2.4 非臨床試験の概括評価

目次

1 非臨床試験計画概略....4
1.1 薬理試験....4
1.2 薬物動態試験....4
1.3 毒性試験....4
2 薬理試験....5
2.1 効力を裏付ける試験....5
2.1.1 FE 999169配合内用剤....5
2.1.2 ピコスルファートナトリウム水和物....5
2.1.3 クエン酸マグネシウム....5
2.2 副次的薬理試験....5
2.3 安全性薬理試験....5
2.3.1 FE 999169配合内用剤....5
2.3.2 ピコスルファートナトリウム水和物....6
2.4 薬力学的薬物相互作用....6
3 薬物動態試験....7
3.1 吸収....7
3.2 分布....7
3.3 代謝....7
3.4 排泄....7
3.5 薬物動態学的薬物相互作用....8
3.6 その他の薬物動態試験....8
3.6.1 トキシコキネティクス....8
4 毒性試験....9
4.1 単回投与毒性試験....9
4.2 反復投与毒性試験....9
4.2.1 FE 999169配合内用剤の反復投与毒性試験....9
4.2.2 ピコスルファートナトリウム水和物の反復投与毒性試験....10
4.3 遺伝毒性試験....12
4.3.1 細菌（*Salmonella typhimurium* TA 1535、TA100、TA 1537、TA 98；*Escherichia coli* WP2uvrA）を用いたピコスルファートナトリウム水和物の復帰突然変異試験［783137試験：添付資料4.2.3.3-1］（GLP試験）....12
4.3.2 ピコスルファートナトリウム水和物のマウスリンフォーマ試験［783142試験：添付資料4.2.3.3-2］（GLP試験）....12
4.3.3 マウス骨髄細胞を用いたピコスルファートナトリウム水和物の小核試験（0及び24時間後静脈内投与、48時間後採取）［783158試験：添付資料4.2.3.3-3］（GLP試験）....12
4.4 がん原性試験....12

4.5 生殖発生毒性試験 13
4.5.1 ラットにおけるFE 999169配合内用剤（強制経口投与）の受胎能及び一般生殖毒性試験［[redacted]00048試験：添付資料4.2.3.5-1］（GLP試験） 13
4.5.2 ラットにおけるFE 999169配合内用剤（強制経口投与）の胚・胎児発生毒性試験［[redacted]00045試験：添付資料4.2.3.5-3］（GLP試験） 13
4.5.3 ウサギにおけるFE 999169配合内用剤（強制経口投与）の胚・胎児発生毒性試験［[redacted]00047試験：添付資料4.2.3.5-5］（GLP試験） 13
4.5.4 ラットにおけるFE 999169配合内用剤（強制経口投与）の発生並びに周産期及び出生後生殖毒性試験（生後の行動学的及び機能的評価を含む）［[redacted]00049試験：添付資料4.2.3.5-6］（GLP試験） 14
4.6 局所刺激性試験 14
4.7 不純物の毒性 14
4.8 新添加剤の毒性 15
5 総括及び結論 16
6 参考文献 19

表の目次

表 2.4- 1 本剤の製剤処方（1 包中）、1 日投与量及び新添加剤の経口投与における最大使用量 15
表 2.4- 2 ラット、イヌ及びヒトにおけるピコスルファートの全身曝露量の比較 17
表 2.4- 3 ラット、イヌ及びヒトにおける BHPM の全身曝露量の比較 17
表 2.4- 4 生殖発生毒性試験における安全性域 18

略号・用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または定義	
$AUC_{(0-t)}$	area under the curve over a dosing interval, from time 0 to time t	投与間隔における血漿中濃度-時間曲線下面積
BHPM	bis (p-hydroxyphenyl)-2-pyridylmethane	-
BID	bis in die, twice per day	1 日 2 回
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
GLP	Good Laboratory Practice	医薬品の安全性に関する非臨床試験の実施の基準
LD_{50}	50% lethal dose	50%致死量
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
NOAEL	no observed adverse effect level	無毒性量
NOEL	no observed effect level	無作用量
TD	therapeutic dose	臨床用量

1　非臨床試験計画概略

大腸内視鏡検査や大腸手術の前には腸管内容物を取り除くための前処置が必要となる。この前処置に用いられる薬剤は腸管洗浄剤といわれ、本邦では、ポリエチレングリコールと各種電解質を含有する製剤、塩類下剤であるクエン酸マグネシウム製剤及びリン酸ナトリウム製剤が主に用いられている。

既承認の腸管洗浄剤の問題点は、味や服薬量の点で患者の受容が低いことである。また、不十分な前処置は診断や手術に支障をきたすことを考慮すると、腸管洗浄効果が高く、患者の受容に優れた前処置法の開発は重要であると考える。

FE 999169 配合内用剤（以下「本剤」という）は、1 包中に有効成分としてピコスルファートナトリウム水和物 10 mg、酸化マグネシウム 3.5 g、及び無水クエン酸 12 g を含有し、用時約 150 mL の水に溶解して 1 日 2 回服用する配合内用剤である。

本剤中の活性成分は、ピコスルファートナトリウム水和物並びに本剤を水に溶解した際に酸化マグネシウムと無水クエン酸が反応して生成するクエン酸マグネシウムである。これらの成分は、腸管洗浄剤として本邦において既承認の薬剤であり、本剤は新医療用配合剤に該当する。

本剤の非臨床試験は、以下のように計画した。

1.1　薬理試験

本剤の活性成分は既承認であることから、新たな効力を裏付ける試験を実施せず、公知の情報に基づき評価した。また、本剤による両活性成分の 1 日最大投与量は、既承認の用量の範囲内であることから、新たな安全性薬理試験は実施せず、本剤の反復投与毒性試験結果及び公知の情報に基づき評価した。

1.2　薬物動態試験

ピコスルファートナトリウム水和物の経口投与後の薬物動態は、公表論文並びにラット及びイヌの反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づいて評価した。また、ピコスルファートのチトクローム P450（CYP）に対する阻害作用及びピコスルファートによる CYP の誘導を評価した。

