マグミット錠 100mg
マグミット錠 200mg
マグミット錠 250mg
マグミット錠 330mg
マグミット錠 500mg
マグミット細粒 83%

医薬品製造販売承認申請　及び
医薬品製造販売承認事項一部変更承認申請
添付資料

第 2 部（モジュール 2）

2.4　非臨床試験の概括評価

マグミット製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.4　非臨床試験の概括評価 4
2.4.1　非臨床試験計画概略 4
2.4.2　薬理試験 10
2.4.2.1　効力を裏付ける試験 10
2.4.2.2　副次的薬理試験 10
2.4.2.3　安全性薬理試験 10
2.4.2.4　薬力学的薬物相互作用試験 10
2.4.3　薬物動態試験 10
2.4.3.1　吸収 12
2.4.3.2　分布 13
2.4.3.3　代謝 13
2.4.3.4　排泄 13
2.4.3.5　薬物動態的薬物相互作用 14
2.4.3.6　その他の薬物動態試験 14
2.4.4　毒性試験 14
2.4.4.1　単回投与毒性試験 16
2.4.4.2　反復投与毒性試験 16
2.4.4.3　遺伝毒性試験 17
2.4.4.4　がん原性試験 17
2.4.4.5　生殖発生毒性試験 17
2.4.4.6　その他の毒性試験 18
2.4.4.6.1　遊離体（マグネシウムイオン）の毒性試験 18
2.4.5　総括及び結論 18
2.4.6　参考文献 19

略語・略号一覧

略語・略号	略していない表現（英語）	略していない表現（日本語）
AUC	area under the blood concentration-time curve	血漿中濃度時間曲線下面積
AUC_{all}	-	最終採血時間までの濃度・時間曲線下面積
C_{max}	-	最高血漿中濃度
C_0	-	静脈内投与直後の濃度
LD_{50}	lethal dose 50	半数致死量
Mg	magnesium	マグネシウム
T_{max}	-	最高血漿中濃度到達時間
$T_{1/2}$	T-half	消失半減期

本申請資料中の製剤名

本申請資料中の名称	定義
本剤	KCI002 錠 100mg
KCI002 錠 200mg／マグミット錠 200mg	既承認製剤マグミット錠 200mg（承認日：2012 年 8 月 15 日）
マグミット錠 250mg	既承認製剤マグミット錠 250mg（承認日：2021 年 6 月 23 日）
マグミット錠 330mg	既承認製剤マグミット錠 330mg（承認日：2021 年 6 月 23 日）
マグミット錠 500mg	既承認製剤マグミット錠 500mg（承認日：2021 年 6 月 23 日）
KCI002 細粒 83%／マグミット細粒 83%	既承認製剤マグミット細粒 83%（承認日：2013 年 2 月 15 日）

2.4　非臨床試験の概括評価

2.4.1　非臨床試験計画概略

本邦において、酸化マグネシウムは成人に対し、下記の効能又は効果、用法及び用量にて承認されており、各社より散剤、細粒剤及び錠剤が販売されている。

＜効能又は効果＞

- 下記疾患における制酸作用と症状の改善
  胃・十二指腸潰瘍、胃炎（急・慢性胃炎、薬剤性胃炎を含む）、上部消化管機能異常（神経性食思不振、いわゆる胃下垂症、胃酸過多症を含む）
- 便秘症
- 尿路蓚酸カルシウム結石の発生予防

＜用法及び用量＞

- 制酸剤として使用する場合
  酸化マグネシウムとして、通常成人 1 日 0.5～1.0 g を数回に分割経口投与する。
- 緩下剤として使用する場合
  酸化マグネシウムとして、通常成人 1 日 2 g を食前又は食後の 3 回に分割経口投与するか、又は就寝前に 1 回投与する。
- 尿路蓚酸カルシウム結石の発生予防に使用する場合
  酸化マグネシウムとして、通常成人 1 日 0.2～0.6 g を多量の水とともに経口投与する。
- なお、いずれの場合も年齢、症状により適宜増減する。

本承認申請は、小児便秘症に対する KCI002 錠 100mg（以下、本剤）の新用量医薬品申請、既承認製剤であるマグミット錠 200mg、同錠 250mg、同錠 330mg、同錠 500mg 及びマグミット細粒 83%（以下、既承認製剤）への小児便秘症の適応追加に係る製造販売承認事項一部変更承認申請である。

本開発を実施するにあたり、非臨床試験の充足性について検討した。

効力を裏付ける試験について、酸化マグネシウムの作用機序は第十八改正日本薬局方解説書（各条 酸化マグネシウムの薬効薬理の項）において示されていることから不要と判断し、実施しなかった[1)]。酸化マグネシウム（原薬）、あるいは既存製剤（マグミット錠 200mg、同錠 250mg、同錠 330mg、同錠 500mg）を 0.5 w/v%カルボキシメチルセルロースナトリウム（CMC-Na）溶液にそれぞれ懸濁し、0（対照）、200、300、400、500、600 及び 700 mg/kg の投与量で 5 週齢の Crl:CD1（ICR）マウス（各群雄 10 例）に単回経口投与し、マウスへの緩下作用（軟便又は下痢便）について確認し，製剤の緩下作用の一様性を評価した[2)]。

吸収、分布、代謝、排泄に関する薬物動態試験について、ラットを用いた薬物動態試験を実施し、その他、文献よりマグネシウムの生体内分布について評価した。その他特定の疾患集団での

