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）

2.6.6　毒性試験の概要文

マグミット製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
2.6.6　毒性試験の概要文 4
2.6.6.1　まとめ 4
2.6.6.2　単回投与毒性試験 5
2.6.6.3　反復投与毒性試験 6
2.6.6.3.1　幼若ラットにおける反復投与毒性試験 6
2.6.6.3.2　文献より得られたマグネシウム塩の反復投与毒性試験 7
2.6.6.4　遺伝毒性試験 10
2.6.6.4.1　非哺乳類細胞系での *In Vitro* 試験 10
2.6.6.4.2　哺乳類細胞系での *In Vitro* 試験 11
2.6.6.4.3　哺乳類細胞系での *In Vivo* 試験 11
2.6.6.4.4　その他の試験系 11
2.6.6.5　がん原性試験 12
2.6.6.6　生殖発生毒性試験 13
2.6.6.7　局所刺激性試験 15
2.6.6.8　その他の毒性試験 15
2.6.6.9　考察及び結論 15
2.6.6.10　図表 15
2.6.6.11　参考文献 15

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）
BrdU	Bromodeoxyuridine	ブロモデオキシウリジン
MAM acetate	Methylazoxymethanol Acetate	メチルアゾキシメタノール酢酸
$Mg(OH)_2$	Magnesium hydroxide	水酸化マグネシウム
MgO	Magnesium oxide	酸化マグネシウム
$MgCl_2$	Magnesium chloride	塩化マグネシウム

本申請資料中の製剤名

本申請資料中の名称	定義
本剤／マグミット錠 100mg	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）

2.6.6　毒性試験の概要文

2.6.6.1　まとめ

「「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」について」（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」について」（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（non-GLP）を実施した。実施した毒性試験の概要を表 2.6.6-1 に示す。また、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 [1)]」において、水酸化マグネシウムは胃酸と反応して $MgCl_2$ 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ため、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考え、マグネシウム塩の毒性について考察した。$MgCl_2$ 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 [2)]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。

表 2.6.6-1　毒性試験一覧

試験の種類	期間	投与経路	動物種	被験物質
反復投与 毒性試験	4 週間	経口	ラット	酸化マグネシウム

2.6.6.2　単回投与毒性試験

文献より、マグネシウム塩の単回投与による急性毒性試験の概要及び結果を表 2.6.6-2 に示す。$Mg(OH)_2$ 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いる [1)]。

表 2.6.6-2　文献より得られたマグネシウム塩の急性毒性試験の概要及び結果一覧

期間	投与経路	動物種	被験物質	投与量（mg/kg）	結果	引用文献
1 日	経口	マウス	水酸化マグネシウム	不明	LD_{50}：8,500 mg/kg	1)
		ラット		不明	LD_{50}：8,500 mg/kg	
		イヌ		1,432	明らかな一般症状は認められていない。	
		ウシ		1,500	12 頭のうち、1 頭に下痢が認められた。	
	腹腔内	マウス		不明	LD_{50}：815 mg/kg	
	腹腔内	ラット		不明	LD_{50}：2,780 mg/kg	

2.6.6.3　反復投与毒性試験

2.6.6.3.1　幼若ラットにおける反復投与毒性試験

添付資料番号 CTD における記載箇所：[4.2.3.2.1]

投与開始時 3 週齢の雄ラット[Crl:CD（SD）]を用いた幼若動物試験（non-GLP）を実施した。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、一般状態、一般症状及び行動、体重、摂餌量、血液学的検査、血液生化学的検査にて毒性を評価した。

3,000 mg/kg/day 投与群において、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 日目または 2 日目の投与前に全例が死亡するか安楽殺した。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。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、1,500 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、1,500 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、1,500 及び 3,000 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。

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。

1,500 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。

2.6.6.3.2　文献より得られたマグネシウム塩の反復投与毒性試験

文献より、マグネシウム塩の反復投与毒性試験の概要及び結果を表 2.6.6-3 に示す。いずれの試験においても反復投与による特異的な毒性は報告されていない。$Mg(OH)_2$ 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いる [1)]。

$MgCl_2$ 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 [2)]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と判断した。

