた。離乳時に選択した F_1 出生児を交配させ、自然分娩させた後、F_2 出生児を離乳まで哺育させた。さらに、離乳時に選択した F_2 出生児を交配させ、自然分娩させた後、F_3 出生児を離乳まで哺育させた。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）に薬物投与に関連した変化はないことから、3 世代試験で受胎能又は生殖能パラメータに影響はないと考えられた〔概要表番号:2.6.7.16、第 4 部資料番号:4.2.3.7.7-6（参考）〕。

ラットに PEG 4000（最大 62 mg/kg/day）を 2 年間経口投与した試験の中で、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 [3)]。

SD ラットに Polyox N-10 を混餌投与した。餌中の濃度は 2%とした。その結果、受胎能、精子の形態又は初期胚発生に影響はなかった [7)]。

2.6.6.7　局所刺激性試験

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、AJG555 の局所刺激性試験は実施しなかった。

2.6.6.8　その他の毒性試験

2.6.6.8.1　抗原性試験

AJG555 の抗原性試験は実施していない。

2.6.6.8.2　免疫毒性試験

AJG555 の免疫毒性試験は実施していない。

反復投与毒性試験で免疫毒性を示唆する変化はなかった。

2.6.6.8.3　依存性試験

AJG555 の薬物乱用に関する非臨床試験は実施していない。

反復投与毒性試験で中枢神経系に対する影響は示されていない。

2.6.6.8.4　その他の試験

2.6.6.8.4.1　モビプレップ製剤の反復投与毒性

AJG555 の 6.8523 g 分包中及びモビプレップ製剤の 244.212 g 分包中の主な有効成分量を表 2.6.6-2 に示した。モビプレップ製剤は AJG555 と同じ有効成分（マクロゴール 4000）を含有している。

表 2.6.6-2　主な有効成分量の比較

AJG555（6.9 g）		モビプレップ製剤（244.212 g）	
有効成分	配合量（g/包）	有効成分	配合量（g/袋）
マクロゴール 4000	6.5625	マクロゴール 4000	200.0
塩化ナトリウム	0.1754	無水硫酸ナトリウム	15.0
炭酸水素ナトリウム	0.0893	塩化ナトリウム	5.382
塩化カリウム	0.0251	塩化カリウム	2.03

モビプレップ製剤ではイヌの 4 週間反復試験が実施されており、雌雄のビーグル犬に、4.06 g/kg/day（1 日最大臨床用量）、8.13 g/kg/day（2 倍濃度）、12.12 g/kg/day（3 倍濃度：最大溶解可能濃度）のモビプレップ製剤を 1 日 3 回（11.1 mL/kg×3 回：約 1 時間間隔）投与した結果、各投与群で死亡例は認められず、体重、摂餌量、呼吸数、心電図検査、血圧、眼科学的検査、血液学的検査、血液化学的検査、病理解剖学的検査、臓器重量及び病理組織学的検査に影響は認められていない。4.06 g/kg 以上の群の雌雄で下痢及び尿中ナトリウムの高値、4.06 g/kg 群の雄及び 8.13 g/kg 以上の群の雌雄で嘔吐及び摂水量の高値が、また、投与後の経時的なパラメータ推移の確認において 4.06 g/kg 群の雄及び 8.13 g/kg 以上の群の雌雄で血清ナトリウム濃度の高値、8.13 g/kg 以上の群の雌雄で血清塩素濃度及び摂水量の高値が一時的に認められた。以上の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したものであり、毒性学的意義はないと判断されている（無毒性量は 12.12 g/kg/day と推定）[10]。

2.6.6.8.4.2　ポリエチレングリコール（PEG）の毒性

PEG の毒性情報については、AJG555 の毒性情報と共に各項で記載した。

2.6.6.8.4.3　電解質の毒性

AJG555 には、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の電解質（塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウム）が添加されている。各電解質の毒性情報について以下にまとめた。

(1)　塩化ナトリウム

製剤中の添加物としては、塩化ナトリウムは実質的に毒性がなく、刺激性がない物質とみなされている[11]。経口投与に関する情報を以下に示した。

ラットに単回経口投与した際の LD_{50} 値は 3000 mg/kg[11] 及び 3750 mg/kg[12] と報告されている。

雄ラットに塩化ナトリウムを 1 週間に 5 日、最長 100 日間経口投与した。投与用量は 2570～6140 mg/kg とした。その結果、試験期間中に死亡例が認められ、100 日間の投与で半数の動物が死亡する投与量は 2690 mg/kg と推定された。肝臓、腎臓、血管系及び中枢神経系に毒性所見が認められ、低体温性悪液質に関連していると考えられた。その他に、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[12]。

1 群雄 50 例のラットに塩化ナトリウムを 2 年間混餌投与した。餌中の濃度は 4%とした。その結果、生存率及び腫瘍性変化の発生頻度に影響はなかった。対照群と比較して、慢性胃炎及び潰瘍の発生頻度の増加が認められた[13]。

(2) 炭酸水素ナトリウム

公表論文でレビューされているが、毒性に関する情報は限られている[14]。経口投与に関連する情報を以下に示した。

ラットに炭酸水素ナトリウムを単回経口投与した際の LD_{50} 値は 4000 mg/kg 以上、7334 mg/kg 及びおよそ 5000 mg/kg と報告されている[14]。また、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いことが報告されている[14]。

細菌を用いる復帰突然変異試験 2 試験及び細菌を用いる DNA 修復試験で、炭酸水素ナトリウムはそれぞれ最大 10 mg/プレート及び最大 5 mg/ウェル（代謝活性化系非存在下では最大 2.5 mg/ウェル）まで、代謝活性化系の存在下及び非存在下で遺伝毒性は認められなかった。また、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で最大 1 mg/mL まで代謝活性化系の非存在下で遺伝毒性は認められなかった[14]。

雄ラットに炭酸水素ナトリウムを 104 週間混餌投与した。餌中の濃度は 0.64%とした。その結果、生存率及び腫瘍性病変の発生頻度に影響はなかった[14]。

マウス、ラット及びウサギに、炭酸水素ナトリウムをそれぞれ妊娠 6～15 日、妊娠 6～15 日及び妊娠 6～18 日に経口投与した。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 とした。その結果、胎児の発生に影響はなかった[14]。

(3) 塩化カリウム

公表論文でレビューされているが、毒性に関する情報は限られている[15]。経口投与に関連する情報を以下に示した。

マウス及びラットに塩化カリウムを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 と報告されている[11]。また、ラットの LD_{50} 値として 3020 mg/kg も報告されている[15),16),17)]。また、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いことが報告されている[15]。

細菌を用いる復帰突然変異試験で、塩化カリウムは最大 10 mg/プレートまで代謝活性化系の存在下及び非存在下で遺伝毒性を示さなかった[15]。また、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、それぞれ 4 mg/mL 以上及び 5.5 mg/mL 以上で高用量作用（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[15]。

1 群 50 例の雄ラットに塩化カリウムを混餌投与で 104 週間投与した。餌中の濃度は 0.25%、1%及び 4%（110、450 及び 1820 mg/kg に相当）とした。その結果、生存率及び腫瘍性病変の発生頻度に影響はなかった。塩化カリウム投与群で慢性胃炎及び潰瘍の発生頻度が増加し、局所作用と考えられた[13),15)]。

マウス及びラットに塩化カリウムを妊娠 5～15 日にそれぞれ 2.35～235 mg/kg 及び 3.1～310 mg/kg 経口投与した。その結果、胎児の発生に影響はなかった[15)]。

また、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いずれも日本薬局方に収載されている医薬品添加剤である。AJG555 に含まれる各電解質の 1 日最大使用量（6.9 g×6 包）と国内における使用前例について表 2.6.6-3 に示した。

表 2.6.6-3　AJG555 に含まれる各電解質の 1 日最大使用量と使用前例

AJG555 に含まれる電解質	1 日最大使用量 （6.9 g×6 包）	使用前例 （経口投与）
塩化ナトリウム	1052.4 mg（175.4 mg×6）	600 mg
炭酸水素ナトリウム	535.8 mg（89.3 mg×6）	1.35 g
塩化カリウム	150.6 mg（25.1 mg×6）	200 mg

炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウムは使用前例の範囲内であることからも、毒性は示さないと考えられた。塩化ナトリウムは医薬品添加剤としての使用前例を超えているが、通常の食事と同様の摂取レベル（成人における 1 日の食事に含まれる塩化ナトリウム量：5～12g）であり[11)]、毒性は示さないと考えられた。

2.6.6.9　考察及び結論

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。

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は、AJG555 は高用量域でも良好な忍容性を示した。ラット及びイヌにおける無毒性量は 10000 mg/kg/day であった。高用量（最大 60000／50000 mg/kg/day）では、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）が認められたほか、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及びさまざまな臓器重量の変化が認められた。ラットではすべての AJG555 投与群で盲腸の拡張も認められた。しかしながら、AJG555 投与に関連した病理組織学的変化は認められず、認められた変化は休薬期間に回復性を示した。認められた所見は、長期間に及ぶ強い便通に関連した消化管機能の乱れ及びストレスとの関連が示唆された。さらに、非吸収性物質（特にマクロゴール 4000）が消化管内に大量に滞留することから、動物に食欲があったとしても餌の摂取量が制限されたと考えられた。また、高用量の AJG555 によって認められる多くの変化（摂水量の増加、腎臓重量の増加及び盲腸の拡張など）は、ほとんど吸収されない浸透圧剤が消化管内に存在することに対応して発生することが知られている [2)] 。このことから、これらの変化は毒性作用ではなく、過剰な薬理作用と判断した。デンプン類、食物性繊維類、糖アルコール類、乳糖、PEG 及び硫酸マグネシウムなどの多様な物質によるげっ歯類の盲腸サイズの増加は、当該変化に関与する物質にかかわらず浸透圧による内圧の増加による生理的な適応と考察されている [18)] 。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 の 1 日最大使用量は 6.9 g×6 包である。ヒトの体重を 60 kg とした際の 1 日最大投与量は 690 mg/kg に相当し、ラット及びイヌの無毒性量における安全マージンは約 14 倍と考えられた。