薬物動態試験について、酸化マグネシウムは腎機能障害のある患者では高マグネシウム血症のリスクが上昇するため慎重投与とされているが、これは腎機能の低下により血中のマグネシウムが正常に排泄されないために生じるという要因は明らかであり、その他特定の疾患集団で薬物動態的な問題が生じる可能性は低いと判断し、実施しなかった。

毒性試験について、「小児用医薬品のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドライン（平成 24 年 10 月 2 日付薬食審査発 1002 第 5 号）」に従い、ラットを用いた幼若動物試験を実施した。その他、文献より単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、がん原性及び生殖発生毒性について評価した。評価した結果は表 2.4.1-1 に示す[3)4)]。

表 2.4.1-1　毒性評価一覧

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	投与物質	投与量	結果	引用文献
急性毒性	マウス	1 Day	経口	$Mg(OH)_2$	不明	LD_{50}: 8500 mg/kg ＜	2
	ラット	1 Day	経口	$Mg(OH)_2$	不明	LD_{50}: 8500 mg/kg ＜	2
	イヌ	1 Day	経口	$Mg(OH)_2$	1,432 mg/kg	明らかな一般症状は認められていない。	2
	ウシ	1 Day	経口	$Mg(OH)_2$	1,500 mg/kg	12 頭のうち、1 頭に下痢が認められた。	2
	マウス	1 Day	腹腔内	$Mg(OH)_2$	不明	LD_{50}: 815 mg/kg ＜	2
	ラット	1 Day	腹腔内	$Mg(OH)_2$	不明	LD_{50}: 2,780 mg/kg ＜	2
反復投与毒性及び発がん性	F344 ラット	1, 3, 5 Wks	経口（混餌）	$Mg(OH)_2$	0, 12.5, 25, 50, 100 mg/kg/day	MAM acetate 投与による大腸上皮細胞における DNA 合成、更には発がんを抑制する効果がある可能性が示唆された。	2
	F344 ラット	4, 8, 16 Wks	経口（混餌）	$Mg(OH)_2$	0, 100 mg/kg/day	$Mg(OH)_2$ のみ投与した群では体重や肝臓重量に統計学的に有意な変化は認められなかった。いずれも c-myc がん遺伝子の活性阻害や有意な BrdU 標識率の低下がみられた。	2
	F344 ラット	227 Days	経口（混餌）	$Mg(OH)_2$	0, 25, 50 mg/kg/day	$Mg(OH)_2$ のみ投与した群では、体重や肝臓重量に統計学的に有意な変化は認められず、肉眼的及び組織学的病理検査でも特記すべき変化は認められなかった。 結腸腫瘍の発生は優位に抑制された。	2

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	投与物質	投与量	結果	引用文献
	F344/DuCrj ラット	90 Days	経口（混餌）	$MgCl_2$	0, 50, 250, 1,250 mg/kg/day	血液学的検査、血液生化学的検査及び臓器重量では投与群において統計学的に有意な変化を示した項目が散見されたが、認められた変化はいずれも毒性学的意義に乏しいと考えられた。しかし、1,250 mg/kg/day 投与群において軟便が投与初期に一過性に認められた。また、雄の 1,250 mg/kg/day 投与群で、試験期間中に回復したものの体重の増加抑制が投与 5 週以降に認められた。[無毒性量 (NOAEL) 雄:308 mg/kg/day、雌:299 mg/kg/day]	2
	$B6C3F_1$ マウス	13 Wks	経口（混餌）	$MgCl_2$・$6H_2O$	0, 450, 900, 1,875, 3,750, 7500 mg/kg/day	7,500 mg/kg/day 投与群において、有意な体重増加抑制が認められたが、摂餌量や飲水量は対照群と同様の推移を示した。3,750 及び 7,500 mg/kg/day 投与群において、脳、腎及び精巣比重量の高値あるいは脾比重量の低値が認められたが、これらは体重の増加抑制に伴うものと考えられた。雄群で、投与の影響と考えられる腎近位尿細管の空胞化が観察されたが、その他に明らかな変化は認められなかった。	2
反復投与毒性 及び 発がん性	F344/DuCrj ラット	13 Wks	経口（混餌）	MgO	0, 68, 132, 253 mg/kg/day	投与期間を通して観察された軟便あるいは軽～中等度の下痢は、投与群雌雄の全例にみられ、投与量に比例して増強されており、明らかに MgO 投与に関連した症状であった。雌雄とも中等度の下痢が持続した高用量群でも死亡は発生せず、MgO に特異的あるいは非特異的致死作用はないと考えられた。体重の増加抑制は MgO 投与量に比例して確認され、摂餌量に関連した変化であった。血液検査の結果、投与に関連して現れた変化は軽度ではあるが、雄の貧血傾向と雌の多血経口であり、MgO の瀉下作用によって生じた	3

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	投与物質	投与量	結果	引用文献
						下痢、栄養低下、体重の増加抑制と同様に生体影響に対する反応として捉えられている。 血清生化学検査において、投与に関連して現れた測定値の変動のなかで、雌雄共通して現れた尿酸及び血糖値、FCHO、TG 等の低下は代謝機能の低下、栄養失調を示唆するものであると考えられた。 臓器重量測定で、高用量群と対照群との間に有意差があるが、MgO の特異的作用ではなく、個体レベルでの栄養状態悪化及び成長遅延を反映したものと考えられた。 組織学的検査では、少数例に軽度な変化が認められたのみで、投与に関連した基質的変化はほとんど生じなかったと判断できると報告されている。	
	SD ラット	90 Days	経口 （混餌）	$Mg_3(PO_4)_2 \cdot 8H_2O$	0, 250, 750, 2,500 mg/kg/day	雄の 250 mg/kg/day 投与群において、飲水量の増加に伴う尿量の増加が認められた。 750 及び 2,500 mg/kg/day 投与群において、軟便及び泥状便の排泄がみられた。 2,500 mg/kg/day 投与群において、肛門周囲の腫脹、発赤、出血、赤色便の他、体重増加抑制及び摂餌量の減少が認められた。なお、雄1匹が試験開始27日に死亡したが、$Mg_3(PO_4)_2$ との因果関係は明らかでなかったと報告されている。 血液学的及び血液生化学的検査 2,500 mg/kg/day 投与群において、散発的な変化が認められた。 病理組織学的検査 2,500 mg/kg/day 投与群において、偶発的あるいは自然発生的と考えられる病変が観察されたが、雌雄とも対照群との間に発生率の差は認められなかった。	2