1.3　毒性試験

本剤の活性成分は既承認の薬物であり、各成分の最大投与量も既承認の用量の範囲内であることから、新たな単回投与毒性試験を実施しなかった。配合剤としての毒性について、本剤を被験薬とした 2 種での反復投与毒性試験を評価した。生殖発生毒性試験については、受胎能及び一般生殖毒性試験、胚・胎児発生毒性試験及び発生並びに周産期及び出生後生殖毒性試験において評価した。また、ピコスルファートナトリウム水和物は米国では新有効成分であったことから、米国申請時にピコスルファートナトリウム水和物単独による反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験の実施が求められたため、本申請においても当該試験結果を添付した。

2 薬理試験

本剤に有効成分として配合されている成分は、ピコスルファートナトリウム水和物、酸化マグネシウム及び無水クエン酸であるが、活性成分はピコスルファートナトリウム水和物並びに酸化マグネシウムと無水クエン酸が水に溶解する際に反応して生成するクエン酸マグネシウムの 2 成分である。したがって、本項では、ピコスルファートナトリウム水和物及びクエン酸マグネシウムの薬理について述べる。

2.1 効力を裏付ける試験

2.1.1 FE 999169 配合内用剤

本剤の効力は、ラット及びイヌを用いた一連の毒性試験で見られた軟便、下痢等により示された［2.6.6 毒性試験の概要文］。

2.1.2 ピコスルファートナトリウム水和物

ピコスルファートナトリウム水和物は、それ自体は非活性であるが、大腸に存在する細菌により活性体である bis (*p*-hydroxyphenyl)- 2-pyridylmethane (BHPM) に代謝され、効力を発揮し(1) (2) (3) (4)、その作用機序は、BHPM による大腸における腸管蠕動の亢進と水吸収の阻害であると考えられている(5)。

2.1.3 クエン酸マグネシウム

クエン酸マグネシウムは腸管内への水分移行を促進するとともに水分の吸収を抑制して腸内容積を増大させることにより腸管の蠕動運動を促進すると考えられている(6)。また、消化管ホルモンであるコレシストキニンを介した腸管内液の増加や蠕動運動の亢進作用の可能性も報告されている(6)。

2.2 副次的薬理試験

利尿作用：水負荷ラットにピコスルファートナトリウム水和物 50 mg/kg を単回経口投与したところ、利尿効果は認められなかった(5)。

血糖に対する影響：絶食させたラットにピコスルファートナトリウム水和物 50 mg/kg を単回経口投与したところ、血糖に対する影響は認められなかった(5)。

抗菌活性及び抗真菌活性：ピコスルファートナトリウム水和物は、*in vitro* において抗菌活性又は抗真菌活性を示さなかった(5)。

クエン酸マグネシウムの副次的薬理作用は評価されていない。

2.3 安全性薬理試験

2.3.1 FE 999169 配合内用剤

循環器系に対する影響：イヌを用いた本剤の 28 日間反復経口投与毒性試験において、最大投与量である 1000 mg/kg（1 日 2 回、約 8 時間間隔）でも心電図への影響は認められなかった［[redacted]00053 試験］。

2.3.2 ピコスルファートナトリウム水和物

中枢神経系に対する影響：マウスにピコスルファートナトリウム水和物 40 及び 80 mg/kg を単回経口投与し、Irwin 法を用いて評価した結果、行動に影響は認められなかった(5)。

循環器系に対する影響：麻酔ラットにピコスルファートナトリウム水和物を最大 160 mg/kg まで単回静脈内投与し、心機能パラメーターを検討した結果、血圧及び心電図に対する影響は観察されなかった(5)。

クエン酸マグネシウムの安全性薬理は評価されていない。

2.4 薬力学的薬物相互作用

ピコスルファートナトリウム水和物及びクエン酸マグネシウムの薬力学的薬物相互作用の非臨床試験の情報に関する報告はない。

3 薬物動態試験

ピコスルファートナトリウム水和物の経口投与後の薬物動態は、公表論文並びにラット及びイヌにおける 28 日間反復投与毒性試験におけるトキシコキネティクスに基づいて評価した。また、ピコスルファートの CYP に対する阻害作用及びピコスルファートによる CYP の誘導を評価した。

クエン酸マグネシウムの薬物動態は評価されていない。

3.1 吸収

ラットにピコスルファートナトリウム水和物 100 mg/kg を単回経口投与し、ピコスルファートの吸収について検討した。その結果、血漿及び尿中においてピコスルファート及び BHPM は検出されなかった(5)か、又は 24 時間までにごく微量の BHPM（0.067%）のみが尿中に排泄された(8)。

ラットにピコスルファートナトリウム水和物 3.1 μmol/100g を単回経口投与した結果、尿から検出された BHPM はフリー体、抱合体のいずれも微量（最大で投与量の約 0.5%）であった(7)。

以上のように、ピコスルファート及び BHPM の消化管吸収性は低く、ピコスルファートナトリウム水和物経口投与後の全身曝露は小さいことが示されている。ラット及びイヌを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験では、血漿中ピコスルファート及び BHPM の濃度が低く、ピコスルファート及び BHPM の全身曝露量は少ないことが確認された。

3.2 分布

ピコスルファートナトリウム水和物を経口投与した後のピコスルファート及び BHPM の全身的な分布は明確になっていないが、前項に記載したとおり、ピコスルファートと BHPM の全身曝露は小さいことから、経口投与されたピコスルファートナトリウム水和物の多くは未変化体又は BHPM として消化管内に分布し、そのまま糞中に排泄されると考えられる(5) (7) (8)。