AJG555 は *in vitro* 試験 2 試験及び *in vivo* 試験 1 試験において遺伝毒性を示さなかった。

生殖発生毒性試験では、催奇形性は認められなかった。ラット及びウサギの胚・胎児発生で認められた胎児の変化（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）については、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。ラットの親動物で認められた変化は反復投与毒性試験で認められた変化と同様であり、F_0 親動物の一般毒性、受胎能、生殖能及び初期胚発生無毒性量は 10000 mg/kg/day と考えられた。また、ラット F_1 胎児、F_1 親動物及び F_2 胎児に対する無毒性量も 10000 mg/kg/day 以上であった。一方、ウサギは腸内環境の変化に対し、ラットやイヌよりも感受性が高いとされている [19)] 。そのため、ウサギではより低用量である 600 mg/kg/day より、浸透圧剤である AJG555 の過剰な薬理作用によるストレス若しくは生理的状態の変化、又は同時期に認められた摂餌量の減少に関連した変化が認められたと考えられた。

PEG は非常に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は、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り、毒性は示さないと考えられた。

非臨床試験を追加実施しても、既に得られている AJG555 の安全性情報に関して、さらなる情報は得られないと考えられた。

2.6.6.10 図表

図表は本文中の適切な場所に示した。

2.6.6.11 文献

1） Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS. The toxicology of the polyethylene glycols. J Am Pharm Assoc Sci Ed. 1950; 39: 349-54.

2） WHO. Environmental Health Criteria 70: Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. WHO, Geneva, 1987: page 82. http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc70.htm

3） Cosmetics Ingredient Review. 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.

4） Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS. The chronic oral toxicology of the polyethylene glycols. J Am Pharm Assoc Sci Ed. 1955; 44: 27-30.

5） Fruijtier-Pölloth C. Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products. Toxicol. 2005; 214: 1-38.

6） Satory E, Racz I. The effect of pharmaceutical additives on the DNA-synthesis and on repair mechanisms. DNA-repair and Chromatin, International Symposium 1981; Altmann H and Klein G, editors. Publisher: Institute of Biology, Forschungszentr. Seibersdorf, Seibersdort, Austria: 119-24. 1982.

7） Leung HW, Ballantyne B, Hermansky SJ, Frantz SW. Peroral subchronic, chronic toxicity, and pharmacokinetic studies of a 100-kilodalton polymer of ethylene oxide (polyox N-10) in the Fischer 344 rat. Int J Tox. 2000; 19 (5): 305-12.

8） Matsuzawa T, Nakata M, Goto I, Tsushima M. Dietary deprivation induces fetal loss and abortion in rabbits. Toxicology. 1981; 22(3): 255-9.

9） Petrere JA, Rohn WR, Grantham LE 2nd, Anderson JA. Food restriction during organogenesis in rabbits: effects on reproduction and the offspring. Fundam Appl Toxicol. 1993; 21(4): 517-22.

10） 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）

11） Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC. Handbook of Pharmaceutical Excipients : Sodium Chloride, Potassium Chloride, Pharmaceutcal Press and American Pharmacists Association. 2006. Sodium Chloride: 671-4, Potassium Chloride: 600-2.

12） Boyd EM, Abel MM, Knight LM. The chronic oral toxicity of sodium chloride at the range of the $LD_{50(0.1L)}$. Can J Physiol Pharma. 1966; 44: 157-72.

13） Imai S, Morimoto J, Sekiya N, Shima M, Kiyozuka Y, Nakamori K, et al. Chronic toxicity test of KCl and NaCl in F344/Sic rats. 奈医誌. 1986; 37: 115-27.

14） SIDS. OECD Screening Information DataSet (SIDS) High Production Volume Chemicals: Sodium bicarbonate CAS no. 144-55-8. UNEP Publications. 2002. http://www.inchem.org/pages/sids.html

15） SIDS. OECD Screening Information DataSet (SIDS) High Production Volume Chemicals: Potassium chloride CAS no. 7447-40-7. UNEP Publications. 2001. http://www.inchem.org/pages/sids.html

16） Boyd EM, Shanas MN. The acute oral toxicity of potassium chloride. Arch Int Pharma Ther. 1961; CXXXIII (3-4): 275-83.

17） Boyd EM, Shanas MN. The acute oral toxicity of sodium chloride. Arch Int Pharma Ther. 1963; 144 (1-2): 86-96.

18） Greaves P (2007). Digestive System. In: Histopathology of Preclinical Toxicity Studies. Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation, 3rd edition, ed. Greaves P. Academic Press, Chapter 8: 417.

19） Monica KF, Dorcas O, Normal Bacterial Flora of the Rabbit Gastrointestinal Tract: A Clinical Approach. Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine. 2001; 10 (1): 45-7

目　次

2.6.7　毒性試験概要表 3
2.6.7.1　毒性試験一覧表 3
2.6.7.2　トキシコキネティクス試験一覧表 6
2.6.7.3　トキシコキネティクス試験成績一覧表（参考値） 7
2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧 9
2.6.7.5　単回投与毒性試験 10
2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験 11
2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験 12
2.6.7.8　*In Vitro* 遺伝毒性試験 19
2.6.7.9　*In Vivo* 遺伝毒性試験 23
2.6.7.10　がん原性試験 24
2.6.7.11　生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験 25
2.6.7.12　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 26
2.6.7.13　生殖発生毒性試験：胚･胎児発生に関する試験 28
2.6.7.14　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 33
2.6.7.15　局所刺激性試験 36
2.6.7.16　その他の毒性試験（参考資料） 37

略号一覧

略号	内容
A/G	アルブミン/グロブリン
ALT	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	血漿中濃度-時間曲線下面積
AUC_{0-t}	投与直後から時間 t までの血漿中濃度-時間曲線下面積
C_{max}	最高血漿中濃度
GLP	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
SD	―（Sprague Dawley）

2.6.7　毒性試験概要表

2.6.7.1　毒性試験一覧表

被験物質：AJG555

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/day) [a]	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
反復投与毒性試験	CD/Crl:CD (SD)ラット	強制経口（1日2回, 6時間間隔）	7日間	0、20000、40000、60000	適	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.2-1〕
	CD/Crl:CD (SD)ラット	強制経口（1日2回, 6時間間隔）	90日間	0、10000、40000、60000／50000 [b]	適	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.2-2〕
	ビーグル犬	強制経口（1日2回, 6時間間隔）	3日間（漸増投与）	10000、20000、40000、60000	適	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.2-3〕
	ビーグル犬	強制経口（1日2回, 6時間間隔）	90日間	0、10000、40000、60000／50000 [c]	適	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.2-4〕
遺伝毒性試験	ネズミチフス菌 TA1535、TA100、TA98、TA1537 大腸菌 WP2*uvrA*	*In vitro*		17、50、167、500、1667、5000 μg/プレート	適	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.3.1-1〕
	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	*In vitro*		625、1250、2500、5000 μg/mL	適	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.3.1-2〕
	CD-1 マウス	強制経口	2日間	0、2000	適	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.3.2-1〕

2.6.7.1 毒性試験一覧表（続き）

被験物質：AJG555

試験の種類	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg/day) [a]	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
生殖発生毒性試験	CD/Crl:CD (SD)ラット	強制経口 （1 日 2 回、6 時間間隔）	雄：交配前 4 週間から交配期間終了まで 雌：交配前 2 週間から妊娠 7 日まで	0、10000、20000、40000	適	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.5.1-1〕
	CD/Crl:CD (SD)ラット	強制経口 （1 日 2 回、6 時間間隔）	妊娠 6～17 日	0、10000、20000、40000	適	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.5.2-1〕
	Himalayan ウサギ	強制経口 （1 日 2 回、6 時間間隔）	妊娠 6～20 日	0、2000、6000、20000、40000	適	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.5.2-2〕
	Himalayan ウサギ	強制経口 （1 日 2 回、6 時間間隔）	妊娠 6～20 日	0、600、2000、6000	適	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.5.2-3〕
	CD/Crl:CD (SD)ラット	強制経口 （1 日 2 回、6 時間間隔）	妊娠 6 日～授乳 21 日	0、10000、20000、30000	適	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.5.3-1〕

a：特に記載のない場合、反復投与毒性試験の下線を施した用量は無毒性量であることを示す。
b：投与 22 日に 60000 mg/kg/day から 50000 mg/kg/day に減量
c：投与 29 日に 60000 mg/kg/day から 50000 mg/kg/day に減量