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	投与物質	投与量	結果	引用文献
反復投与毒性及び発がん性	B6C3F$_1$ マウス	96 Wks	経口（混餌）	$MgCl_2$・$6H_2O$	0, 750, 3,000 mg/kg/day	雌の 3,000 mg/kg/day 投与群において、体重増加抑制が認められたが、血液学的検査、尿検査及び病理組織学的検査では投与に起因した明らかな変化は認められなかった。 雄の 3,000 mg/kg/day 投与群において肝腫瘍の発生率が有意に減少したこと以外は投与群と対照群で腫瘍発生率に明らかな差はみられなかった。	2
生殖発生毒性	Wistar ラット	妊娠 6～15 日の間（1 日 1 回）	経口	$MgCl_2$・$6H_2O$	0, 200, 400, 800 mg/kg/day	高用量においても母動物の一般状態や体重、摂餌量に影響は認められなかった。 胎児の生存数、体重、胚・胎児死亡率にも影響は認められず、また胎児の外表、骨格及び内部器官のいずれにおいても奇形発現率の増加は認められなかった。	2
	SD ラット	妊娠 15～20 日の間（1 日 3 回）	皮下	$MgSO_4$	0, 250, 500, 1000 mg/kg/回	母動物において、1,000 mg/kg/回投与群で自発運動の減少、腹臥位、緩徐呼吸及び体重の増加抑制が観察されたが、分娩は正常で出産率も 100%であった。哺育状態も良好であり、離乳後における母動物の剖検でも被験物質投与の影響は認められなかった。 児動物では 1,000 mg/kg/回投与群で体重増加抑制、切歯萌出及び眼瞼開裂の遅延がみられた。生後 4 日の児に波状肋骨の増加が認められたが、生後 21 日の児ではその発現率はわずかであった。児の生存率や感覚・反射機能検査並びに行動検査の各成績及び性成熟後における雌雄の生殖能力に被験物質投与の影響は認められなかった。	2

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	投与物質	投与量	結果	引用文献
	F344/DuCrj ラット	90 Days	経口（混餌）	$MgCl_2$	0, 50, 250, 1,250 mg/kg/day	雌雄の生殖器や副生殖器に変化が観察されたとの報告は認められていない。	2
	$B6C3F_1$ マウス	13 Wks	経口（混餌）	$MgCl_2$・$6H_2O$	0, 450, 900, 1,875, 3,750, 7,500 mg/kg/day	雌雄の生殖器や副生殖器に変化が観察されたとの報告は認められていない。	2
	$B6C3F_1$ マウス	96 Wks	経口（混餌）	$MgCl_2$・$6H_2O$	0, 750, 3,000 mg/kg/day	雌雄の生殖器や副生殖器に変化が観察されたとの報告は認められていない。	2
	SD ラット	90 Days	経口（混餌）	$Mg_3(PO_4)_2$・$8H_2O$	0, 250, 750, 2,500 mg/kg/day	雌雄の生殖器や副生殖器に変化が観察されたとの報告は認められていない。	2
遺伝毒性	復帰突然変異試験（+/- S9mix）Saimonella typhimurium（TA 97, TA 98, TA 100）			$Mg(OH)_2$	50～5,000 μg/plate	S9mix の有無にかかわらず、陰性。	2
	復帰突然変異試験（+/- S9mix）Salmonella typhimurium（TA 94, TA 98, TA 100, TA 2637）			$MgCl_2$・$6H_2O$	最高濃度 100,000 μg/plate	S9mix の有無にかかわらず、陰性。	2
	復帰突然変異試験（+/- S9mix）Saimonella typhimurium（TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538）			$MgCl_2$・$6H_2O$	1,000, 2,000, 5,000, 10,000, 20,000, 50,000 μg/plate	S9mix の有無にかかわらず、陰性。	2

試験種類	動物種	試験期間	投与方法	投与物質	投与量	結果	引用文献
	染色体異常試験（- S9mix）チャイニーズ・ハムスター培養細胞株（CHL/IU）			$MgCl_2$・$6H_2O$	500, 1,000, 2,000 μg/mL	陰性。	2
	Crj:CD-1(ICR)マウス	骨髄小核試験	経口	ステアリン酸マグネシウム	500, 1,000, 2,000 mg/kg	幼若赤血球に対する小核の誘発は認められなかった。	2

2.4.2　薬理試験

2.4.2.1　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。酸化マグネシウムの便秘症の効能については、第十八改正日本薬局方解説書（各条 酸化マグネシウムの薬効薬理の項）において既に作用機序が示されている [1)]。また、既承認製剤の製造販売承認申請の際にマウスを用いた緩下作用の同等性試験を実施し、承認されている。

[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構と[redacted]相談（[redacted]）を実施した。本治験相談において、本薬の薬理試験の実施は不要で合意し、新たな薬理試験の実施はしなかった。