表 2.6.6-3　文献より得られたマグネシウム塩の反復投与毒性試験の概要及び結果一覧

期間	投与経路	動物種	被験物質	投与量	結果	引用文献
13 週	経口（混餌）	F344/DuCrj ラット（各群雌雄各 10 匹）	酸化マグネシウム	0、0.5、1.0、2.0%（雄群：0、68、132、256、雌群：0、49、100、185 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見られ、投与量に比例して増強されており、明らかに酸化マグネシウム投与に関連した症状であるが、雌雄とも中等度の下痢が持続した高用量群においても、死亡は発生せず、酸化マグネシウムに特異的あるいは非特異的致死作用はないと考えられる。 体重の増加抑制は酸化マグネシウム投与量に比例してみられ、摂餌に関連した変化である。 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傾向である。これらは、酸化マグネシウムの瀉下作用によって生じた下痢、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る。 血液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、遊離コレステロール、トリグリセリド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る。 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、酸化マグネシウム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る。 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、投与に関連した器質的変化は殆ど生じなかったと判断できると報告されている。	2)

表 2.6.6-3　文献より得られたマグネシウム塩の反復投与毒性試験の概要及び結果一覧（続き）

期間	投与経路	動物種	被験物質	投与量	結果	引用文献
90 日	経口（混餌）	F344/DuCrj ラット（各群雌雄各 10 匹）	塩化マグネシウム	0、0.1、0.5、2.5%（推定 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、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。以上より、無毒性量（NOAEL）は雄：308 mg/kg/day、雌：299 mg/kg/day と報告されている。	1)
13 週	経口（混餌）	B6C3F$_1$ マウス（各群雌雄各 10 匹）	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、1,875、3,750、7,500 mg/kg/day）	7,500 mg/kg/day 投与群で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 mg/kg/day 及び 7,500 mg/kg/day 投与群で脳、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。病理組織学的検査では、雄の 3,750 mg/kg/day 及び 7,500 mg/kg/day 投与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なかった。	1)
96 週		B6C3F$_1$ マウス（各群雌雄 50 匹）		0、0.5、2.0%（推定 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。また、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以外、投与群と対照群とで腫瘍発生率に明らかな差は見られなかった。	

表 2.6.6-3　文献より得られたマグネシウム塩の反復投与毒性試験の概要及び結果一覧（続き）

期間	投与経路	動物種	被験物質	投与量	結果	引用文献
90 日	経口（混餌）	SD ラット（各群雌雄各 10 匹）	リン酸三マグネシウム八水和物	0、0.5、1.5、5.0%（0、250、750、2,500 mg/kg/day）	750 mg/kg/day 投与群及び 2,500 mg/kg/day 投与群で軟便及び泥状便の排泄がみられ、これに伴い 2,500 mg/kg/day 投与群では、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、2,500 mg/kg/day 投与群の雄 1 匹が試験開始 27 日に死亡したが、リン酸三マグネシウムとの因果関係は明らかでなかったと報告されている。一方、雌の 250 mg/kg/day 投与群で飲水量の増加に伴う尿量の増加が認められているが、軟便や泥状便についての報告は認められていないことから、これらの変化の毒性学的意義はないと考えられた。なお、投与終了時に実施された血液学的及び血液生化学的検査において、2,500 mg/kg/day 投与群に散発的な変化が認められた。病理組織学的検査では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 2,500 mg/kg/day 投与群との間に発生率の差は認められなかった。	1)

2.6.6.4　遺伝毒性試験

2.6.6.4.1　非哺乳類細胞系での *In Vitro* 試験

文献より、マグネシウム塩の遺伝毒性試験（非哺乳類細胞系での *In Vitro* 試験）の概要及び結果を表 2.6.6-4 に示す。$Mg(OH)_2$ 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いる[1)]。結果は S9mix の有無にかかわらず、いずれも陰性であった。

表 2.6.6-4　文献より得られたマグネシウム塩の遺伝毒性試験（非哺乳類細胞系での *In Vitro* 試験）の概要及び結果一覧

試験種別	菌株	代謝活性化系	被験物質	投与量（μg/plate）	結果	引用文献
復帰突然変異試験	*Salmonella typhimurium*（TA97、TA98、TA100）、*Escherichia coli* WP2/pKM101	S9mix	水酸化マグネシウム	50～5,000	S9mix の有無にかかわらず陰性であった。	1)
	Salmonella typhimurium（TA94、TA98、TA100、TA2637）		塩化マグネシウム六水和物	最高濃度 100,000		
	Salmonella typhimurium（TA97、TA98、TA100、TA102）		塩化マグネシウム六水和物	1,000、2,000、5,000、10,000、20,000、50,000		
	Salmonella typhimurium（TA97、TA98、TA100、TA102）		炭酸マグネシウム	200～10,000		
	Salmonella typhimurium（TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537）		硫酸マグネシウム	1,000、2,000、5,000、10,000、20,000、50,000、100,000		
	Salmonella typhimurium（TA92、TA94、TA98、TA100、TA1535、TA1537）		硫酸マグネシウムの乾燥品	最高濃度 40,000		