2.6.7.1 毒性試験一覧表（続き）（参考資料）

被験物質：各項に記載

試験の種類	被験物質	動物種及び系統	投与方法	投与期間	投与量	GLP適用	実施施設	試験番号	記載箇所
その他の毒性試験	PEG 3350	SD ラット	強制経口（1 日 1 回）	90 日間	0、1500、3000、6000 mg/kg/day	不適	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.7.7-1〕
	PEG 1540 及び PEG 4000	ビーグル犬及びコッカースパニエル	混餌	1 年間	0、2%	不適	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.7.7-2〕
	PEG 1000	ネズミチフス菌 TA1535、TA100、TA98、TA1537、TA1538	*In vitro*		300～50000 μg/プレート	不適	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.7.7-3〕
	PEG 1000	CHO 細胞	*In vitro*		2～10%	不適	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.7.7-4〕
	PEG 4000	Wistar CF ラット	混餌	2 年間	0、0.5、1、2、4、8%	不適	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.7.7-5〕
	PEG 1540	ラット	混餌	a	0、4%	不適	[redacted]	[redacted]	〔4.2.3.7.7-6〕

a：PEG 1540 を混餌投与し、その後 2 世代にわたり投与を継続した。F_0 親動物を交配させ、自然分娩させた後、F_1 出生児を離乳まで哺育させた。離乳時に選択した F_1 出生児を交配させ、自然分娩させた後、F_2 出生児を離乳まで哺育させた。さらに、離乳時に選択した F_2 出生児を交配させ、自然分娩させた後、F_3 出生児を離乳まで哺育させた。

2.6.7.2　トキシコキネティクス試験一覧表

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	投与期間	投与量 (mg/kg/day)	GLP 適用	試験番号	記載箇所
反復投与毒性試験	ラット	強制経口	90 日間	10000、40000、60000／50000	適	[redacted]	〔4.2.3.2-2〕
	イヌ	強制経口	90 日間	10000、40000、60000／50000	適	[redacted]	〔4.2.3.2-4〕
生殖発生毒性試験	ラット	強制経口	妊娠 6～17 日	10000、20000、40000	適	[redacted]	〔4.2.3.5.2-1〕
	ウサギ※	強制経口	妊娠 6～20 日	600、2000、6000	適	[redacted]	〔4.2.3.5.2-3〕

※ウサギ（胚・胎児発生に関する試験）の血漿試料の分析において、ほぼすべての試料で低分子量オリゴマーは定量下限未満であった。

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表（参考値）

被験物質：AJG555

投与量 (mg/kg/day)	投与期間	ラット								イヌ							
		オリゴマー11[a]				オリゴマー13[a]				オリゴマー11[a]				オリゴマー13[a]			
		C_{max} (μg/mL)		AUC (μg·hr/mL)		C_{max} (μg/mL)		AUC (μg·hr/mL)		C_{max} (μg/mL)		AUC (μg·hr/mL)		C_{max} (μg/mL)		AUC (μg·hr/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
10000	1 日	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
	1 日（妊娠 6 日）		NC		NC		NC		NC								
	12 日(妊娠 17 日)		0.61		NC		NC		NC								
	28 日	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0.850	0.208	5.87	2.08	0.213	NC	2.16	NC
	90 日	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	1.413	NC	9.05	NC	NC	NC	NC	NC
20000	1 日（妊娠 6 日）		NC		NC		NC		NC								
	12 日(妊娠 17 日)		NC		NC		NC		NC								
40000	1 日	0.550	NC	3.09	NC	NC	NC	NC	NC	1.482	0.525	5.44	2.67	NC	NC	NC	NC
	1 日（妊娠 6 日）		0.57		NC		NC		NC								
	12 日(妊娠 17 日)		NC		NC		NC		NC								
	28 日	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	2.720	NC	13.30	NC	0.970	NC	5.92	NC
	90 日	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	1.963	1.620	13.48	9.53	0.294	0.208	2.72	2.16
60000 ／50000	1 日	0.610	NC	3.15	NC	NC	NC	NC	NC	0.277	0.788	1.47	3.36	NC	NC	NC	NC
	28 日	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	1.765	0.328	9.63	2.43	0.520	NC	2.80	NC
	90 日	0.860	NC	3.03	NC	NC	NC	NC	NC	2.053	1.913	11.18	10.38	NC	NC	NC	NC

2.6.7.3 トキシコキネティクス試験成績一覧表（参考値）（続き）

被験物質：AJG555

投与量 (mg/kg/day)	投与期間	ラット								イヌ							
		オリゴマー16[a]				オリゴマー18[a]				オリゴマー16[a]				オリゴマー18[a]			
		C_{max} (μg/mL)		AUC (μg·hr/mL)		C_{max} (μg/mL)		AUC (μg·hr/mL)		C_{max} (μg/mL)		AUC (μg·hr/mL)		C_{max} (μg/mL)		AUC (μg·hr/mL)	
		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
10000	1 日	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0.199	NC	1.02	NC
	1 日（妊娠 6 日）		NC		NC		NC		NC								
	12 日(妊娠17 日)		0.56		NC		0.82		3.70								
	28 日	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	0.519	NC	5.09	NC	1.439	NC	11.73	NC
	90 日	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC
20000	1 日（妊娠 6 日）		NC		NC		0.61		3.07								
	12 日(妊娠17 日)		NC		NC		NC		NC								
40000	1 日	NC	NC	NC	NC	1.010	NC	3.76	NC	NC	NC	NC	NC	1.349	NC	4.90	NC
	1 日（妊娠 6 日）		0.53		3.03		1.40		4.28								
	12 日(妊娠17 日)		NC		NC		0.91		4.58								
	28 日	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	NC	1.397	NC	9.38	NC	2.947	0.315	15.90	2.31
	90 日	NC	NC	NC	NC	1.110	NC	7.61	NC	0.245	0.298	2.49	2.30	1.643	1.158	8.77	6.22
60000 ／50000	1 日	NC	NC	NC	NC	4.510	4.000	6.03	5.44	0.316	NC	1.26	NC	1.843	0.473	5.99	2.37
	28 日	NC	NC	NC	NC	1.070	NC	7.30	NC	0.918	NC	5.56	NC	2.253	1.177	11.27	5.91
	90 日	0.720	NC	2.71	NC	2.100	0.550	7.91	2.13	NC	NC	NC	NC	1.430	1.257	8.61	6.29

NC：算出不能

a：オリゴマーに続く数字はポリマー数を表す。

2.6.7.4　毒性試験：被験物質（バッチ毎）一覧

被験物質：AJG555

試験番号	試験の種類	バッチ番号	含量（%） 判定基準：90～110%				
			PEG 3350 （マクロゴール 4000）	重炭酸	塩素	ナトリウム	カリウム
[redacted]	ラットの 7 日間経口投与用量設定試験	[redacted]	99.6	98.2	101.4	99.9	100.0
	イヌの用量漸増反復投与毒性試験						
	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						
	げっ歯類（マウス骨髄）を用いる小核試験						
	ラットの 90 日間経口投与毒性試験	[redacted]	98.3	98.9	100.0	100.4	100.8
	イヌの 90 日間経口投与毒性試験						
	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	[redacted]					
	ラットの胚･胎児発生に関する試験						
	ウサギの胚･胎児発生に関する用量設定試験						
	ウサギの胚･胎児発生に関する試験						
	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						

2.6.7.5 単回投与毒性試験

単回投与毒性試験は実施しなかった。

2.6.7.6　反復投与毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：AJG555

動物種／系統	投与方法 （溶媒／投与形態）	投与期間	投与量 （mg/kg/day）	性別及び動物数／群	無毒性量 （mg/kg/day）	特記すべき所見	試験番号
CD/Crl:CD (SD) ラット	1 日 2 回、6 時間間隔で強制経口投与 （水／懸濁液）	7 日間	0 20000 40000 60000	雌雄各 5 例	推定せず	≧20000 mg/kg/day：軟便又は下痢、摂水量の増加。 ≧40000 mg/kg/day：腹部膨満及び自発運動減少、摂餌量の減少（雄） 60000 mg/kg/day：立毛及び腹臥、体重減少（雄）、雄 1 例が投与 7 日の 1 回目投与後に死亡 最大耐量は 60000 mg/kg/day	[redacted]
ビーグル犬	1 日 2 回、6 時間間隔で強制経口投与 （水／懸濁液）	3 日間	10000 20000 40000 60000	雌雄各 2 例 （漸増投与）	推定せず	≧20000 mg/kg/day：下痢及び嘔吐 最大耐量は 60000 mg/kg/day	[redacted]

2.6.7.7　反復投与毒性試験：重要な試験

2.6.7.7.1　ラットの 90 日間経口投与毒性試験

報告書の題名：90-Day subchronic toxicity study of MOVICOL by repeated oral administration (twice daily) to rats
動物種／系統：CD/Crl:CD (SD)ラット
試験開始週齢：5 週齢
初回投与年月日：2[redacted] 年 3 月 18 日
投与期間：90 日間
休薬期間：4 週間
投与方法：強制経口（1 日 2 回、6 時間間隔）
溶媒／投与形態：水／懸濁液
被験物質：AJG555
試験番号：[redacted]
CTD における記載箇所：〔4.2.3.2-2〕
GLP 適用：適
特記事項：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
無毒性量：10000 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		10000		40000		60000／50000[a]	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
トキシコキネティクス、オリゴマー11[b]									
C_{max}（μg/mL）	投与 1 日			NC	NC	0.550	NC	0.610	NC
	投与 28 日			NC	NC	NC	NC	NC	NC
	投与 90 日			NC	NC	NC	NC	0.860	NC
$AUC_{0\text{-}6h}$（μg·hr/mL）	投与 1 日			NC	NC	3.09	NC	3.15	NC
$AUC_{0\text{-}12h}$（μg·hr/mL）	投与 28 日			NC	NC	NC	NC	NC	NC
$AUC_{0\text{-}12h}$[c]（μg·hr/mL）	投与 90 日			NC	NC	NC	NC	3.03	NC
トキシコキネティクス、オリゴマー13[b]									
C_{max}（μg/mL）	投与 1 日			NC	NC	NC	NC	NC	NC
	投与 28 日			NC	NC	NC	NC	NC	NC
	投与 90 日			NC	NC	NC	NC	NC	NC
$AUC_{0\text{-}6h}$（μg·hr/mL）	投与 1 日			NC	NC	NC	NC	NC	NC
$AUC_{0\text{-}12h}$（μg·hr/mL）	投与 28 日			NC	NC	NC	NC	NC	NC
$AUC_{0\text{-}12h}$[c]（μg·hr/mL）	投与 90 日			NC	NC	NC	NC	NC	NC
トキシコキネティクス、オリゴマー16[b]									
C_{max}（μg/mL）	投与 1 日			NC	NC	NC	NC	NC	NC
	投与 28 日			NC	NC	NC	NC	NC	NC
	投与 90 日			NC	NC	NC	NC	0.720	NC
$AUC_{0\text{-}6h}$（μg·hr/mL）	投与 1 日			NC	NC	NC	NC	NC	NC
$AUC_{0\text{-}12h}$（μg·hr/mL）	投与 28 日			NC	NC	NC	NC	NC	NC
$AUC_{0\text{-}12h}$[c]（μg·hr/mL）	投与 90 日			NC	NC	NC	NC	2.71	NC