2.4.2.2　副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施しなかった。

2.4.2.3　安全性薬理試験

安全性薬理試験は実施しなかった。

2.4.2.4　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。

2.4.3　薬物動態試験

ラットに対し、マグミット錠 500mg を酸化マグネシウムとして 200、400、2000 mg/kg の用量で単回経口投与又は塩化マグネシウム六水和物を 45 mg/kg の用量で単回静脈内投与し、マグネシウムの吸収、分布及び排泄について評価した[4.2.2.2.1]。本試験は、「非臨床薬物動態試験ガイドライン（平成 10 年 6 月 26 日付医薬審第 496 号）」に従って実施した。本試験では、単回経口投与に用

いた酸化マグネシウムには[redacted]、化学的形態及び不純物プロファイルに相違はない。

酸化マグネシウムを投与したラットを用いた薬物動態試験に関する文献報告があり[5]、本薬物動態試験は協和化学工業株式会社が企画・実施したものであり[6]、文献未公表のデータも合わせて、表 2.4.3-1 に示す。

表 2.4.3-1　非臨床薬物動態試験結果

被験物質	MgO （酸化マグネシウム製剤マグミット錠 500mg）*1			$MgCl_2$ （$MgCl_2$・$6H_2O$）*1
試験系	ラットを用いた薬物動態試験			
投与経路	経口投与			静脈内投与
投与量 (Mg として)	120.6 (mg/10 mL/kg)	241.3 (mg/10 mL/kg)	1206.5 (mg/10 mL/kg)	5.38 (mg/3 mL/kg)
投与期間	単回投与			
定量法	ICP-MS 法（誘導結合プラズマ質量分析法） 測定可能濃度範囲：いずれの試料においても、添加した量に相当する Mg が検出された。 特異性：問題ないことを確認した。 日内再現性：良好であった。 定量限界：0.0200 μg/mL			
C_{max}	7.704 ± 2.257 (μg/mL)	15.07 ± 2.90 (μg/mL)	21.20 ± 7.98 (μg/mL)	—
C_0	—	—	—	25.29 ± 4.75 (μg/mL)
T_{max}	2.4 ± 0.9 (h)	4.8 ± 2.2 (h)	11.6 ± 7.8 (h)	—
AUC_{all}	21.80 ± 12.15 (μg*h/mL)	322.1 ± 97.3 (μg*h/mL)	587.4 ± 347.6 (μg*h/mL)	22.49 ± 4.95 (μg*h/mL)
$T_{1/2}$	N.C.	27.3 ± 21.7 (h)	N.C.	1.1 ± 0.4 (h)

*1：使用薬物・物質

生体内の分布について示す文献報告がある[7]。生体内では Mg は骨組織に 67%、細胞内に 31%、血中に 2%分布し、血中に存在する Mg は、イオン型が 55%、タンパク結合型が 30%、複合型アニオンが 15%である。Mg のフローについて、食事によって吸収された Mg 12 mmol が腸管におい

て 6 mmol 吸収されて細胞外液へ移行し、細胞外液より消化液を経て腸管に移行する Mg が 2 mmol あり、腸管から糞便へと排泄される Mg は 8 mmol となる。細胞外液へ移行した Mg 4 mmol は骨組織や軟組織とのやり取りを経て 84 mmol が腎臓へ移行し、そのうち 80 mmol が再吸収されるため、最終的に Mg 4 mmol が尿へと排泄されている。

胎盤・胎児移行性について、一般的な細胞外液中の Mg 濃度を胎児と母体で比較すると胎児の方が高値であり、イオン化 Mg 濃度も胎児の方が高値であることから、Mg は母体から胎児に向かって能動輸送されている [8)]。

したがって、臓器内及び組織内濃度、胎盤・胎児移行性、血漿中の蛋白結合、血球への分配、乳汁への移行については、血清 Mg 値の上昇に伴い移行することが想定されるが、上昇した血清 Mg 値は速やかに低下して生理的に正常な範囲で推移するため、極端に特定部位へ集積する可能性はないと考えられた。

本薬物動態試験結果から 72 時間でほぼ全量が排泄されており、マグネシウム塩類は難溶性又は水溶性であり、脂溶性ではないため、腸肝循環が薬物動態に重要な影響を与える可能性もないと考えられた。したがって、本薬物動態試験の結果は、投与する MgO の一部が吸収され血清 Mg 値が一過性に上昇した後正常な範囲まで低下することを示すものであり、特定の臓器などに集積・蓄積する可能性はないと考えられた。

MgO は血中濃度によらずに薬効を示す。また、投与した MgO のほぼ全量が糞便中及び尿中から排泄される。したがって、本薬物動態試験が信頼性基準に基づき実施されていることから改めて実施する必要はなく、非臨床における薬物動態に関して充足されていると判断した。また[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構と[redacted]相談（[redacted]）を実施した。本治験相談において、本薬の非臨床薬物動態試験の実施は不要で合意し、新たな非臨床薬物動態試験は実施しなかった。

2.4.3.1　吸収

酸化マグネシウム投与後の血漿中マグネシウム濃度について、200 mg/kg 投与群は投与 3 時間後、400 mg/kg 投与群及び 2000 mg/kg 投与群は投与 4 時間後までに、定常域の約 1.4～1.9 倍に上昇した。その後、200 mg/kg 投与群及び 400 mg/kg 投与群は減衰傾向を示し、それぞれ投与 6 時間後及び 48 時間後以降はおおむね定常域で推移した。一方、2000 mg/kg 投与群は、投与 6～24 時間後において定常域の約 1.7～1.9 倍で推移したが、投与 48 時間後以降はおおむね定常域で推移した。