2.6.6.4.2　哺乳類細胞系での *In Vitro* 試験

文献より、マグネシウム塩の遺伝毒性試験（哺乳類動物細胞系での *In Vitro* 試験）の概要及び結果一覧を表 2.6.6-5 に示す。$Mg(OH)_2$ 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いる [1)]。結果はいずれも陰性であった。

表 2.6.6-5　文献より得られたマグネシウム塩の遺伝毒性試験（哺乳類動物細胞系での *In Vitro* 試験）の概要及び結果一覧

試験種別	系統	代謝活性化系	処理	被験物質	投与量（μg/mL）	結果	引用文献
染色体異常試験	チャイニーズ・ハムスター培養細胞株（CHL/IU）	-	24 時間及び 48 時間の連続処理法	塩化マグネシウム六水和物	500、1,000、2,000	陰性であった。	1)
				炭酸マグネシウム	250、500、1,000		
				硫酸マグネシウム及びその乾燥品	1,000、2,000、4,000		

2.6.6.4.3　哺乳類細胞系での *In Vivo* 試験

文献より、マグネシウム塩の遺伝毒性試験（哺乳類動物系での *In Vivo* 試験）の概要及び結果一覧を表 2.6.6-6 に示す。$Mg(OH)_2$ 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いる [1)]。幼若赤血球に対する小核の誘発は認められなかった。

表 2.6.6-6　文献より得られたマグネシウム塩の遺伝毒性試験（哺乳類動物系での *In Vivo* 試験）の概要及び結果一覧

試験種別	投与経路	動物種	被験物質	投与量（mg/kg）	結果	引用文献
骨髄小核試験	経口投与	Crj:CD-1（ICR）マウス（各群雄 6 匹）	ステアリン酸マグネシウム	500、1,000、2,000	単回経口投与後 24 時間において、幼若赤血球に対する小核の誘発は認められなかった。	1)

2.6.6.4.4　その他の試験系

該当する資料はない。

2.6.6.5　がん原性試験

文献より、マグネシウム塩のがん原性試験の概要及び結果一覧を表 2.6.6-7 に示す。$Mg(OH)_2$ 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いる [1)]。 $Mg(OH)_2$ 投与において、がん原性は認められていない。

表 2.6.6-7　文献より得られたマグネシウム塩のがん原性試験の概要及び結果一覧

期間	投与経路	動物種	被験物質	投与量	結果	引用文献
1、3、5 週	経口（混餌）	F344 ラット（各群雄 11 匹）	水酸化マグネシウム	0、0.025、0.05、0.1、0.2%（推定 0、12.5、25、50、100 mg/kg/day）	結腸発がん物質であるメチルアゾキシメタノール酢酸（MAM acetate）を 3 回前処置後に、左記の投与経路、投与量、及び期間にて水酸化マグネシウムを投与し、大腸上皮における DNA 合成能をブロモデオキシウリジン（BrdU）の標識率により確認しているが、MAM acetate 単独投与群に比較して MAM acetate＋水酸化マグネシウム投与群ではいずれも有意に BrdU 標識率が低下していた。よって、水酸化マグネシウムには、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。	1)
4、8、16 週		F344 ラット（各群雄 30 匹）		0、0.2%（推定 0、100 mg/kg/day）	左記の投与経路、投与量、及び期間にて水酸化マグネシウムのみを混餌投与し、投与 4、8 及び 16 週後に剖検した結果、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。MAM acetate を 5 回前処置後に水酸化マグネシウムを 4、8 及び 16 週間投与したところ、MAM acetate 単独投与群に比較して MAM acetate＋水酸化マグネシウム投与群では、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。	
227 日		F344 ラット（各群雄 19～20 匹）		0、0.05、0.1%（推定 0、25、50 mg/kg/day）	生理食塩水を投与した後、左記の投与経路、投与量、及び期間にて水酸化マグネシウムを投与したところ、体重や肝臓重量に統計学的に有意な変化は認められず、肉眼的及び病理組織学的検査でも、特記すべき変化は認められなかった。	
		F344 ラット（各群雄 30～32 匹）			MAM acetate を前処置（25 mg/kg、腹腔内投与 3 回/3 週）後、左記の投与経路、投与量、及び期間にて水酸化マグネシウムを投与したところ、MAM acetate 単独投与群に比べて有意に結腸腫瘍の発生が抑制されている。	