3.3 代謝

2.1.2 項に示したとおり、ピコスルファートナトリウム水和物は、大腸に存在する細菌によって活性代謝物である BHPM に代謝される。

また、ラットにピコスルファートナトリウム水和物 3.1 μmol/100g を経口投与後、全身循環系に移行した BHPM の一部はグルクロン酸抱合又は硫酸抱合を受けた後、胆汁中に排泄され、大腸で脱抱合することが示されたことから、BHPM の腸肝循環の可能性が示唆された(7)。

3.4 排泄

ラットにおいてピコスルファートナトリウム水和物 100 mg/kg の単回経口投与後 24 時間までのピコスルファート及び BHPM の糞中及び尿中排泄を検討した。その結果、ピコスルファート及び BHPM の投与 24 時間の平均糞中排泄率はそれぞれ 73.81 及び 1.8%であり、尿中にはピコスルファートは排泄されず、極微量の BHPM（0.067%）のみが排泄された(8)。

また、ラットにピコスルファートナトリウム水和物 3.1 μmol/100g を単回経口投与した時、全身循環系に移行した BHPM の一部はグルクロン酸抱合体又は硫酸抱合体として胆汁中に排泄され、微量の BHPM 及びその抱合体が尿中に排泄された(7)。

3.5 薬物動態学的薬物相互作用

ヒト肝ミクロソームにおける主要な薬物代謝酵素 CYP（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）に対し、ピコスルファートによる直接的、時間依存的又は代謝依存的な阻害は認められなかった［[redacted]115030 試験］。さらに、ヒト肝培養細胞を用いた実験において、ピコスルファートによる CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A4/5 の誘導は確認されなかった［[redacted]113031 試験］。

3.6 その他の薬物動態試験

3.6.1 トキシコキネティクス

3.6.1.1 ラットにおけるFE 999169 配合内用剤の 28 日間反復強制経口投与毒性試験（回復期間 14 日間）［[redacted]00052 試験：添付資料 4.2.3.2-2］（GLP試験）

ラットを用いた本剤の 28 日間反復投与毒性試験においてピコスルファート及び BHPM のトキシコキネティクスを評価した。本剤を 1 回 0、230、750 及び 2000 mg/kg［1 日 2 回（BID）］、強制経口投与により、28 日間投与した。血漿サンプルは Day 1 及び Day 28 に採取した。

ピコスルファートの全身曝露量は投与量の増加に伴って増大し、1 回目の投与から 2 時間までに C_{max} に達した。本剤を 28 日間反復投与した後のピコスルファートの平均曝露量は Day 1 から増加しない場合もあるが、1.66～3.81 倍の間で増加している場合もあり、本剤の反復投与による蓄積が示唆された。BMPH の血漿中濃度は、Day 1 の 1 回目の投与から 12～24 時間で、Day 28 の 1 回目の投与からは 0.5～24 時間で C_{max} に達した。BHPM の全身曝露量に性差はなく、本剤の 28 日間反復投与による蓄積もなかった。C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ で示される BHPM の曝露量は、モル換算でピコスルファートの曝露量の 7.5～98.7%の間の値を示した。

3.6.1.2 イヌにおけるFE 999169 配合内用剤の 28 日間反復強制経口投与毒性試験（回復期間 14 日間）［[redacted]00053 試験：添付資料 4.2.3.2-4］（GLP試験）

イヌを用いた本剤の 28 日間反復投与毒性試験においてピコスルファートナトリウム水和物及び BHPM のトキシコキネティクスを評価した。本剤 1 回 0、230、500 及び 1000 mg/kg（BID）を、28 日間反復強制経口投与した。血漿サンプルは Day 1 及び Day 28 に採取した。

ピコスルファートの血漿中濃度は、Day 1 の 1 回目の投与から 12～24 時間までに、Day 28 の 1 回目の投与からは 6～12 時間で C_{max} に達した。ピコスルファートの曝露量は用量依存的であり、性差はなかった。Day 28 の平均曝露量は、Day 1 と比較して C_{max} は 3.04～4.35 倍、$AUC_{(0-t)}$ は 3.43～5.16 倍の間で増加し、本剤の反復投与による蓄積性が示唆された。BHPM の血漿中濃度は、1 回目の投与の 2～12 時間で C_{max} に達し、BHPM の曝露に性差は見られなかった。500 mg/kg（BID）投与群及び 1000 mg/kg（BID）投与群の雌において蓄積傾向が認められた以外に、顕著な蓄積は見られなかった。C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$ で示される BHPM の曝露量は、モル換算でピコスルファートに対しそれぞれ 2%未満及び 1%未満であった。

以上のように、ラット及びイヌにおける本剤の反復投与毒性試験においてピコスルファート及び BHPM の全身曝露量は非常に少ないことが示された。

4 毒性試験

ピコスルファートナトリウム水和物及びクエン酸マグネシウムは国内では既承認の薬物であり、本剤による各成分の 1 日最大用量も既承認の用量の範囲内であることから、成分毎の新たな単回投与毒性試験を実施しなかった。配合剤である本剤の毒性は、本剤を被験薬とした反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験において評価することとした。

なお、フェリング社が実施した全ての非臨床毒性試験を［2.6.7.1］に示した。

4.1 単回投与毒性試験

新たに単回投与毒性試験を実施していない。ピコスルファートナトリウム水和物の多くの情報の中から、以下の公表論文に基づき評価した。

ラット及びマウスにおけるピコスルファートナトリウム水和物の LD_{50} 値は以下のとおりである(9)。

ラット

- 経口投与：11300 mg/kg
- 腹腔内投与：3000 mg/kg
- 皮下投与：6980 mg/kg

マウス

- 経口投与：14500 mg/kg

一方、ラットにおいて、ピコスルファートナトリウム水和物 5000 mg/kg の単回経口投与、3000 mg/kg の単回皮下投与及び 700 mg/kg の単回静脈投与では、死亡は認められず、LD_{50} 値が求められなかったとの報告もある(5)。

また、マウス小核試験において、最大 2000 mg/kg のピコスルファートナトリウム水和物を単回静脈投与したが、1600 mg/kg まで死亡は認められなかった（4.3 遺伝毒性試験の章を参照）。