塩化マグネシウム六水和物 45 mg/kg 投与群の血漿中マグネシウム濃度は、初回測定時点である投与 5 分後に定常域の約 2.0 倍を示した後、速やかに減衰し、投与 4 時間後以降はおおむね定常域で推移した[4.2.2.2.1]。

以上のように、いずれの投与群においても、投与 48 時間後以降、血漿中マグネシウム濃度はおおむね定常域レベルまで減衰した。また、用量依存的な吸収の飽和に起因すると思われる t_{max} の遅延が認められた。投与量と C_{max} 又は AUC の間には明確な線形性は認められなかったが、これは用量の増加に伴って下痢症状が顕著となり、体液組成が影響を受けるためと考えられた。

2.4.3.2　分布

酸化マグネシウム 400 mg/kg 投与後の血漿中マグネシウム量は、投与 4 時間後において定常域の 1.5 倍を示し、投与 48 時間後ではおおむね定常域内まで減衰した。肝臓、腎臓、心臓、骨格筋（大腿筋）及び脳（大脳及び小脳）の各組織のマグネシウム分布量は、投与 4 時間後及び 48 時間後のいずれの時点においても定常域内であった。

酸化マグネシウム投与後の血漿、肝臓、腎臓、心臓及び脳（小脳及び大脳）へのマグネシウムの分布率は、投与 4 時間後及び 48 時間後を通して 0.00～0.32% of dose と低値を示した。一方、骨格筋（大腿筋）における分布率は他の組織に比べて高い傾向を示した。しかし、これは骨格筋（大腿筋）がラット体重の 50%を占めていることに起因しており [9]、骨格筋におけるマグネシウム量がおおむね定常域で推移していたことを合わせ、マグネシウムが特異的に骨格筋（大腿筋）に分布しやすいためではないと考えられた。

以上のように、酸化マグネシウムをラットに経口投与したときの各組織におけるマグネシウム量は、いずれも定常域内又は定常域付近の値を示した[4.2.2.3.1]。また、組織分布も低いことから、吸収されたマグネシウムの各組織への移行はわずかであると考えられた。

2.4.3.3　代謝

酸化マグネシウムは、第十八改正日本薬局方解説書（各条 酸化マグネシウムの薬効薬理の項）において示されている作用機序のとおり、胃酸と反応して塩化マグネシウムとなり、腸内において炭酸水素ナトリウムと反応して難吸収性の炭酸塩又は重炭酸塩となる [1]。一部の塩化マグネシウムは吸収され、マグネシウムイオンとして生体内で利活用される。マグネシウムは金属元素であり、代謝により分解・除去されない。マグネシウムは生体に必要なミネラルで、細胞内で 2 番目に多い二価カチオンであり、生体内に豊富に存在している。

したがって、投与した酸化マグネシウムから生成するマグネシウムと生体内のマグネシウムを正確に区別することはできず、また区別する必要もない。酸化マグネシウムの代謝物は生体に悪影響を与えるものではなく、マグネシウムの必要な細胞に必要な形で供給又は排泄されており、酸化マグネシウムの代謝物を検討しないことに問題はないと判断し検討しなかった。

2.4.3.4　排泄

酸化マグネシウム 400 mg/kg 投与群の尿中マグネシウム量は、投与 0～24 時間後において、定常域の約 2.4 倍を示し、投与 24～48 時間後及び 48～72 時間後はおおむね定常域であった。糞中マグネシウム量は、投与 0～24 時間後において、定常域の約 2.5 倍を示し、投与 24～48 時間後及び 48～72 時間後において、それぞれ定常域の約 1.2 倍及び約 1.4 倍まで減少した。

酸化マグネシウム投与 24 時間後における尿及び糞中マグネシウムの排泄率は、それぞれ 11.22% of dose 及び 63.97% of dose であった。投与後 72 時間までの尿中及び糞中には、それぞれ 15.91%

of dose 及び 90.22% of dose のマグネシウムが排泄され、尿及び糞を合わせた投与 72 時間後における総排泄率は 106.13% of dose であった[4.2.2.5.1]。

以上のように、経口投与したマグネシウムの大部分（90% of dose 以上）が糞中に排泄され、投与 72 時間後までにマグネシウムの排泄はほとんど完了することが明らかとなったが、糞中に排泄された大部分のマグネシウムは吸収を受けずに消化管を通過したものと考えられた [10]。投与 72 時間後における糞中マグネシウム量は、定常域の約 1.4 倍を示したが、同時点で排泄がほぼ完了していることから、72 時間後以降の糞中マグネシウム量は定常域を示すものと考えられた。

2.4.3.5　薬物動態的薬物相互作用

薬物動態的薬物相互作用は実施しなかった。

2.4.3.6　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。

2.4.4　毒性試験

「医薬品の臨床試験及び製造販売承認申請のための非臨床安全性試験の実施についてのガイダンス（平成 22 年 2 月 19 日付薬食審査発 0219 第 4 号）」及び「小児用医薬品のための幼若動物を用いた非臨床安全性試験ガイドライン（平成 24 年 10 月 2 日付薬食審査発 1002 第 5 号）」に従い、ラットを用いた幼若動物試験を実施した。本試験で用いた酸化マグネシウムは、[redacted]、化学的形態及び不純物プロフィールに相違はない。