2.6.7.7.1 ラットの 90 日間経口投与毒性試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：AJG555

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		10000		40000		60000／50000[a]	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
トキシコキネティクス、オリゴマー18[b]									
C_{max}（μg/mL）	投与 1 日			NC	NC	1.010	NC	4.510	4.000
	投与 28 日			NC	NC	NC	NC	1.070	NC
	投与 90 日			NC	NC	1.110	NC	2.100	0.550
$AUC_{0\text{-}6h}$（μg·hr/mL）	投与 1 日			NC	NC	3.76	NC	6.03	5.44
$AUC_{0\text{-}12h}$（μg·hr/mL）	投与 28 日			NC	NC	NC	NC	7.30	NC
$AUC_{0\text{-}12h}$[c]（μg·hr/mL）	投与 90 日			NC	NC	7.61	NC	7.91	2.13
評価動物数		20	20	15	15	15	15	20	20
特記すべき所見									
死亡及び瀕死屠殺動物数		0	0	0	0	0	0	9	8
一般症状									
軟便／粥状便／水様便		－	－	p	p	p	p	p	p
摂水量の増加		－	－	－	－	p	p	p	p
腹部膨満		－	－	－	－	p	p	p	p
自発運動減少		－	－	－	－	p	p	p	p
床敷の濡れ		－	－	－	－	p	p	p	p
立毛		－	－	－	－	－	－	p	p
体重（g）	1 週	209.16	168.46	212.77	170.46	201.27	171.62	180.04**	166.34
	13 週	441.82	282.50	457.65	283.87	397.26**	313.38**	374.11**	318.07**
摂餌量（g/kg bw/day）	1 週	103.40	121.48	98.29	119.51	90.43**	101.27**	71.44**	75.54**
	13 週	50.11	71.97	46.39	74.52	48.78	69.08	53.78	64.82
眼科学的検査		－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査	検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10
赤血球数（10^{12}/L）	4 週	7.93	7.79	8.05	7.53	8.68**	8.12	8.83**	8.04
	13 週	8.29	7.82	8.27	7.55	9.04**	8.43**	9.48**	9.02**
ヘモグロビン（mmol/L）	4 週	9.98	9.64	10.11	9.34	10.85**	10.08	11.33**	10.15
	13 週	9.81	9.42	9.86	9.08	10.85**	10.22**	11.70**	11.10**
ヘマトクリット（%）	4 週	46.2	43.6	46.6	42.2	50.1**	45.8	53.1**	47.0
	13 週	43.5	41.1	43.6	39.4	47.7**	44.0**	52.7**	48.8**

2.6.7.7.1 ラットの 90 日間経口投与毒性試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：AJG555

投与量（mg/kg/day）			0（対照）		10000		40000		60000／50000 [a]	
性別			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
白血球数	(10^9/L)	4 週	9.62	5.10	10.63	5.73	7.04	4.58	6.17	4.76
		13 週	11.14	5.57	10.05	6.01	7.67**	5.28	4.69**	4.34
好中球比率	(%)	4 週	8.72	13.89	14.73	12.35	27.14	21.76	32.20	22.38
		13 週	17.25	15.20	17.09	17.20	26.45	29.21	45.63	42.66
リンパ球比率	(%)	4 週	87.41	81.25	81.34	82.02	68.17	72.65	62.61	71.64
		13 週	77.16	79.05	78.17	76.68	67.97	65.31	46.84	51.80
単球比率	(%)	4 週	1.74	2.27	1.93	2.78	2.75	2.81	3.29	3.42
		13 週	2.57	2.82	2.23	3.43	3.48	2.95	5.60	4.09
血液化学的検査		検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10
ビリルビン	(μmol/L)	4 週	2.12	2.38	2.17	2.21	2.67**	2.56	2.89**	2.53
		13 週	2.77	2.99	3.28	2.95	3.30	3.00	3.63	2.80
クレアチニン	(μmol/L)	4 週	48.4	53.0	48.5	52.0	51.7	52.7	53.7**	51.1
		13 週	46.0	51.8	46.5	49.8	48.2	51.8	49.9	51.3
グルコース	(mmol/L)	4 週	6.349	5.737	6.627	5.741	7.518	6.281	8.247**	5.894
		13 週	6.859	6.119	7.092	5.806	6.740	6.776	8.177	7.192
総たん白	(g/L)	4 週	61.7	62.4	62.0	62.2	68.7**	69.1**	71.5**	66.2**
		13 週	65.4	65.0	65.6	66.3	70.5**	72.4**	75.6**	75.4**
尿素	(mmol/L)	4 週	4.874	7.410	5.125	7.547	10.461**	11.763**	12.324**	12.872**
		13 週	6.140	7.651	5.576	7.463	11.040**	11.571**	15.758**	14.470**
カルシウム	(mmol/L)	4 週	2.728	2.706	2.727	2.706	2.787	2.845**	2.846**	2.886**
		13 週	2.644	2.667	2.629	2.702	2.670	2.797**	2.833**	2.926**
塩素	(mmol/L)	4 週	103.4	103.3	103.2	103.1	109.3**	107.1	111.1**	107.8**
		13 週	104.6	103.1	105.2	103.8	109.1	106.4**	118.6**	113.3**
カリウム	(mmol/L)	4 週	3.432	3.168	3.455	3.033	3.104	2.717**	2.951**	2.804**
		13 週	3.396	2.955	3.404	2.839	3.136	2.559**	3.167	2.453**
ナトリウム	(mmol/L)	4 週	141.9	141.3	141.5	141.3	148.2**	145.7**	151.1**	146.6**
		13 週	142.1	141.2	142.2	141.2	146.2	145.1**	157.0**	153.3**
ALT	(U/L)	4 週	30.0	28.2	30.4	30.5	35.3	29.4	39.3**	31.4
		13 週	39.3	32.8	34.8	40.8	38.7	36.0	37.0	28.2
AST	(U/L)	4 週	71.4	78.0	76.9	79.1	85.1**	72.7	82.1	73.5
		13 週	72.7	76.7	81.7	89.0	93.0**	75.1	91.7**	75.0

2.6.7.7.1 ラットの 90 日間経口投与毒性試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：AJG555

投与量（mg/kg/day）			0（対照）		10000		40000		60000／50000[a]	
性別			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
尿検査		検査例数	10	10	10	10	10	10	10	10
比重	(g/mL)	4 週	1.023	1.026	1.022	1.026	1071**	1.070**	1.070**	1.070**
		13 週	1.034	1.030	1.023	1.030	1.072**	1.069**	1.070**	1.073**
pH		4 週	8.29	7.75	7.93	7.79	8.95**	8.98**	9.01**	8.98**
		13 週	8.47	7.70	8.54	7.24	8.99**	9.05**	9.00**	8.98**
尿量	(mL/kg bw/24hr)	4 週	34.77	37.71	45.12	46.50	104.08**	89.73**	102.65**	107.96**
		13 週	26.17	22.92	38.43**	26.42	89.13**	111.38**	105.27**	109.77**
尿色調		4 週	－	－	－	－	黄褐色	黄褐色	黄褐色	黄褐色
		13 週	－	－	－	－	黄褐色	黄褐色	黄褐色	黄褐色
解剖検査		検査例数	15	15	15	15	15	15	13[d]	12[d]
盲腸の拡張			0	0	2	1	10	12	9	10
消化管の拡張			0	0	0	0	6	6	8	8
途中死亡動物		検査例数	0	0	0	0	0	0	9	8
		主な所見							黄色液状内容物を含む消化管の拡張、脾臓の小型化、胸腺の小型化又は退色	
臓器重量		検査例数	15	15	15	15	15	15	13	12
副腎	(体重比重量、g/kg bw)	左／右	0.103/0.108	0.210/0.225	0.098/0.103	0.216/0.226	0.120/0.135	0.217/0.218	0.139**/0.150**	0.256/0.240
腎臓	(体重比重量、g/kg bw)	左／右	3.555/3.633	3.732/3.881	3.475/3.523	3.826/3.940	4.168**/4.287**	4.259**/4.325**	4.294**/4.328**	4.338**/4.478**
脾臓	(体重比重量、g/kg bw)		1.779	2.684	1.767	2.720	1.447**	2.341	1.245**	1.872**
胸腺	(体重比重量、g/kg bw)		0.840	1.711	0.759	1.292	0.611	0.975	0.628	0.795
病理組織学的検査[e]			－	－	－	－	－	－	－	－
回復性試験										
評価動物数			5	5	0	0	0	0	3	4
特記すべき所見			－	－					－	－