これらの報告及び試験結果から、ピコスルファートナトリウム水和物の単回投与毒性は非常に低く、臨床用量に比較して広い安全域が示された。

さらに、ラットにピコスルファートナトリウム水和物 10 mg/kg を単回投与し、結腸内の 3 種の神経ペプチド（血管作動性腸管ポリペプチド、ソマトスタチン及びサブスタンス P）の結腸内含量を測定することにより、腸筋層間神経叢及び粘膜下神経叢に対する影響を検討した。その結果、上行結腸及び下行結腸のいずれにおいても外筋層の神経ペプチド含量に影響は認められなかった(11)。

4.2 反復投与毒性試験

4.2.1 FE 999169 配合内用剤の反復投与毒性試験

4.2.1.1 ラットにおけるFE 999169 配合内用剤の 28 日間反復強制経口投与毒性試験（回復期間 14 日間） ［[redacted]00052 試験：添付資料 4.2.3.2-2］（GLP試験）

本剤を 1 回 0（対照）、230、750 及び 2000 mg/kg（BID）の用量で投与した。Day 29（最終投与日の翌日）又は Day 43（回復期間終了日の翌日）に予定されていた安楽死まで、死亡例は認められなかった。

750 及び 2000 mg/kg（BID）群において、反復投与期間中に本剤投与に関連した事象として軟便、下痢、被毛汚染が認められたが、いずれも本剤の薬理作用から予測されるものであった。これらの胃腸障害は、投与中止により回復した。さらに、2000 mg/kg（BID）群の雌において、複数の動物で脱毛が認められた。また、750 mg/kg（BID）の雌及び 2000 mg/kg（BID）群の雌雄において、対照群の Day 28 に比べて摂餌量が減少するとともに、平均体重及び平均体重増加量の減少が見られた。これらの所見は、本剤の薬理効果により二次的に発現した事象であると考えられ、投与中止によりに回復した。試験期間中、眼科的所見は認められなかった。投与期間終了時（Day 29）に認められた投与に関連した所見は、750 mg/kg（BID）及び 2000 mg/kg（BID）群の雌雄において観察された消化管（盲腸、結腸、直腸）内の異常内容物のみであった。この所見は症状として観察された異常便（下痢及び軟便）に関連するものであった。投与期間終了時（Day 29）及び回復期間終了時（Day 43）において、本剤に起因する器官重量の変化及び病理組織学的所見の変化は認められなかった。以上より、無毒性量は 2000 mg/kg（BID）とされた。

4.2.1.2 イヌにおけるFE 999169 配合内用剤の 28 日間反復強制経口投与毒性試験（回復期間 14 日間）［[redacted]00053 試験：添付資料 4.2.3.2-4］（GLP試験）

本剤を、1 回 0（対照）、230、500 及び 1000 mg/kg（BID）の用量で投与した。Day 29（最終投与日の翌日）又は Day 43（回復期間終了日の翌日）に予定されていた安楽死まで死亡例は認められなかった。230、500 及び 1000 mg/kg（BID）群において、投与期間中に用量依存的に軟便や下痢が認められたが、これらは本剤の薬理作用に基づく事象であり、予測可能なものであった。これらの胃腸障害は投与中止により回復した。心電図、剖検及び組織病理学的評価において、投与に関連した所見は認められなかった。以上より、イヌにおける無毒性量は 1000 mg/kg（BID）とされた。

4.2.2 ピコスルファートナトリウム水和物の反復投与毒性試験

4.2.2.1 ラットにおけるピコスルファートナトリウム水和物の 14 日間反復強制経口投与毒性試験［[redacted]00037 試験：添付資料 4.2.3.2-6］（GLP試験）

ピコスルファートナトリウム水和物 0、30、300 及び 1000 mg/kg を 1 日 2 回、14 日間反復経口投与し、反復投与毒性を評価した。

剖検の結果、全ての投与群［30、300 及び 1000 mg/kg（BID）］で、ピコスルファートナトリウム水和物投与に関連した消化管（十二指腸、空腸、回腸、結腸、盲腸及び直腸）の肥厚及び消化管内の異常内容物が認められた。剖検で認められた消化管の肥厚は、全てのピコスルファートナトリウム水和物投与群で見られた病理組織学的検査での顕微鏡的変化（軽微若しくは軽度の粘膜過形成）とおおむね相関していた。さらに、300 mg/kg（BID）投与群及び 1000 mg/kg（BID）投与群において、わずかなリンパ形質細胞浸潤が、小腸（十二指腸、空腸及び回腸）で観察された。病理組織学的所見の発生率と程度にわずかな用量依存性が認められた。以上より、無毒性量は 1000 mg/kg（BID）とされた（ピコスルファートナトリウム水和物の臨床用量 10 mg（BID）は 0.14 mg/kg（BID）に相当することから、無毒性量は臨床用量の約 7000 倍である）。

4.2.2.2 ラットにおけるピコスルファートナトリウム水和物の 1、5 及び 14 日間強制経口投与毒性試験（回復期間 14 日間）［[redacted]00042 試験：添付資料 4.2.3.2-7］（GLP試験）

[redacted]00037 試験に引き続き、[redacted]00037 試験で認められた所見の回復性を検討した。ピコスルファートナトリウム水和物 0、1.5、15、30 又は 300 mg/kg（BID）を、1（Phase A）、5（Phase B）、14 日間（Phase C）反復経口投与し、毒性を評価するとともに、14 日間の回復期間を設定し、毒性の回