その他、文献より酸化マグネシウムの毒性を考察した。「添加物評価書　水酸化マグネシウム [3]」において、水酸化マグネシウムは、毒性評価において酸化マグネシウム又は塩化マグネシウムと同様の取り扱いが可能と考えられている。したがって、酸化マグネシウムは、毒性評価において水酸化マグネシウム又は塩化マグネシウムと同様の取り扱いが可能と判断し、マグネシウム塩の毒性については次のように考えられる。

水酸化マグネシウム（以下、$Mg(OH)_2$ と略）は胃酸と反応して $MgCl_2$ となり、MgO も同様の反応で $MgCl_2$ となることから、$Mg(OH)_2$ は毒性評価において MgO あるいは $MgCl_2$ と同様の取り扱いが可能と考えられており、遺伝毒性、生殖発生毒性、がん原性も認められなかった [3]。

$MgCl_2$ に関して、反復投与による特異的な毒性は報告されておらず、無毒性量と考えられる $MgCl_2$ 299 mg/kg/day（ラット）は MgO 126.6 mg/kg/day に相当するものと判断した。また、MgO の 13 週間毒性試験における記載 [4]では、MgO の薬理作用である瀉下作用が過剰及び連続投与によって強調されたことが主因である変化と認められ、MgO 185 mg/kg/day（ラット）において反復投与毒性を認めなかった結果とも一致する。

加えて、$Mg(OH)_2$ や MgO は医療用医薬品として使用経験があり、ヒトにおける知見として、高 Mg 血症の臨床症状に付随する心臓血管系及び中枢神経系への影響が報告されており、一方で重大な副作用として高 Mg 血症が特定されている。これらは血清 Mg 値をモニターすることにより

心臓血管系及び中枢神経系への有害事象は監視可能であると判断した。なお、呼吸器系その他の生命維持に肝要な諸機能に対する作用はなく、副作用報告もされていない。

協和化学工業（株）では非 GLP 幼若動物試験を実施し、以下に示す結果を得ている[6)] [4.2.3.2.1-1][4.2.3.2.1-2][4.2.3.2.1-3]。

離乳期を終えた児童を対象とすることを想定し、投与開始時 3 週齢の Crl:CD (SD) ラット（各群雄 8 匹）に酸化マグネシウム（0、200、400、700、1,500、3,000 mg/kg/day）を 4 週間 1 日 1 回強制経口投与した幼若動物試験を計画・実施した。観察及び検査項目は、一般状態・一般症状及び行動・体重・摂餌量・血液学的検査・血液生化学的検査を実施した。

MgO の 3,000 mg/kg/day 投与群では、一般症状及び行動観察、一般状態観察で、自発運動の減少、半眼及び覚醒状態の低下や軟便が散見され、投与 1 日目又は 2 日目の投与前に全例が死亡するか安楽殺した。

MgO の 1,500 mg/kg/day 投与群では、1 例で一般状態観察にて自発運動の減少がみられ、投与 3 日目の投与後に安楽殺したが、被験物質と推測される白色物が胃腔内にみられたのみであった。体重及び摂餌量の低値がみられたが、これらの変化は下痢や軟便に伴う変化と考えられた。血液学的検査ではプロトロンビン時間の短縮がみられ、血液生化学的検査ではマグネシウムの高値及び無機リンの高値がみられた。

MgO の 400 mg/kg/day 以上の投与群では、血液生化学的検査においてマグネシウムの高値が、加えて 700 mg/kg/day 投与群では無機リンの高値がみられた。

MgO 投与群で、総蛋白、グロブリン濃度、α_1-グロブリン比率、ナトリウム、塩素、ブドウ糖の低値が散見されたが、下痢や軟便に伴う吸収不全や電解質喪失によるものと考えられた。

MgO の 1,500 及び 3,000 mg/kg/day 投与群では投与初期に死亡が発現し、安楽殺例及び 400 mg/kg/day 以上の投与群生存例でも血清中 Mg 濃度が高値を示していることから、高 Mg 血症による状態悪化と考えられた。

Non-GLP 下で実施した酸化マグネシウムの幼若動物試験では、400 mg/kg/day 以上の投与群で下痢及び／又は粘液便がみられた他、高 Mg 血症以外に毒性学的意義のある変化が認められなかったことから、反復投与毒性などの文献の結果とも一致し、成熟動物と比較しても毒性発現の強弱や幼若動物に特徴的な毒性はない。したがって、成人での臨床経験、小児での適用外使用実績、離乳期以降である 1 歳以上を対象とする適応年齢から、改めて幼若動物試験を実施する必要はないと判断した。

上記のように、種々の文献においてげっ歯類を用いた $Mg(OH)_2$、$MgCl_2$、MgO の毒性試験が実施されているのみならず、既にヒトにおける使用実績もあり、$Mg(OH)_2$ や MgO は医療用医薬品として承認を受けた製剤も存在する。これらの理由から、高 Mg 血症以外で MgO に特段の毒性がないことは明らかであり、毒性評価は十分に満たされていると判断する。また、非臨床毒性試験の充足性評価にあたり、非げっ歯類を用いた報告が見当たらなかったが、ヒトにおける使用実績は十分であるため非げっ歯類の評価を実施しないことが問題とならないと判断した。

また、[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品医療機器総合機構と[redacted]相談（[redacted]）を実施し、非臨床毒性試験の実施は不要で合意し、新たな非臨床毒性試験の実施はしなかった。

2.4.4.1　単回投与毒性試験

マウス及びラットへ水酸化マグネシウムを単回経口投与した試験の LD_{50} 値は、ともに 8500 mg/kg であった[3)]。イヌに水酸化マグネシウム 1432 mg/kg を単回経口投与した試験では明らかな一般症状は認められなかった[3)]。一方、ウシに水酸化マグネシウム 1500 mg/kg を単回経口投与した試験においては、1 頭に下痢が認められた[3)]。