－：特記すべき所見なし、NC：算出不能、p：所見あり

**：p<0.01（Dunnett's test 又は Student's t-test）

a：投与 22 日目以降、60000 mg/kg/day 群の投与量を 50000 mg/kg/day に減量

b：オリゴマーに続く数字はポリマー数を表す。

c：高用量群では $AUC_{0\text{-}4h}$ を算出

d：90 日間投与終了後、サテライト群（雌雄各 9 例）より雄 5 例、雌 4 例を各々毒性試験群及び回復性試験群に割りあてた。

e：副腎、脳、腎臓、大腸、肝臓、肺、リンパ節、精嚢、小腸、脾臓、胃、及び胸腺で、薬理作用による過度のストレスに関連した変化が認められた。

2.6.7.7.2　イヌの 90 日間経口投与毒性試験

報告書の題名：90-Day subchronic toxicity study of MOVICOL by repeated oral administration (twice daily) to beagle dogs
動物種／系統：イヌ／ビーグル
試験開始週齢：6 ヵ月齢
初回投与年月日：雄 20[redacted] 年 4 月 1 日
雌 20[redacted] 年 4 月 2 日
投与期間：90 日間
休薬期間：4 週間
投与方法：強制経口（1 日 2 回、6 時間間隔）
溶媒／投与形態：水／懸濁液
被験物質：AJG555
試験番号：[redacted]
CTD における記載箇所：〔4.2.3.2-4〕
GLP 適用：適
特記事項：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
無毒性量：10000 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		10000		40000		60000／50000[a]	
性別		雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
トキシコキネティクス、オリゴマー11[b]									
C_{max}（μg/mL）	投与 1 日			NC	NC	1.482	0.525	0.277	0.788
	投与 28 日			0.850	0.208	2.720	NC	1.765	0.328
	投与 90 日			1.413	NC	1.963	1.620	2.053	1.913
$AUC_{0\text{-}6h}$（μg·hr/mL）	投与 1 日			NC	NC	5.44	2.67	1.47	3.36
$AUC_{0\text{-}12h}$（μg·hr/mL）	投与 28 日			5.87	2.08	13.30	NC	9.63	2.43
$AUC_{0\text{-}12h}$（μg·hr/mL）	投与 90 日			9.05	NC	13.48	9.53	11.18	10.38
トキシコキネティクス、オリゴマー13[b]									
C_{max}（μg/mL）	投与 1 日			NC	NC	NC	NC	NC	NC
	投与 28 日			0.213	NC	0.970	NC	0.520	NC
	投与 90 日			NC	NC	0.294	0.208	NC	NC
$AUC_{0\text{-}6h}$（μg·hr/mL）	投与 1 日			NC	NC	NC	NC	NC	NC
$AUC_{0\text{-}12h}$（μg·hr/mL）	投与 28 日			2.16	NC	5.92	NC	2.80	NC
$AUC_{0\text{-}12h}$（μg·hr/mL）	投与 90 日			NC	NC	2.72	2.16	NC	NC
トキシコキネティクス、オリゴマー16[b]									
C_{max}（μg/mL）	投与 1 日			NC	NC	NC	NC	0.316	NC
	投与 28 日			0.519	NC	1.397	NC	0.918	NC
	投与 90 日			NC	NC	0.245	0.298	NC	NC
$AUC_{0\text{-}6h}$（μg·hr/mL）	投与 1 日			NC	NC	NC	NC	1.26	NC
$AUC_{0\text{-}12h}$（μg·hr/mL）	投与 28 日			5.09	NC	9.38	NC	5.56	NC
$AUC_{0\text{-}12h}$（μg·hr/mL）	投与 90 日			NC	NC	2.49	2.30	NC	NC

2.6.7.7.2 イヌの 90 日間経口投与毒性試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：AJG555

投与量（mg/kg/day）			0（対照）		10000		40000		60000／50000[a]	
性別			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
トキシコキネティクス、オリゴマー18[b]										
C_{max}（μg/mL）		投与 1 日			0.199	NC	1.349	NC	1.843	0.473
		投与 28 日			1.439	NC	2.947	0.315	2.253	1.177
		投与 90 日			NC	NC	1.643	1.158	1.430	1.257
$AUC_{0\text{-}6h}$（μg·hr/mL）		投与 1 日			1.02	NC	4.90	NC	5.99	2.37
$AUC_{0\text{-}12h}$（μg·hr/mL）		投与 28 日			11.73	NC	15.90	2.31	11.27	5.91
$AUC_{0\text{-}12h}$（μg·hr/mL）		投与 90 日			NC	NC	8.77	6.22	8.61	6.29
評価動物数			6	6	4	4	4	4	6	6
特記すべき所見										
死亡及び瀕死屠殺動物数			0	0	0	0	0	0	1	1
一般症状										
下痢			－	－	p	p	p	p	p	p
嘔吐[e]			－	－	p	p	p	p	p	p
流涎			－	－	－	－	p	p	p	p
体重（kg）		13 週	10.08	8.55	10.30	8.30	9.10	7.80	8.14**	7.06
摂餌量（g/kg bw/day）		1 週	34.0	32.3	36.0	29.3	33.8	29.5	26.3**	36.2
眼科学的検査			－	－	－	－	－	－	－	－
心電図検査			－	－	－	－	－	－	－	－
血圧			－	－	－	－	－	－	－	－
血液学的検査		検査例数	6	6	4	4	4	4	5	5
ヘマトクリット	(%)	13 週	39.3	39.8	38.8	41.8	38.0	37.8	34.6**	38.2
ヘモグロビン	(mmol/L)	13 週	8.45	8.58	8.35	8.93	8.22	8.18	7.54**	8.42
血液化学的検査		検査例数	6	6	4	4	4	4	5	6（5[c]）
アルブミン	(g/L)	4 週	30.42	29.82	29.00	30.20	28.53	31.38	26.80**	28.43
		13 週	28.75	28.35	27.58	27.85	26.98	28.15	26.16**	26.28
グロブリン	(g/L)	4 週	25.58	26.02	25.50	25.55	28.23	27.13	28.20	27.40
		13 週	24.75	24.33	25.43	24.65	25.80	26.10	27.08	26.72
α_1 グロブリン	(g/L)	4 週	3.27	3.40	2.95	3.25	2.50	2.80	2.10**	2.58**
		13 週	3.05	3.08	2.80	2.93	2.43**	2.88	2.38**	2.62
α_2 グロブリン	(g/L)	4 週	7.93	7.62	7.90	7.38	9.33	8.65	9.44	8.97
		13 週	7.83	7.52	8.13	7.73	8.30	7.50	8.48	8.88
β グロブリン	(g/L)	4 週	11.42	12.03	11.73	11.40	12.68	11.73	12.66	11.80
		13 週	10.48	10.60	10.95	10.70	11.15	11.03	11.20	12.00

2.6.7.7.2 イヌの 90 日間経口投与毒性試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：AJG555

投与量（mg/kg/day）			0（対照）		10000		40000		60000／50000[a]	
性別			雄	雌	雄	雌	雄	雌	雄	雌
γグロブリン	(g/L)	4 週	2.98	2.98	2.93	3.53	3.80	4.03	4.08	3.90
		13 週	3.38	3.13	3.60	3.33	3.95	4.70	4.20	4.02
A/G 比		4 週	1.190	1.152	1.138	1.183	1.025	1.160	0.962	1.045
		13 週	1.167	1.167	1.090	1.133	1.050	1.088	0.974	1.008
クレアチニン	(μmol/L)	4 週	64.5	67.0	62.8	64.0	55.5	56.3	59.6	66.8
		13 週	58.7	60.3	56.8	56.8	50.3	49.0**	48.8**	48.6**
塩素	(mmol/L)	4 週	109.8	111.7	110.0	110.8	106.0	105.5	104.6**	103.8**
		13 週	108.7	108.8	109.3	106.8	107.8	107.0	106.0	106.0**
ナトリウム	(mmol/L)	4 週	145.7	145.8	144.0	145.0	141.3**	140.8	140.2**	139.0**
		13 週	143.3	143.5	143.0	141.3	140.5	141.0	139.8**	140.2**
ALT	(U/L)	4 週	35.0	33.5	43.0	38.8	36.3	43.8	72.2**	46.2
		13 週	35.7	36.3	52.0	36.3	40.8	44.3	43.8	36.8
尿検査			－	－	－	－	－	－	－	－
解剖検査		検査例数	4	4	4	4	4	4	3	4
		主な所見	－	－	－	－	－	－	－	－
途中死亡動物		検査例数	0	0	0	0	0	0	1	1
		主な所見							胃粘膜の出血、脾臓の青色病巣（複数）、消化管内の出血性内容物	脾臓の薄褐色化、肺の大型化、硬化、変色
臓器重量			－	－	－	－	－	－	－	－
病理組織学的検査[d]			－	－	－	－	－	－	－	－
回復性試験										
評価動物数			2	2	0	0	0	0	2	1
特記すべき所見			－	－					－	－