復性を検討した。動物は投与終了の翌日又は回復期間終了後に安楽死させ、全臓器の剖検並びに小腸（十二指腸、空腸、回腸）及び大腸（結腸、盲腸、直腸）の病理組織学的評価を行った。病理組織学的評価においては、わずかに見られた病理組織学的所見を対照群で観察された正常な変化と区別することは困難であった。したがって、これらの所見については、用量依存性がある場合及び／又は対照群との間で発生率や程度において明らかな相違がある場合に、投与に関連した事象であると判断した。投与に関連した所見として粘膜下浮腫が Phase A（2 日目）において盲腸で認められた。また、投与に関連した病理組織学的所見の発生率及び程度は、Phase A 及び B よりも Phase C で高かった。病理組織学的所見の発生率及び程度は、十二指腸、盲腸及び直腸で高く、結腸で低かった。投与に関連した病理組織学的所見は、概して雄よりも雌において顕著であった。15～300 mg/kg（BID）投与群の雌の一部において盲腸に認められたリンパ形質細胞浸潤の増加を除き、投与に関連した全ての所見は、14 日間の回復期間で回復した。リンパ形質細胞浸潤についても、より長い回復期間を設定することにより回復すると考えられた。以上より、無毒性量は、雌雄共に 300 mg/kg（BID）とされた（これは臨床用量の約 2100 倍に相当する）。

4.2.2.3　イヌにおけるピコスルファートナトリウム水和物の 14 日間反復強制経口投与毒性試験［[redacted]00039 試験：添付資料 4.2.3.2-9］（GLP試験）

ピコスルファートナトリウム水和物を 0、15、150 及び 600 mg/kg（BID）で、14 日間反復経口投与した。Day 15 に予定されていた安楽死まで死亡例は認められなかった。ピコスルファートナトリウム水和物投与に関連した事象は、薬理作用に基づく軟便や下痢であり、150 mg/kg（BID）投与群及び 600 mg/kg（BID）投与群において用量依存的に観察された。剖検及び病理組織学的検査において所見は認められなかった。以上より、無毒性量は、600 mg/kg（BID）とされた（これは臨床用量の約 4300 倍に相当する）。

4.3 遺伝毒性試験

ピコスルファートナトリウム水和物の遺伝毒性試験を実施した。

4.3.1 細菌（*Salmonella typhimurium* TA 1535、TA100、TA 1537、TA 98；*Escherichia coli* WP2uvrA）を用いたピコスルファートナトリウム水和物の復帰突然変異試験［783137 試験：添付資料 4.2.3.3-1］（GLP試験）

ピコスルファートナトリウム水和物の変異原性をネズミチフス菌（TA1535、TA1537、TA98、TA100 株）及び大腸菌（WO2uvrA 株）を用いて評価した。ピコスルファートナトリウム水和物の濃度範囲は 17～5000 µg/plate とした。S9 mix 存在下及び非存在下において、5 種類の菌株のいずれにおいても変異原性は認められなかった。また、細菌に対する毒性も見られなかった。したがって、ピコスルファートナトリウム水和物はあらかじめ設定した最高濃度である 5000 µg/plate まで、ネズミチフス菌及び大腸菌の菌株に対して変異原性を示さないと考えられた。

4.3.2 ピコスルファートナトリウム水和物のマウスリンフォーマ試験［783142 試験：添付資料 4.2.3.3-2］（GLP試験）

マウスリンパ腫 L5178Y 細胞株（clone 3.7.2.C）を用いて、チミジンキナーゼ遺伝子（tk^+/tk^-）からチミジンキナーゼ欠如遺伝子（tk^-/tk^-）への変異を指標に、ピコスルファートナトリウム水和物の変異原性を検討した。S9 mix の存在下及び非存在下のいずれにおいても、変異原性は認められず、ピコスルファートナトリウム水和物はあらかじめ設定した最高濃度である 5000 µg/mL まで、マウスリンパ腫 L5178Y 細胞に対して変異原性を示さないと考えられた。

4.3.3 マウス骨髄細胞を用いたピコスルファートナトリウム水和物の小核試験（0 及び 24 時間後静脈内投与、48 時間後採取）［783158 試験：添付資料 4.2.3.3-3］（GLP試験）

ピコスルファートナトリウム水和物の *in vivo* における遺伝毒性の可能性を評価するために、若齢の雌雄 CD-1 マウスに 0 及び 24 時間の時点で静脈内投与（400、800、1600 mg/kg/day）を行い、48 時間の時点で骨髄赤血球を採取して小核試験を実施した。ピコスルファートナトリウム水和物の経口吸収性が非常に低いことから、本試験は経口投与では行わず、確実に骨髄移行させるために静脈内投与で実施した。骨髄は最初の投与から 48 時間後に採取した。その結果、ピコスルファートを投与したマウスの骨髄赤血球において、小核の誘発は検出されなかった。以上のように、ピコスルファートナトリウム水和物の最大耐用量である 1600 mg/kg/day を 0 及び 24 時間の時点で雌雄 CD-1 マウスに静脈内投与し、48 時間の時点で骨髄を採取して評価した場合においても小核誘発作用は認められなかった。したがって、ピコスルファートナトリウム水和物は染色体異常誘発能を有さず、染色体損傷を引き起こす可能性は低いと結論付けた。

4.4 がん原性試験

本剤は長期投与が想定される薬剤ではなく、また、ピコスルファートナトリウム水和物を用いた一連の遺伝毒性試験においても特に懸念点などは認められていない。したがって、がん原性に関する試験の実施は必要ないと判断した。

4.5 生殖発生毒性試験

4.5.1 ラットにおけるFE 999169配合内用剤（強制経口投与）の受胎能及び一般生殖毒性試験［[redacted]00048 試験：添付資料 4.2.3.5-1］（GLP試験）