2.4.4.2　反復投与毒性試験

ラットに酸化マグネシウム（0、0.5、1、2%）を 13 週間混餌投与した試験において、瀉下作用から派生する変化以外に特異的な毒性は発現しなかったことが報告されている[4)]。また、ラットに塩化マグネシウム［0、0.1、0.5、2.5%（推定 0、50、250、1250 mg/kg/day）］を 90 日間混餌投与した試験、マウスに塩化マグネシウム六水和物［0、0.3、0.6、1.25、2.5、5%（推定 0、450、900、1875、3750、7500 mg/kg/day）］を 13 週間混餌投与した試験、マウスに塩化マグネシウム六水和物［0、0.5、2%（推定 0、750、3000 mg/kg/day）］を 96 週間混餌投与した試験において、特異的な毒性は報告されていない[3)]。

投与開始時 3 週齢のラットを用いた幼若動物試験を実施した[4.2.3.2.1]。酸化マグネシウム（0、200、400、700、1500、3000 mg/kg/day）を 4 週間 1 日 1 回経口投与したところ、3000 mg/kg/day 投与群では、一般症状及び行動観察、一般状態観察において自発運動の減少、半眼及び覚醒状態の低下や軟便が散見され、投与 1 日目又は 2 日目の投与前に全例が死亡するか安楽殺した。1500 mg/kg/day 投与群では、1 例で一般状態観察において自発運動の減少がみられ、投与 3 日目の投与後に安楽殺したが、被験物質と推測される白色物が胃腔内にみられたのみであった。

400 mg/kg/day 以上の投与群において軟便、下痢及び／又は粘液便がみられた。また、1500 mg/kg/day 投与群において体重及び摂餌量の低値がみられたが、これらの変化は下痢や軟便に伴う変化と考えられた。

血液学的検査では、1500 mg/kg/day 投与群においてプロトロンビン時間の短縮がみられた。また、血液生化学的検査では、1500 及び 3000 mg/kg/day 投与群の安楽殺例、400 mg/kg/day 以上の投与群においてマグネシウムの高値がみられ、700 mg/kg/day 以上の投与群において無機リンの高値がみられた。

その他、酸化マグネシウム投与群において総蛋白、グロブリン濃度、α1-グロブリン比率、ナトリウム及び塩素の低値が散見されたが、下痢や軟便に伴う吸収不全や電解質喪失によるものと考えられた。

剖検では、毒性学的意義のある変化はみられなかった。

1500 及び 3000 mg/kg/day 投与群では投与初期に死亡が発現し、安楽殺例及び 400 mg/kg/day 以上の投与群の生存例でも血清中マグネシウム濃度が高値を示していることから、高マグネシウム血症による状態悪化と考えられた。

1500 mg/kg/day 投与群においてプロトロンビン時間の短縮がみられ、700 mg/kg/day 以上の投与群において無機リンの高値がみられたことから、本試験条件下において、酸化マグネシウムの無毒性量は 400 mg/kg/day と判断した。

本試験では、高マグネシウム血症以外に毒性学的意義のある変化は認められなかったことから、文献の反復投与毒性試験結果とも一致し、成熟動物と比較して毒性発現の強弱や幼若動物に特徴的な毒性はないと考えられた。

2.4.4.3　遺伝毒性試験

酸化マグネシウムに対する Ames 試験では、変異原性は認められていない[11)]。

水酸化マグネシウムについて、細菌（*Salmonella typhimurium* TA97、TA98、TA100、*Escherichia coli* WP2/pKM101）を用いた復帰突然変異試験（50～5000 μg/plate）において、S9mix の有無にかかわらず陰性であった[3)]。

塩化マグネシウム六水和物について、細菌（*Salmonella typhimurium* TA94、TA98、TA100、TA2637）を用いた復帰突然変異試験（最高濃度 100000 μg/plate）、細菌（*Salmonella typhimurium* TA97、TA98、TA100、TA102）を用いた復帰突然変異試験（1000、2000、5000、10000、20000、50000 μg/plate）のいずれにおいても S9mix の有無にかかわらず陰性であった[3)]。また、チャイニーズ・ハムスター培養細胞株（CHL/IU）を用いた染色体異常試験では S9mix 非存在下での 24 時間及び 48 時間の連続処理法（500、1000、2000 μg/ml）で試験が実施されたが、いずれも陰性であった[3)]。

2.4.4.4　がん原性試験

ラットに水酸化マグネシウム［0、0.2%（推定 0、100 mg/kg/day）］を 4、8 及び 16 週間混餌投与した試験、ラットに生理食塩水を投与した後に水酸化マグネシウム［0、0.05、0.1%（推定 0、25、50 mg/kg/day）］を 227 日混餌投与した試験において、発がん性は認められなかった[3)]。

2.4.4.5　生殖発生毒性試験

ラットに塩化マグネシウム六水和物（0、200、400、800 mg/kg/day）を妊娠 6～15 日の間 1 日 1 回強制経口投与した試験において、最高用量においても母動物の一般状態や体重、摂餌量に影響は認められず、胎児の生存数、体重、胚・胎児死亡率に影響も認められなかった。また、胎児の外表、骨格及び内部機関のいずれにおいても、奇形発現率の増加は認められなかったと報告されている[3)]。