－：特記すべき所見なし、NC：算出不能、p：所見あり

**：$p<0.01$（Dunnett's test）

a：投与 29 日目以降、60000 mg/kg/day 群の投与量を 50000 mg/kg/day に減量

b：オリゴマーに続く数字はポリマー数を表す。

c：13 週時の検査例数。d：副腎、生殖器系、消化管、及びリンパ系組織で、薬理作用による過度のストレスに関連した変化が認められた。

e：10,000 mg/kg/day 群で見られた嘔吐は、他の群で見られた嘔吐と比較し、散発的で発現の割合も低いことから、通常イヌで認められる偶発的な変化と考え、毒性とは判断しなかった。

2.6.7.8 *In Vitro* 遺伝毒性試験

2.6.7.8.1 細菌を用いる復帰突然変異試験

報告書の題名：MOVICOL Testing for mutagenic activity with *Salmonella typhimurium* TA 1535, TA 1537, TA 98 and TA 100 and *Escherichia coli* WP2*uvrA*

試験の種類：細菌を用いる復帰突然変異試験　　**独立して実施した試験数**：2　　**被験物質**：AJG555

菌株：ネズミチフス菌及び大腸菌　　**プレート数**：3　　**試験番号**：[redacted]

代謝活性化系：Aroclor-1254 で誘導したラット肝 S9 mix　　**分析細胞数/培養**：—　　**CTD における記載箇所**：〔4.2.3.3.1-1〕

溶媒：水　　**GLP 適用**：適

処理：プレート法、プレインキュベーション法　　**処理年月**：20[redacted] 年 3 月 14 日

細胞毒性：5000 μg/プレートまで細胞毒性は認められなかった。

遺伝毒性：なし

試験系	代謝活性化	被験物質	用量段階（μg/プレート）	復帰突然変異コロニー数（平均）				
				TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
試験 1（プレート法）	代謝活性化なし	水	（100 μL/プレート）	20	97	15	10	8
		AJG555	17	14	90	11	4	7
			50	16	92	17	9	3
			167	16	84	12	11	6
			500	13	95	10	13	4
			1667	12	80	8	12	4
			5000	12	91	12	10	6
		2-NF	1	1532				
		NaN_3	1		1143	634		
		9-AA	80				3752	
		ENNG	2					515
	代謝活性化あり	水	（100 μL/プレート）	33	77	16	13	4
		AJG555	17	25	88	12	17	3
			50	34	92	12	17	3
			167	32	83	9	15	2
			500	37	91	14	19	5
			1667	27	90	13	11	5
			5000	31	104	14	20	3
		2-AA	0.5	799	1160			
			2			940	521	
			20					420

2.6.7.8.1 細菌を用いる復帰突然変異試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：AJG555

試験系	代謝活性化	被験物質	用量段階（μg/プレート）	復帰突然変異コロニー数（平均）				
				TA98	TA100	TA1535	TA1537	WP2*uvrA*
試験 2（プレインキュベーション法）	代謝活性化なし	水	（100 μL/プレート）	21	112	11	6	7
		AJG555	17	17	96	14	7	4
			50	20	99	15	5	4
			167	17	102	8	7	4
			500	23	110	14	6	7
			1667	28	107	17	5	3
			5000	22	114	15	8	6
		2-NF	1	13（644）[a]				
		NaN_3	1		1239	636		
		9-AA	80				78（1002）[b]	
		ENNG	2					399
	代謝活性化あり	水	（100 μL/プレート）	29	89	16	13	6
		AJG555	17	23	94	15	8	2
			50	27	96	14	14	3
			167	24	96	13	5	2
			500	26	95	12	14	4
			1667	23	100	13	9	4
			5000	31	90	12	11	3
		2-AA	0.5	194	302			
			2			255	145	
			20					695

2-NF：2-Nitrofluorine、NaN_3：Sodium azide、9-AA：9-Aminoacridine、ENNG：N-ethyl-N-nitro-N-nitrosoguanidine、2-AA：2-Aminoanthracene

a：陽性対照物質の添加ミスによりカウント数が低値であったため、再試験における陽性対照の値を括弧内に示した。

b：陽性対照の値が当該物質の背景値の範囲より低値であったため、再試験における陽性対照の値を括弧内に示した。

2.6.7.8.2　マウスリンフォーマ TK 試験

報告書の題名：MOVICOL Mouse lymphoma cell mutation assay
試験の種類：マウスリンフォーマ TK 試験
系統：マウスリンパ腫 L5178Y 細胞
代謝活性化系：Aroclor-1254 で誘導したラット肝 S9 mix
溶媒：水
処理：マイクロウェル法
細胞毒性：5000 μg/mL まで細胞毒性は認められなかった。
遺伝毒性：なし

独立して実施した試験数：4
プレート数：2
分析細胞数/培養：3×10^5/mL

被験物質：AJG555
試験番号：[redacted]
CTD における記載箇所：〔4.2.3.3.1-2〕

GLP 適用：適
処理年月：20[redacted] 年 3 月 10 日

代謝活性化	処理	被験物質	用量段階（μg/mL）	処理直後	処理後 2 日／3 日		
				相対生存率（%）	相対増殖率（%）	突然変異頻度（$\times10^{-6}$）	統計解析結果
代謝活性化なし	試験 1（4 時間処理）	水	（100 μL）	100	100	100	
		AJG555	625	102	105	86	NS
			1250	86	116	116	NS
			2500	94	112	102	NS
			5000	103	107	83	NS
		EMS	250	103	80	651	*
		MMS	10	69	28	688	*
代謝活性化あり	試験 2（4 時間処理）	水	（100 μL）	100	100	120	
		AJG555	625	109	100	110	NS
			1250	99	93	112	NS
			2500	109	137	102	NS
			5000	106	127	106	NS
		3-MC	2.5	65	44	2212	*

2.6.7.8.2 マウスリンフォーマ TK 試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：AJG555

代謝活性化	処理	被験物質	用量段階（μg/mL）	処理直後	処理後 2 日／3 日		
				相対生存率（%）	相対増殖率（%）	突然変異頻度（$\times 10^{-6}$）	統計解析結果
代謝活性化なし	試験 3（24 時間処理）	水	（200 μL）	100	100	80	
		AJG555	625	97	126	66	NS
			1250	94	110	90	NS
			2500	106	85	75	NS
			5000	97	95	91	NS
		EMS	150	42	34	1622	*
		MMS	5	50	40	1038	*
代謝活性化あり	試験 4（4 時間処理）	水	（100 μL）	100	100	99	
		AJG555	625	103	104	84	NS
			1250	116	101	85	NS
			2500	106	114	95	NS
			5000	109	107	97	NS
		3-MC	2.5	72	39	1256	*

EMS：Ethyl methanesulphonate、MMS：Methyl methanesulphonate、3-MC：3-methylcholanthrene

*：$p<0.05$（遺伝子突然変異頻度の対数を溶媒対照群と比較）NS：統計学的有意差なし

2.6.7.9 *In Vivo* 遺伝毒性試験

2.6.7.9.1 げっ歯類（マウス骨髄）を用いる小核試験

報告書の題名：MOVICOL Micronucleus test in bone marrow of CD-1 mice 0 h + 24 h oral dosing and 48 h sampling
試験の種類：骨髄細胞の小核試験
動物種／系統：CD-1 マウス
週齢：6～7 週齢
評価対象細胞：多染性赤血球
処理計画：2 日間反復投与
計測時間：最終投与 24 時間後
投与方法：強制経口
溶媒／投与形態：水／懸濁液
被験物質：AJG555
試験番号：[redacted]
CTD における記載箇所：〔4.2.3.3.2-1〕
GLP 適用：適
投与年月：20[redacted] 年 3 月 25 日

毒性：2000 mg/kg/day 群で毒性所見又は死亡例は認められなかった。
遺伝毒性：なし

被験物質	投与量 (mg/kg/day)	動物数	小核を有する正染性赤血球数	小核を有する多染性赤血球数	小核を有する多染性赤血球の出現頻度（%）	正染性赤血球に対する多染性赤血球の比率（平均）
水	10（mL/kg/day）	雄 5	0	3	0.03	0.89
		雌 5	7	2	0.02	0.92
		雄 5+雌 5	7	5	0.02	0.91
AJG555	2000	雄 5	5	9	0.09	0.94
		雌 5	4	9	0.09	0.87
		雄 5+雌 5	9	18	0.09	0.90
CP	50	雄 5	31	185	1.85	0.81

CP：Cyclophosphamide

2.6.7.10 がん原性試験

がん原性試験は実施していない。

2.6.7.11 生殖発生毒性試験：重要な試験以外の試験

被験物質：AJG555

動物種／系統	投与方法 （溶媒／投与形態）	投与期間	投与量 （mg/kg/day）	一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
ウサギ／Himalayan	1 日 2 回、6 時間間隔で 強制経口投与 （水／懸濁液）	妊娠 6～20 日	0 2000 6000 20000 40000	妊娠雌 3 例	≧2000 mg/kg/day：軟便／下痢、摂水量の増加、体重及び摂餌量の減少、消化管に刺激性の変化、妊娠子宮重量の減少 20000 mg/kg/day：流産 2 例 40000 mg/kg/day：自発運動の減少、死亡 3 例 いずれの群においても、生存胎児の胎児数及び外表異常・変異の頻度に影響は認められなかった。	[redacted]

2.6.7.12 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

2.6.7.12.1 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

報告書の題名：Examination of the influence of MOVICOL on the fertility and early embryonic development to implantation of rats by oral administration to the animals of the F0 Generation