本剤1回0（対照）、230、750及び2000 mg/kg（BID）を投与した。全ての投与群で本剤の薬理作用に直接関連した軟便や液状便等の事象、並びにその結果生じる被毛の乱れ、尿による腹部被毛汚染、摂餌量の減少、体重増加量の減少等の二次的な事象が認められたが、いずれも予測可能な事象であった。230 mg/kg（BID）投与群においては、投与初期に、一過性の平均体重増加量の減少が観察された。また、750及び2000 mg/kg（BID）投与群では、軟便、液状便、粘液状便、被毛の乱れ、尿による腹部被毛汚染、平均体重増加量や摂餌量の減少といった所見が認められた。以上より、本試験における父動物及び母動物に対する本剤の無毒性量は、最大用量である2000 mg/kg（BID）と考えられた。全ての投与群において薬理学的影響が認められたために、無作用量は決定できなかった。全ての投与群において、本剤の反復投与（BID）により、体重減少又は平均体重増加量の減少が認められた。しかしながら、これらの減少は対照群と比較し6%以下の変化であり、雌雄ラットいずれにおいても平均体重に影響はなかった。交尾及び受胎能に対する影響は最大用量である2000 mg/kgでも観察されなかったことから、本試験における本剤の生殖毒性に関する無毒性量は2000 mg/kg（BID）であると判断した。

4.5.2 ラットにおけるFE 999169配合内用剤（強制経口投与）の胚・胎児発生毒性試験［[redacted]00045 試験：添付資料 4.2.3.5-3］（GLP試験）

本剤1回0（対照）、230、750及び2000 mg/kg（BID）を投与した。全ての母体において、予定されていた安楽死まで死亡例は認められなかった。剖検では投与に関連した所見が認められた。750及び2000 mg/kg（BID）投与群において、軟便、液状便、粘液状便、被毛の乱れ、平均体重の減少、平均体重増加量の減少、摂餌量の減少などの所見が認められた。2000 mg/kg（BID）群において、軽度の脱水（皮膚緊張感低下）及び尿による腹部被毛汚染を生じたラット数が有意に増加した。これらの軽度の所見は、本剤の反復投与による薬理学的効果に関連すると考えられた。帝王切開及び同腹児数の確認後に、胎児の外表、軟組織及び骨格の異常（奇形又は変形）を観察した結果、いずれの投与量においても本剤による影響は認められなかった。母動物の無作用量は230 mg/kg（BID）、無毒性量は2000 mg/kg（BID）であり、また、最大用量の2000 mg/kg（BID）でも胚・胎児発生に対する影響は認められなかったことから、本剤の胚・胎児発生に対する無作用量は2000 mg/kg（BID）であると結論された。

4.5.3 ウサギにおけるFE 999169配合内用剤（強制経口投与）の胚・胎児発生毒性試験［[redacted]00047 試験：添付資料 4.2.3.5-5］（GLP試験）

本剤1回0（対照）、230、460及び900 mg/kg（BID）を投与した。母動物に対する毒性は、全ての投与群において認められ、とりわけ特徴的な事象として摂餌量の極度な減少、糞便量の減少、体重減少、脱水、流産及び/又は死亡が認められた。これらの事象の発生率と程度は投与量と相関し、特に、対照群、230、460及び900 mg/kg（BID）投与群の流産の発生は、それぞれ0、1、2及び8例であった。また、これらの事象の前駆症状は、低摂餌量や糞便量の減少であり、その発現時期は用量依存的であった［230 mg/kg（BID）投与群ではDay 4（妊娠10日目）、460及び900 mg/kg（BID）投与群ではDay 2（妊娠8日目）に発現した］。これらの毒性は、本剤の反復投与に関連して生じた腸内細菌叢のバランスの変化に対してウサギが高い感受性を有することに起因して発現したものと考えられる。このような腸内細菌叢のバランスの変化に対する感受性は、ウサギ固有のものであり、抗菌剤（ノルフロキサシン）の反復投与においても報告されている(12)。ウサギにおける本剤の母動物に対する無毒性量は本試験では求められなかった。

母動物に対する顕著な毒性が見られた 900 mg/kg（BID）投与群において、胎児体重減少、並びに妊娠 29 日目に安楽死させた 7 例全例において観察された胎児死亡又は胎児吸収といった着床後胚損失に特徴づけられる胚・胎児毒性が認められた。加えて、試験終了時点の状態に関わらず、全ての妊娠ウサギを含めて評価すると、平均同腹児数及び一腹あたりの平均生存胎児数は減少し、早期、後期及び通期（早期と後期を合算）の平均吸収胚数及び着床後胚損失率は増加した。3 例の母動物から得られた 4 例の胎児において、骨形成遅延による骨格異常が認められた。同様の骨格異常は摂餌量が制限されたウサギにおいて報告されている(13)。したがって、本剤の発生に対する無作用量は 460 mg/kg（BID）である。本剤の投与に関連した外表、軟組織、及び骨格の奇形はいずれの投与量においても認められなかった。

4.5.4 ラットにおけるFE 999169 配合内用剤（強制経口投与）の発生並びに周産期及び出生後生殖毒性試験（生後の行動学的及び機能的評価を含む）［[redacted]00049 試験：添付資料 4.2.3.5-6］（GLP試験）

ラットにおける発生及び周産期／出生後（出生後の行動及び機能の評価を含む）の生殖毒性試験において、本剤を妊娠 6 日目から授乳 20 日目まで投与した F0 世代の母動物及びその同腹児に対する無毒性量は中間用量の 750 mg/kg（BID）であり、F1 世代の発生に対する無毒性量は高用量の 2000 mg/kg（BID）であった。2000 mg/kg（BID）において母動物及び同腹児に生じた毒性は出生児の死亡であり、対照群に比較して、授乳 2～4 日目の間に増加した。また、出生児の平均体重は対照群に比べて最大 15%減少した。

4.6 局所刺激性試験

局所刺激性は、反復投与毒性試験の一部として評価した。ラットを用いたピコスルファートナトリウム水和物の反復投与毒性試験では、消化管に軽微な病理組織学的変化が観察された［[redacted]00042 試験］。それら病理組織学的変化は、15～300 mg/kg（BID）投与群の雌の一部において盲腸に認められたリンパ形質細胞浸潤の増加を除き、全て 14 日間の回復期間中に回復した。無毒性量は 300 mg/kg（BID）であると判断された。さらに、ラット及びイヌを用いた本剤の 28 日間反復経口投与毒性試験では、それぞれ 2000 及び 1000 mg/kg （BID）の用量でも、腸の病理組織学的変化は認められなかった［[redacted]00052 試験］［[redacted]00053 試験］。