2.4.4.6　その他の毒性試験

2.4.4.6.1　遊離体（マグネシウムイオン）の毒性試験

酸化マグネシウムは、第十八改正日本薬局方解説書（各条 酸化マグネシウムの薬効薬理の項）において示されている作用機序のとおり、胃酸と反応して塩化マグネシウムとなり、腸内において炭酸水素ナトリウムと反応して難吸収性の炭酸塩又は重炭酸塩となる [1)]。一部の塩化マグネシウムは吸収され、マグネシウムイオンとして生体内で利活用される。マグネシウムは金属元素であり、代謝により分解・除去されない。マグネシウムは生体に必要なミネラルで、細胞内で 2 番目に多い二価カチオンであり、生体内に豊富に存在している。したがって、投与した酸化マグネシウムから生成するマグネシウムと生体内のマグネシウムを正確に区別することはできず、また区別する必要もない。酸化マグネシウムの代謝物は生体に悪影響を与えるものではなく、マグネシウムの必要な細胞に必要な形で供給又は排泄されており、酸化マグネシウムの代謝物を検討しないことに問題はないと判断し、検討しなかった。

2.4.5　総括及び結論

酸化マグネシウムは、本邦において制酸作用、緩下作用及び尿路蓚酸カルシウム結石の予防作用について承認を得ている。日本薬局方初版より収載され、今日に至るまで多大な臨床使用経験があり、緩下剤（浸透圧性下剤）として広く使用されている。主な副作用として下痢が、重大な副作用として高マグネシウム血症があるが、その他特異的な副作用や毒性は報告されていない。

酸化マグネシウムは、第十八改正日本薬局方解説書（各条 酸化マグネシウムの薬効薬理の項）において既に作用機序が示されていること [1)]、既承認製剤の製造販売承認申請の際にマウスを用いた緩下作用の同等性試験を実施し承認されていることから、酸化マグネシウムの便秘症への効力は裏付けられていると判断し、効力を裏付ける試験は実施しなかった。

薬物動態試験において、経口投与したマグネシウムは、投与後 3～4 時間をピークに投与量の約 15%が吸収され、吸収されたマグネシウムの各組織への移行はわずかであると考えられた。また、尿中へ約 15%、糞中へ約 85%が排泄されたことから主要な排泄経路は糞便中であることが考えられた。代謝については、投与した酸化マグネシウムから生成するマグネシウム及び生体内のマグネシウムを正確に区別することはできず、酸化マグネシウムの代謝物は生体に悪影響を与えるものではなく必要な細胞に必要な形で供給又は排泄されており、酸化マグネシウムの代謝物を検討しないことに問題はないと判断した。また、同様の理由から酸化マグネシウムの遊離体（マグネシウムイオン）の毒性試験を実施しなかった。

「添加物評価書 水酸化マグネシウム [3)]」より、単回投与毒性、反復投与毒性、遺伝毒性、生殖発生毒性及びがん原性について特異的な毒性は認められなかったことから、新たに非臨床毒性試験を実施する必要はないと判断し、実施しなかった。幼若ラットを用いた 4 週間反復投与毒性試験では、高マグネシウム血症以外に毒性学的意義のある変化は認められなかったことから、反復投与毒性試験などの文献の結果とも一致し、成熟動物と比較しても毒性発現の強弱や幼若動物に

特徴的な毒性はなく、いずれの変化も臨床で発現する可能性は低く、危惧すべき所見ではないと考えられる。

結論として、酸化マグネシウムの緩下作用としての薬効は明らかであり、小児に対して投与しても新たな毒性を示す可能性は低いと考えられた。また、酸化マグネシウムは適応外ではあるものの既に小児に対して投与実績があり、成人と異なる毒性を示すことも報告されていないことから、酸化マグネシウムは小児便秘症患者に対して有効かつ有用な薬物である可能性が高いと考えられた。

2.4.6　参考文献

1) 株式会社廣川書店, 第十八改正日本薬局方解説書-条文・注・解説-医薬品各条_酸化マグネシウム, C-2112
2) 最終報告書 マグミット錠 250mg、330mg 及び 500mg の承認事項の一部変更承認申請に関する新旧製剤のマウスにおける緩下作用の同等性評価試験
3) 食品安全委員会. 添加物評価書 水酸化マグネシウム, 府食第 1079 号, 平成 19 年 11 月 1 日.
4) Fujii T, Mikuriya H, Yano N,et al. Toxicity Test of Magnesium Oxide in Rats by Dietary Administration for 13 Weeks. Ann. Rep. Tokyo Metr. Res. P. H., 46, 232-242, 1995.
5) Yoshimura Y, Fujisaki K, Yamamoto T, et al. Pharmacokinetic Studies of Orally Administered magnesium Oxide in Rats, Yakugakuzasshi, 137(5), 581-587, 2017.
6) ラット単回経口投与におけるマグネシウムの薬物動態予備試験－ラット生体試料中マグネシウム濃度の測定方法の確立－報告書 / ラット単回経口投与におけるマグネシウムの薬物動態試験－マグネシウムの吸収、分布及び排泄－報告書
7) Jang W.S, Tae J.P. Magnesium Metabolism, Electrolyte & Blood Pressure, 6, 86-95, 2008.
8) 高屋淳二, 金子一成. 胎児とマグネシウム 森井浩世(編) CLINICAL CALCIUM 医薬ジャーナル社, 105-110, 2005.
9) 花野 学, 医薬品開発のためのファーマコキネティックス実験法, ソフトサイエンス社, 1985
10) 財団法人日本薬剤師研修センター編, JPDI 日本薬局方 医薬品情報 2006, 株式会社じほう, 2006.
11) 山田雅巳, 本間正充, 厚生労働省による指定添加物の変異原性評価データシート, 国立医薬品食品衛生研究所報告, 136, 76-107, 2018.