試験計画：ICH 4.1.1 に準拠

動物種／系統：CD/Crl:CD (SD)ラット

試験開始週齢：50～56 日齢

投与期間：雄　:交配前 4 週間～交配終了日（49 日間）
雌　:交配前 2 週間～妊娠 7 日

交尾成立日：妊娠 0 日

帝王切開日：妊娠 13 日

投与方法：強制経口（1 日 2 回、6 時間間隔）

溶媒／投与形態：水／懸濁液

初回投与年月日：20[redacted] 年 6 月 7 日

特記事項：なし

無影響量：親動物の一般毒性：10000 mg/kg/day 未満

無毒性量：親動物の生殖能及び初期胚発生：40000 mg/kg/day

被験物質：AJG555

試験番号：[redacted]

CTD における記載箇所：〔4.2.3.5.1-1〕

GLP 適用：適

投与量（mg/kg/day）		0（対照）	10000	20000	40000
雄					
評価動物数		20	20	20	20
死亡及び瀕死屠殺動物数		0	1[a]	0	0
一般症状					
粥状便		0	20	20	20
下痢		0	3	19	20
立毛		0	1	6	8
体重（g）	試験 4 週	371.92	369.50	343.29**	336.30**
摂餌量（g/kg bw/day）	試験 2 週	73.23	68.75	64.35	55.94**
平均交配所要日数（日）		3.0	3.0	3.5	4.1
交尾動物数		20	20	20	20
授胎動物数		19	20	18	17
授胎率（%）		95	100	90	85
精子検査		－	－	－	－
解剖検査		－	－	－	－
臓器重量		－	－	－	－

2.6.7.12.1　　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（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：AJG555

投与量（mg/kg/day）	0（対照）	10000	20000	40000
雌				
評価動物数	20	20	20	20
死亡数	0	0	1[a]	3[a]
一般症状				
粥状便	0	20	20	20
下痢	0	1	20	20
体重	－	－	－	－
摂餌量（g/kg bw/day）　試験 3 週（投与 1 週）	79.19	71.19	67.44**	63.01**
妊娠 2 日	84.04	75.93	86.29	66.12**
平均性周期／14 日	2.7	2.8	2.8	2.4
妊娠動物数	19	20	18	18
受胎率（%）	95	100	90	90
全胚吸収母体数	0	0	0	1
平均黄体数	13.7	13.8	15.3	14.7
平均着床数	13.4	13.6	15.1	14.7
平均着床前死亡率（%）	4.4	2.9	1.9	1.7
平均生存胚数	12.5	13.1	14.0	13.5
平均吸収胚数	0.9	0.5	1.1	1.1
死亡胎児数	0	0	0	0
平均着床後死亡率（%）	6.7	3.2	8.7	12.9
解剖検査	－	－	－	－
臓器重量	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし

**：$p<0.01$　（Dunnett's test 又は Student's t-test）

a：投与過誤による死亡

2.6.7.13 生殖発生毒性試験：胚･胎児発生に関する試験

2.6.7.13.1 ラットの胚･胎児発生に関する試験

報告書の題名：Study of embyro-foetal development in rats with MOVICOL by oral administration (twice daily)
試験計画：ICH 4.1.3 に準拠
動物種／系統：CD/Crl:CD (SD)ラット
試験開始週齢：8～9 週齢

投与期間：妊娠 6～17 日
交尾成立日：妊娠 0 日
帝王切開日：妊娠 20 日
投与方法：強制経口（1 日 2 回、6 時間間隔）
溶媒／投与形態：水／懸濁液

被験物質：AJG555
試験番号：[redacted]
CTD における記載箇所：〔4.2.3.5.2-1〕

GLP 適用：適

初回投与年月日：20[redacted] 年 5 月 10 日
特記事項：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
無影響量：
F_0 雌：10000 mg/kg/day、F_1 胎児：10000 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）		0（対照）	10000	20000	40000
母体					
トキシコキネティクス、オリゴマー11[a]					
C_{max}（μg/mL）	妊娠 6 日		NC	NC	0.57
	妊娠 17 日		0.61	NC	NC
$AUC_{0\text{-}6h}$（μg·hr/mL）	妊娠 6 日		NC	NC	NC
	妊娠 17 日		NC	NC	NC
トキシコキネティクス、オリゴマー13[a]					
C_{max}（μg/mL）	妊娠 6 日		NC	NC	NC
	妊娠 17 日		NC	NC	NC
$AUC_{0\text{-}6h}$（μg·hr/mL）	妊娠 6 日		NC	NC	NC
	妊娠 17 日		NC	NC	NC
トキシコキネティクス、オリゴマー16[a]					
C_{max}（μg/mL）	妊娠 6 日		NC	NC	0.53
	妊娠 17 日		0.56	NC	NC
$AUC_{0\text{-}6h}$（μg·hr/mL）	妊娠 6 日		NC	NC	3.03
	妊娠 17 日		NC	NC	NC
トキシコキネティクス、オリゴマー18[a]					
C_{max}（μg/mL）	妊娠 6 日		NC	0.61	1.40
	妊娠 17 日		0.82	NC	0.91
$AUC_{0\text{-}6h}$（μg·hr/mL）	妊娠 6 日		NC	3.07	4.28
	妊娠 17 日		3.70	NC	4.58

2.6.7.13.1 ラットの胚･胎児発生に関する試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：AJG555

投与量（mg/kg/day）		0（対照）	10000	20000	40000
妊娠動物数		21	20	20	19
死亡数		0	0	0	1
流産／全胚吸収母体数		0/1	0/0	0/0	0/1
一般症状					
軟便		0	0	0	19
下痢		0	0	20	19
立毛		0	0	0	12
自発運動減少		0	0	0	1
摂水量の増加		0	0	0	4
体重（g）	妊娠 20 日	364.6	369.4	354.5	306.5**
摂餌量（g/kg bw/day）	妊娠 17 日	83.5	75.8	64.2**	71.0*
平均黄体数		15.1	15.3	14.0	15.6
平均着床数		14.0	14.4	13.3	15.0
平均着床前死亡率（%）		8.9	5.7	7.9	4.5
解剖検査	検査例数	21	20	20	18
	主な所見	－	－	－	－
途中死亡動物	検査例数	0	0	0	1
	主な所見				肺の赤色化、消化管の拡張
胎児					
評価母体数		21	20	20	18
生存胎児数		275	263	252	239*
平均吸収胚数		1.0	1.3	0.7	1.7
死亡胎児数		0	1	0	0
平均着床後死亡率（%）		10.9	10.0	5.5	13.3
平均胎児体重（g）		3.6	3.5	3.6	3.0**
胎盤重量（g）		0.53	0.58	0.54	0.44**
胎児の性比（%雄）		51	48	49	45
外表異常	胎児数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
外表変異	胎児数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内臓異常	胎児数（%）	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
内臓変異	胎児数（%）	14 (10.2)	17 (12.9)	19 (15.1)	12 (10.1)

2.6.7.13.1 ラットの胚･胎児発生に関する試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：AJG555

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		10000		20000		40000	
骨格異常	胎児数（%）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨格変異	胎児数（%）	29	(21.0)	34	(25.8)	60**	(47.6)	63**	(52.5)
肋骨短縮	胎児数（%）	0	(0.0)	1	(0.8)	2	(1.6)	3*	(2.5)
波状肋骨	胎児数（%）	28	(20.3)	33	(25.0)	59**	(46.8)	62**	(51.7)
骨化遅延	胎児数（%）	135	(97.8)	124	(93.9)	119	(94.4)	117	(97.5)
舌骨未骨化	胎児数（%）	35	(25.4)	23	(17.4)	32	(25.4)	47*	(39.2)
胸骨未骨化	胎児数（%）	87	(63.0)	70	(53.0)	77	(61.1)	96**	(80.0)
胸椎椎体不完全骨化	胎児数（%）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8**	(6.7)
腰椎椎弓不完全骨化	胎児数（%）	0	(0.0)	2	(1.5)	1	(0.8)	10**	(8.3)
腰椎椎弓未骨化	胎児数（%）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3*	(2.5)
腰椎椎体不完全骨化	胎児数（%）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	7**	(5.8)
仙椎椎弓不完全骨化	胎児数（%）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	6**	(5.0)
仙椎椎体不完全骨化	胎児数（%）	3	(2.2)	0	(0.0)	0	(0.0)	9*	(7.5)
仙椎椎体未骨化	胎児数（%）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4*	(3.3)
尾椎椎弓未骨化	胎児数（%）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3*	(2.5)
坐骨未骨化	胎児数（%）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	8**	(6.7)
恥骨未骨化	胎児数（%）	6	(4.3)	1*	(0.8)	0*	(0.0)	19**	(15.8)
第 5 中手骨未骨化	胎児数（%）	23	(16.7)	19	(14.4)	26	(20.6)	37**	(30.8)
第 5 中足骨未骨化	胎児数（%）	1	(0.7)	0	(0.0)	0	(0.0)	10**	(8.3)

－：特記すべき所見なし、NC：算出不能

*：p<0.05、**：p<0.01　（母動物；Dunnett's test 又は Student's t-test、胎児；Fisher's exact test 又は Chi-square test）

a：オリゴマーに続く数字はポリマー数を表す。

2.6.7.13.2 ウサギの胚･胎児発生に関する試験

報告書の題名：Study of embyro-fetal development in rabbits with MOVICOL by oral administration (twice daily)
試験計画：ICH 4.1.3 に準拠
動物種／系統：Himalayan ウサギ
試験開始週齢：4～5 ヵ月齢

投与期間：妊娠 6～20 日
交尾成立日：妊娠 0 日
帝王切開日：妊娠 29 日
投与方法：強制経口（1 日 2 回、6 時間間隔）
溶媒／投与形態：水／懸濁液