4.7 不純物の毒性

本剤の原薬は、いずれも日本薬局方に適合している。本剤に含まれる不純物は全て原薬由来であるが、本剤の安定性試験（長期保存試験及び加速試験）において不純物の増加は認められず、いずれも ICH Q3B（R2）ガイドラインで定められた報告を必要とされる閾値（0.1%）は超えなかった［Module2.3.P.8.3］。以上のことから、本申請における毒性試験実施は不要と判断した。

4.8　新添加剤の毒性

本剤は 1 包中に、添加剤として、炭酸水素カリウム [redacted] mg、サッカリンナトリウム [redacted] mg、オレンジフレーバー [redacted] mg を含有する。オレンジフレーバーは新添加剤に該当する。本剤の製剤処方及び本剤 1 日 2 回経口投与量及び本剤の添加剤の最大使用量を示した（表 2.4- 1）。

表 2.4- 1 本剤の製剤処方（1 包中）、1 日投与量及び新添加剤の経口投与における最大使用量

配合目的	成　　分	1 包中含有量（mg）	1 日最高投与量（mg）	添加剤の最大使用量 [a]（mg）
有効成分	ピコスルファートナトリウム水和物	10	20	
有効成分	酸化マグネシウム	3.5 g	7.0 g	
有効成分	無水クエン酸	12.0 g	24.0 g	
発泡剤	炭酸水素カリウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]
甘味剤	サッカリンナトリウム	[redacted]	[redacted]	[redacted]
香　料	オレンジフレーバー			
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
小計		[redacted]	[redacted]	-
合計		16.13 g	32.26 g	

[a]：出典は医薬品添加物辞典 2007

本剤を用いたラット及びイヌ 28 日間反復投与毒性試験では、ラットでは最高用量 1 回 2000 mg/kg、イヌでは最高用量 1000 mg/kg（BID）をそれぞれ経口投与した本剤投与群と対照群との間に差は認められず、毒性徴候は見られなかった。

さらに、ラットを用いた本剤の生殖発生毒性試験では、2000 mg/kg（BID）の用量でも生殖及び妊娠に対する影響は認められなかった。

したがって、新添加剤のオレンジフレーバーが毒性を有する懸念はないものと判断した。

5　総括及び結論

公表論文及びフェリング社が実施した毒性試験からは、本剤の臨床使用にリスクが存在するという知見は得られなかった。

ピコスルファートナトリウム水和物及びクエン酸マグネシウムの効力を裏付ける薬理作用は、公表論文において以下のように報告されている。

ピコスルファートナトリウム水和物は、大腸内の細菌によって活性代謝物である BHPM に代謝され、大腸での水吸収を阻害することにより瀉下効果を発揮する。また、ピコスルファートナトリウム水和物の活性代謝物は腸内容物の腸管通過時間を短縮させる。このように、ピコスルファートナトリウム水和物の瀉下効果は腸内の糞便の硬さや腸から排出される速度の両方に対する作用に起因していると考えられている。

クエン酸マグネシウムは、腸管内への水分移行を促進するとともに水分の吸収を抑制して腸内容積を増大させることにより腸管の蠕動運動を促進し、瀉下効果を発揮する。

また、公表論文で報告されている副次的薬理及び安全性薬理の結果から、本剤の臨床使用上問題となる作用や潜在的な副作用が発生する懸念は示されていない。

ピコスルファートナトリウム水和物の経口投与後の未変化体及びその代謝物の全身曝露は小さい。また、ピコスルファートは、大腸内細菌の加水分解酵素により活性を有する BHPM に代謝され、未変化体及び BHPM の多くは、糞中に排泄される。

フェリング社が実施したラット及びイヌにおける 28 日間反復投与毒性試験においても、ヒト臨床用量に相当する 230 mg/kg（BID）投与時の血漿中ピコスルファート濃度及び血漿中 BHPM 濃度は低く、本剤経口投与後の全身曝露は小さいことが確認された。また、全身曝露量は用量依存的に増加した。活性代謝物である BHPM の血漿中濃度はラットとイヌで同等であった。イヌ及びラットのそれぞれの最大投与量［無毒性量；イヌ 1000 mg/kg（BID）、ラット 2000 mg/kg（BID）］でのピコスルファートの全身曝露量を比較すると、イヌの全身曝露量はラットの 100 倍であった。

本剤のラット及びイヌにおける 28 日間反復投与毒性試験では、ピコスルファート及び BHPM の血漿中濃度を測定した。無毒性量とされた最大用量での全身曝露量と臨床用量である本剤 2 包［230 mg/kg（BID）に相当］を 16 名の健康成人に投与した時の全身曝露量とを比較すると、十分な安全域があることが明らかになった（表 2.4- 2、表 2.4- 3）。ラットにおける 2000 mg/kg（BID）での全身曝露量とヒト臨床用量である 230 mg/kg（BID）での全身曝露量を比較すると、ヒトにおけるピコスルファートと BHPM の全身曝露量は、それぞれラットの全身曝露量の 1.7～3.1 倍及び 26～36 倍であった。一方、イヌにおける 1000 mg/kg（BID）での全身曝露量とヒト臨床用量での全身曝露量を比較すると、ヒトにおけるピコスルファートと BHPM の全身曝露量は、それぞれイヌの全身曝露量の 135～611 倍及び 11～21 倍であった。

表 2.4- 2　　ラット、イヌ及びヒトにおけるピコスルファートの全身曝露量の比較

Species	PICOPREP Dose Level (mg/kg BID[a])	Sodium Picosulfate Dose Level (mg/kg BID[b])	Description	Sodium Picosulfate C_{max} (ng/mL)	Sodium Picosulfate $AUC_{(0-t)}$[c] (ng*h/mL)	Safety margin (C_{max}/AUC)
Rat	2000	1.24	NOAEL	12.11-14.0	62.65-118.1	3.8-4.4/1.7-3.1
Dog	1000	0.61	NOAEL	284-1118.5	5108.5-23080	89-350/135-611
Human	230	0.14	TD	3.2	37.8	-

[a] Doses were administered approximately 8 hours apart in rats and dogs and 6 hours apart in the human study.
[b] Based on 10 mg of sodium picosulfate within 16.13 g of drug product.
[c] Mean values for males and females are combined. 0-t in rat and dog = 24 h. 0-t in human = 0-72 h.