2.6.6.6　生殖発生毒性試験

文献より、マグネシウム塩の生殖発生毒性試験の概要及び結果一覧を表 2.6.6-8 に示す。$Mg(OH)_2$ 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いる [1)]。いずれの試験においても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。

表 2.6.6-8　文献より得られたマグネシウム塩の生殖発生毒性試験の概要及び結果一覧

期間	投与経路	動物種	被験物質	投与量	結果	引用文献
妊娠 6～15 日の間	経口（1 日 1 回）	Wistar ラット（各群雌 22 匹）	塩化マグネシウム六水和物	0、200、400、800 mg/kg/day	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。	1)
妊娠 15～20 日の間	皮下（1 日 3 回）	SD ラット（各群雌 7 匹）	硫酸マグネシウム	0、250、500、1,000 mg/kg/回を 1 日 3 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、また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 日に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。	

表 2.6.6-9　文献より得られたマグネシウム塩の生殖発生毒性試験の概要及び結果一覧（続き）

期間	投与経路	動物種	被験物質	投与量	結果	引用文献
90 日	経口（混餌）	F344/DuCrj ラット（各群雌雄各 10 匹）	塩化マグネシウム	0、0.1、0.5、2.5%（推定 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。	1)
13 週		B6C3F$_1$ マウス（各群雌雄各 10 匹）	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、3,750、7,500 mg/kg/day）		
96 週		B6C3F$_1$ マウス（各群雌雄 50 匹）	塩化マグネシウム六水和物	0、0.5、2.0%（推定 0、750、3,000 mg/kg/day）		
90 日		SD ラット（各群雌雄各 10 匹）	リン酸三マグネシウム八水和物	0、0.5、1.5、5.0%（推定 0、250、750、2,500 mg/kg/day）		

2.6.6.7　局所刺激性試験

該当する資料はない。

2.6.6.8　その他の毒性試験

該当する資料はない。

2.6.6.9　考察及び結論

得られた文献より酸化マグネシウムの毒性を評価した。反復投与毒性試験では、いずれの試験においてもマグネシウム塩の反復投与による特異的な毒性は報告されていなかった。遺伝毒性試験でも、いずれの試験においても遺伝毒性は報告されておらず、水酸化マグネシウム投与によるがん原性は認められなかった。生殖発生毒性試験においても、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ことから、マグネシウム塩がラットまたはマウスの生殖能に影響を与える可能性は低いと推察した。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、反復投与毒性試験等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ことが考えられた。

結論として、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。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。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、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。即ち、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。

2.6.6.10　図表

図表は、本文中に記載した。

2.6.6.11　参考文献

1)　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.
2)　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. Lab. P. H., 1995;46:232-242.

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）

2.6.7　毒性試験概要表

マグミット製薬株式会社

目次

略語・略号一覧 3
本申請資料中の製剤名 3
2.6.7　毒性試験概要表 4
2.6.7.1　毒性試験: 一覧表 4
2.6.7.2　トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験の一覧表 5
2.6.7.3　トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験成績の一覧 5
2.6.7.4　毒性試験: 被験物質一覧 6
2.6.7.5　単回投与毒性試験 6
2.6.7.6　反復投与毒性試験: 重要な試験以外の試験 7
2.6.7.6.1　幼若ラット 4 週間反復投与毒性試験 7
2.6.7.7　反復投与毒性試験: 重要な試験 9
2.6.7.8　*In Vitro* 遺伝毒性試験 9
2.6.7.9　*In Vivo* 遺伝毒性試験 9
2.6.7.10　がん原性試験 9
2.6.7.11　生殖発生毒性試験: 重要な試験以外の試験 9
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 9
2.6.7.13　生殖発生毒性試験: 胚・胎児発生に関する試験 9
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 9
2.6.7.15　新生児を用いた試験 9
2.6.7.16　局所刺激性試験 9
2.6.7.17　その他の毒性試験 9