被験物質：AJG555
試験番号：[redacted]
CTD における記載箇所：〔4.2.3.5.2-3〕

GLP 適用：適

初回投与年月日：20[redacted] 年 6 月 13 日
特記事項：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
無毒性量：
F_0 雌：600 mg/kg/day 未満、F_1 胎児：2000 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）		0（対照）	600	2000	6000
母体					
トキシコキネティクス	オリゴマー11[a]		NC（全試料定量下限未満）	NC（全試料定量下限未満）	NC（全試料定量下限未満）
	オリゴマー13[a]		NC（全試料定量下限未満）	NC（全試料定量下限未満）	NC（全試料定量下限未満）
	オリゴマー16[a]		NC（全試料定量下限未満）	NC（全試料定量下限未満）	NC（全試料定量下限未満）
	オリゴマー18[a]		NC（全試料定量下限未満）	NC（全試料定量下限未満）	少数の試料で定量下限以上
妊娠動物数		21	20	22	21
死亡数		0	0	0	0
流産／全胚吸収母体数		0/1	2/0	5/1	5/0
一般症状					
摂水量の増加		0	3	11	8
軟便		0	0	21	21
下痢		0	0	1	17
体重（kg）	妊娠 29 日	2.922	2.864	2.828	2.728*
摂餌量（g/kg bw/day）	妊娠 21 日	24.0	13.7*	7.5**	7.7**
解剖検査		－	－	－	－

2.6.7.13.2 ウサギの胚･胎児発生に関する試験（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：AJG555

投与量（mg/kg/day）		0（対照）		600		2000		6000	
胎児									
評価母体数		20		18		16		16	
生存胎児数		96		110		71*		89*	
平均吸収胚数		0.4		0.3		1.0		1.2	
吸収胚数		9		6		17*		19*	
死亡胎児数		0		0		0		0	
平均着床後死亡率（%）		13.1		5.2		21.4		16.2	
平均胎児体重（g）		40.3		33.5*		32.9**		32.5**	
胎盤重量（g）		5.60		4.59**		4.76*		4.83*	
胎児の性比（%雄）		51		50		56		57	
外表異常	胎児数（%）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
外表変異	胎児数（%）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	4	(4.5)
前肢の屈曲	胎児数（%）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	3	(3.4)
後肢の屈曲	胎児数（%）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	1	(1.1)
内臓異常	胎児数（%）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
内臓変異	胎児数（%）	9	(18.8)	4	(7.3)	1*	(2.8)	6	(13.6)
骨格異常	胎児数（%）	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)	0	(0.0)
骨格変異	胎児数（%）	7	(7.3)	14	(12.7)	8	(11.3)	17*	(19.1)
胸骨癒合	胎児数（%）	7	(7.3)	11	(10.0)	7	(9.9)	12	(13.5)
骨化遅延	胎児数（%）	53	(55.2)	75*	(68.2)	44	(62.0)	45	(50.6)

－：特記すべき所見なし、NC：算出不能

*：p<0.05、**：p<0.01　（母動物；Dunnett's test 又は Student's t-test、胎児；Fisher's exact test 又は Chi-square test）

a：オリゴマーに続く数字はポリマー数を表す。

2.6.7.14 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

2.6.7.14.1 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

報告書の題名：Examination of MOVICOL for effects on the pre- and postnatal development (including maternal function) following oral administration to the dams of rats of the F0 generation

被験物質：AJG555

試験計画：ICH 4.1.2 に準拠

試験番号：[redacted]

動物種／系統：CD/Crl:CD (SD)ラット

投与期間：妊娠 6 日～授乳 21 日

CTD における記載箇所：〔4.2.3.5.3-1〕

試験開始週齢：8～9 週齢

交尾成立日：妊娠 0 日

投与方法：強制経口（1 日 2 回、6 時間間隔）

GLP 適用：適

溶媒／投与形態：水／懸濁液

初回投与年月日：20[redacted] 年 6 月 21 日

同腹児数の調整／非調整：非調整

特記事項：なし

無毒性量：

F_0 親動物：10000 mg/kg/day、F_1 世代：20000 mg/kg/day

投与量（mg/kg/day）		0（対照）	10000	20000	30000
F_0 母体					
妊娠動物数		20	20	20	20
死亡数（妊娠期間／授乳期間）		0/1[a]	0/1[a]	1[a]/1[a]	3[a]/0
流産母体数		0	0	0	0
一般症状（妊娠期間／授乳期間）					
粥状便		0/0	0/16	20/19	19/17
軟便		0/0	0/0	19/18	20/17
下痢		0/0	0/0	2/16	20/17
立毛		0/0	0/0	0/1	0/3
自発運動減少		0/0	0/0	0/0	0/1
体重（妊娠期間、授乳期間）		－	－	－	－
摂餌量（g/kg bw/day）	妊娠 7 日	94.44	91.29	80.18	73.60**
	授乳期間	－	－	－	－
平均妊娠期間（日）		21.5	21.7	21.6	21.8
哺育行動		－	－	－	－
解剖検査		－	－	－	－

2.6.7.14.1 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（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：AJG555

投与量（mg/kg/day）	0（対照）	10000	20000	30000
F_1 出生児				
評価母体数	19	18[b]	18	17
平均出生児数/腹	13.7	12.2	12.3	13.2
平均生存出生児数/腹	13.1	12.2	12.2	12.8
平均死亡出生児数/腹	0.7	0.1	0.1	0.4
出生 4 日後生存率（%）	99.2	97.7	98.6	94.5*
離乳時生存率（%）	91.9	98.1*	99.1*	92.7
出生児体重変化	－	－	－	－
出生児一般症状	－	－	－	－
出生児解剖検査	－	－	－	－
F_1 雄（離乳後）				
離乳後評価動物数	20	20	20	20
死亡及び瀕死屠殺動物数	1[c]	0	0	0
体重（g）　離乳 0 週	181.92	184.08	178.33	144.13**
包皮分離（日）	26.0	26.5	27.9	28.5
感覚機能	－	－	－	－
運動機能	－	－	－	－
学習及び記憶	－	－	－	－
交尾動物数	20	20	20	20
授胎動物数	20	20	17	16
授胎率（%）	100	100	85	80
解剖検査	－	－	－	－

2.6.7.14.1 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（続き）

試験番号：[redacted]　　被験物質：AJG555

投与量（mg/kg/day）	0（対照）	10000	20000	30000
F_1 雌（離乳後）				
離乳後評価動物数	20	20	20	20
死亡及び瀕死屠殺動物数	0	0	0	0
一般症状	－	－	－	－
交配前体重変化	－	－	－	－
妊娠時体重変化	－	－	－	－
膣開口（日）	39.7	37.5	37.9	37.6
感覚機能	－	－	－	－
運動機能	－	－	－	－
学習及び記憶	－	－	－	－
平均交配所要日数（日）	4.5	3.3	4.1	4.7
妊娠動物数	20	20	17	17
受胎率（%）	100	100	85	85
平均妊娠期間（日）	21.7	21.6	21.8	21.6
解剖検査	－	－	－	－
F_2 出生児				
評価母体数	20	20	17	16 [d]
平均出生児数/腹	15.9	15.4	15.8	15.8
平均生存出生児数/腹	15.8	15.4	15.8	15.8
平均死亡出生児数/腹	0.2	0.0	0.0	0.0
出生 4 日後生存率（%）	97.5	97.7	98.5	97.6
離乳時生存率（%）	94.1	92.4	96.6	95.5
出生児体重変化	－	－	－	－
出生児解剖検査	－	－	－	－

－：特記すべき所見なし

*：$p<0.05$、**：$p<0.01$　（Dunnett's test 又は Student's t-test）

a：投与過誤による死亡

b：分娩後の夜間に全児を喰殺した 1 例を除く。

c：偶発的死亡

d：1 例で全胚死亡

2.6.7.15 局所刺激性試験

局所刺激性試験は実施しなかった。

2.6.7.16 その他の毒性試験（参考資料）

被験物質：各項に記載

被験物質	動物種／系統	投与方法 （溶媒／投与形態）	投与期間	投与量	一群の動物数	特記すべき所見	試験番号
PEG 3350	SD ラット	強制経口 （1 日 1 回）	90 日間	0、1500、3000、 6000 mg/kg/day	雌雄各 10 例	無毒性量：6000 mg/kg/day	[redacted]
PEG 1540 及び PEG 4000	ビーグル犬及び コッカースパニエル	混餌	1 年間	0、2%	4 例	無毒性量：2%	[redacted]
PEG 1000	ネズミチフス菌 TA1535、TA100、 TA98、TA1537、 TA1538	*In vitro*		300～50000 μg/プレート		遺伝子突然変異誘発性は認められなかった。	[redacted]
PEG 1000	CHO 細胞	*In vitro*		2～10%		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。	[redacted]
PEG 4000	Wistar CF ラット	混餌	2 年間	0、0.5、1、2、 4、8%	雌雄各 20 例	≧4%：摂餌量の増加 8%：体重増加量の減少 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。	[redacted]
PEG 1540	ラット	混餌	a	0、4%	雄 8 例 雌 16 例	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かった。	[redacted]

a：PEG 1540 を混餌投与し、その後 2 世代にわたり投与を継続した。F_0 親動物を交配させ、自然分娩させた後、F_1 出生児を離乳まで哺育させた。離乳時に選択した F_1 出生児を交配させ、自然分娩させた後、F_2 出生児を離乳まで哺育させた。さらに、離乳時に選択した F_2 出生児を交配させ、自然分娩させた後、F_3 出生児を離乳まで哺育させた。