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）
CMC-Na	Sodium Carboxymethyl Cellulose	カルボキシメチルセルロースナトリウム

本申請資料中の製剤名

本申請資料中の名称	定義
本剤／マグミット錠 100mg	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）

2.6.7　毒性試験概要表

毒性試験について、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。その他、「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。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。

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。

2.6.7.1　毒性試験: 一覧表

毒性試験の概要に関して、表 2.6.7.1-1 に示す。

表 2.6.7.1-1　毒性試験概要表

被験物質: 酸化マグネシウム

試験の種類	動物種／系統	投与方法	投与期間	投与量 (mg/kg)	GLP 適用	実施施設	試験番号	記載箇所
単回投与毒性試験	該当試験なし							
反復投与毒性試験	SD ラット、雄	強制経口投与	4 週間	200、400、700、1,500、3,000	非適	[redacted]	[redacted]-	[4.2.3.2.1]
遺伝毒性試験	該当試験なし							
がん原性試験	該当試験なし							
生殖発生毒性試験	該当試験なし							
局所刺激性試験	該当試験なし							
その他の毒性試験	該当試験なし							

2.6.7.2　トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験の一覧表

該当する資料はない。

2.6.7.3　トキシコキネティクス: トキシコキネティクス試験成績の一覧

該当する資料はない。

2.6.7.4　毒性試験: 被験物質一覧

被験物質の毒性試験の一覧を表 2.6.7.4-1 に示す。

表 2.6.7.4-1　被験物質の毒性試験の一覧

被験物質: 酸化マグネシウム

[redacted]	規格							
	含量（%）	性状	確認試験	アルカリ	可溶性塩	炭酸塩	重金属	鉄
日本薬局方規格	96.0%以上	白色の粉末又は粒で、においはない	希塩酸溶液はマグネシウム塩の定性反応を呈する	赤色	10 mg 以下	ほとんど泡立たない	40 ppm 以下	500 ppm 以下
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

[redacted]	規格							
	酸化カルシウム	ヒ素	酸不溶物	フッ化物	強熱減量（%）	[redacted]	試験番号	試験の種類
日本薬局方規格	1.5%以下	10 ppm 以下	2.0 mg 以下	0.08%以下	10%以下	[redacted]	-	-
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

2.6.7.5　単回投与毒性試験

該当する資料はない。

2.6.7.6　反復投与毒性試験: 重要な試験以外の試験

2.6.7.6.1　幼若ラット 4 週間反復投与毒性試験

マグネシウム化合物 3 種類の幼若ラットにおける 4 週間反復経口投与毒性確認試験の結果（平均値）を、表 2.6.7.6.1-1 に示す。

表 2.6.7.6.1-1　マグネシウム化合物 3 種類の幼若ラットにおける 4 週間反復経口投与毒性確認試験結果

被験物質: 酸化マグネシウム

報告書の題名: マグネシウム化合物 3 種類の幼若ラットにおける 4 週間反復経口投与毒性確認試験
動物種／系統:ラット／SD　　投与期間: 4 週間　　試験番号:[redacted]
試験開始週齢: 3 週齢　　休薬期間: なし　　記載箇所: [4.2.3.2.1]
初回投与年月日: 20[redacted] 年[redacted] 月[redacted] 日　　投与方法: 強制経口投与、1 日 1 回　　GLP 適用: 非適
溶媒／投与形態: 0.5 w/v% CMC-Na 溶液

特記事項:
無毒性量:

投与量（mg/kg/day）		0（対照）	200	400	700	1500	3000
動物数（匹）		雄：8	雄：8	雄：8	雄：8	雄：8	雄：8
特筆すべき所見							
死亡及び屠殺動物数		0	0	0	0	1	8
体重（g）	0 日	56.75±2.99	57.21±2.32	57.11±2.82	57.38±2.88	57.35±2.51	57.55±2.25
	6 日	93.69±5.08	97.13±5.66	95.61±4.45	94.80±7.20	80.63±7.07**	[a]
	13 日	153.18±10.34	155.79±13.61	158.78±11.51	159.90±15.28	133.43±7.76*	[a]
	20 日	218.28±16.03	225.83±20.25	230.50±19.54	228.75±23.25	193.91±18.29	[a]
	27 日	284.75±22.11	298.71±26.66	299.33±30.55	297.90±30.39	246.74±26.29*	[a]
摂餌量（g/day）	1 日	10.4±1.8	10.8±0.5	9.9±1.0	9.0±1.4	4.1±3.1**	[a]
	5 日	13.1±1.2	13.6±1.2	13.4±1.2	13.4±1.5	11.9±1.9	[a]
	12 日	19.0±2.1	20.0±2.1	20.3±2.4	20.6±1.8	19.0±0.8	[a]
	19 日	23.8±1.9	24.9±2.1	24.8±2.6	23.1±2.9	22.9±4.0	[a]
	26 日	26.8±2.7	28.3±2.6	27.4±5.1	29.3±2.4	24.3±3.9	[a]

投与量（mg/kg/day）	0（対照）	200	400	700	1500	3000
一般状態及び一般症状						
軟便	-	-	p	p	p	p
下痢	-	-	-	p	p	-
粘液便	-	-	-	-	p	-
自発運動の減少	-	-	-	-	-	p
半眼	-	-	-	-	-	p
覚醒状態の低下	-	-	-	-	-	p
血液学的検査						
プロトロンビン時間（sec）	10.63±0.53	10.23±0.39	10.40±0.41	10.28±0.31	10.00±0.29*	a
血液生化学的検査						
総蛋白（g/dL）	5.54±0.26	5.49±0.24	5.38±0.18	5.26±0.24	5.21±0.13*	a
尿素窒素（mg/dL）	22.29±4.00	20.01±6.81	15.31±1.95*	18.36±3.80	28.09±9.41	a
無機リン（mg/dL）	9.318±0.362	10.668±0.865	10.093±1.028	11.515±1.135**	11.467±2.079*	a
マグネシウム（Day14）（mg/dL）	2.213±0.084	2.174±0.172	2.121±0.085	2.120±0.115	2.073±0.118	a
マグネシウム（Day28）（mg/dL）	2.491±0.166	2.748±0.211	2.894±0.128*	3.003±0.233**	3.516±1.158**	a
ナトリウム（mEq/L）	142.5±1.6	143.4±0.5	141.6±1.6	141.6±1.2	139.3±1.5**	a
塩素（mEq/L）	104.8±2.1	104.6±2.0	103.8±1.5	104.1±1.5	101.0±4.4*	a
アルブミン（g/dL）	3.04±0.14	2.99±0.16	3.00±0.12	2.89±0.15	3.03±0.14	a
グロブリン（g/dL）	2.50±0.15	2.50±0.13	2.38±0.10	2.38±0.13	2.19±0.16**	a
蛋白分画						
アルブミン比率（%）	54.59±1.08	54.50±1.02	55.54±1.18	54.98±0.89	57.83±2.36**	a
α1-グロブリン比率（%）	19.33±0.50	19.13±0.51	17.96±1.26*	17.96±1.06*	14.80±0.91**	a
α2-グロブリン比率（%）	8.19±0.44	8.19±0.44	8.59±0.39	8.86±0.49	9.30±0.87**	a
アルブミン／グロブリン比	1.204±0.054	1.200±0.050	1.253±0.062	1.223±0.042	1.379±0.135*	a

-：所見なし、p：所見あり

a：全例が死亡したため測定データなし。

*：p<0.05、**：p<0.01（Dunnet' test 又は Miller's test）

2.6.7.7　反復投与毒性試験: 重要な試験

該当する資料はない。

2.6.7.8　*In Vitro* 遺伝毒性試験

該当する資料はない。

2.6.7.9　*In Vivo* 遺伝毒性試験

該当する資料はない。

2.6.7.10　がん原性試験

該当する資料はない。

2.6.7.11　生殖発生毒性試験: 重要な試験以外の試験

該当する資料はない。

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

該当する資料はない。

2.6.7.13　生殖発生毒性試験: 胚・胎児発生に関する試験

該当する資料はない。

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

該当する資料はない。

2.6.7.15　新生児を用いた試験

該当する資料はない。

2.6.7.16　局所刺激性試験

該当する資料はない。

2.6.7.17　その他の毒性試験

該当する資料はない。