表 2.4- 3　　ラット、イヌ及びヒトにおける BHPM の全身曝露量の比較

Species	PICOPREP Dose Level (mg/kg BID[a])	Sodium Picosulfate Dose Level (mg/kg BID[b])	Description	BHPM C_{max} (ng/mL)	BHPM $AUC_{(0-t)}$[c] (ng*h/mL)	Safety margin (C_{max}/AUC)
Rat	2000	1.24	NOAEL	1.355-1.525	17.5-23.85	27-31/26-36
Dog	1000	0.61	NOAEL	1.268-1.375	7.69-13.9	25-28/11-21
Human[d]	230	0.14	TD	0.05	0.67	-

[a] Doses were administered approximately 8 hours apart in rats and dogs and 6 hours apart in the human study.
[b] Based on 10 mg of sodium picosulfate within 16.13 g of drug product.
[c] Mean values for males and females are combined. 0-t in human = 0-72 h. 0-t in rat and dog= 24 h.
[d] C_{max} and AUC values are based on mean values for 3 subjects, as 13 subjects were below LLOQ.

ピコスルファートナトリウム水和物のラット及びイヌにおける 28 日間反復投与毒性試験においても臨床用量に比較して広い安全域が示された。ラットでは、ピコスルファートナトリウム水和物の無毒性量は、300～1000 mg/kg（BID）であり、臨床用量の約 2000～7000 倍であった。また、イヌでは、ピコスルファートナトリウム水和物の無毒性量は、600 mg/kg（BID）であり、臨床用量の約 4000 倍であった。

ピコスルファートナトリウム水和物は、一連の *in vitro* 及び *in vivo* の変異原性試験において遺伝毒性及び染色体異常誘発能を示さなかった。本剤は長期投与される薬剤ではなく、また、ピコスルファートナトリウム水和物に遺伝毒性がなかったことから、がん原性試験は実施しなかった。

本剤のラットにおける受胎能及び一般生殖毒性試験では、最大用量の 2000 mg/kg（BID）まで生殖又は妊娠への影響は示されなかった。

ラットを用いた本剤の胚・胎児発生毒性試験において、本剤の母動物に対する無作用量は 230 mg/kg（BID）、母動物に対する無毒性量は 2000 mg/kg（BID）であった。750 及び 2000 mg/kg（BID）投与群で、軟便又は液状便、粘液性便や被毛の乱れだけではなく、平均体重、平均体重増加量及び摂餌量の減少が認められたが、いずれも軽度であった。全ての用量において、胚・胎児発生への影響は観察されなかった。

ウサギを用いた本剤の胚・胎児発生毒性試験では、全ての投与量群において本剤の反復投与で母動物に毒性が認められた。胎児毒性は母動物に対する重篤な毒性が見られた高用量群［900 mg/kg（BID）。これは臨床用量の約 4 倍である］のみにおいて認められ、胚・胎児発生に対する無作用量は 460 mg/kg（BID）（中間の投与群）と判断された。本剤に関連した外表、軟部組織又は骨格の奇形はいずれの投与群においても認められなかった。ウサギにおける母動物への毒性は、本剤の反復投与による腸内細菌叢のバランスの変化に対するウサギの高感受性に起因すると考えられている。このような高感受性は種特異的（同様な毒性は、高用量の本剤を投与したラット及びイヌでは観察されていない）であり、ヒトでは生じないものと考えられる。

ラットにおける発生並びに周産期及び出産後生殖毒性試験では、F0 世代の母動物及び同腹児に対する本剤の無毒性量は、中間用量である 750 mg/kg（BID）（妊娠 6 日目から授乳 20 日目まで投与）であった。一方、F1 世代の発生に対する無毒性量は、最大用量の 2000 mg/kg（BID）であった。

ヒトの臨床用量と比較して、本剤の生殖発生毒性試験で確立された安全性域の概要は、以下のとおりである（表 2.4- 4）。

表 2.4- 4　　生殖発生毒性試験における安全性域

Study type	Test item	Species	NOAEL[a]	Safety margin[b]	Reference
Fertility and early embryonic development	PICOPREP	Rat	2000[c]	8	[redacted 00048]
Embryofetal development	PICOPREP	Rat	2000[c]	8	[redacted 00045]
Embryofetal development	PICOPREP	Rabbit	460	2	[redacted 00047]
Pre- and postnatal development	PICOPREP	Rat	750 (F0)/ 2000[c] (F1)	3/8	[redacted 00049]

[a] mg/kg BID
[b]Compared to the human therapeutic dose of 230 mg/kg BID of PICOPREP
[c]Highest dose level tested

以上より、本剤が腸管洗浄剤として使用される上で十分な安全性プロファイルを有することは、本製造販売承認申請資料に添付した非臨床の安全性情報により示されていると考える。

6 参考文献

(1) Forth W, Nell G, Rummel W, Andres H. The hydragogue and laxative effect of the sulfuric acid ester and the free diphenol of 4,4'-dihydroxydiphenyl-(pyridyl-2)-methane. Naunyn-Schmiederberg's Arch Pharmacol. 1972; 274: 46-53.

(2) Hillestad B, Sund RB, Buajordet M. Intestinal handling of bisacodyl and picosulphate by everted sacs of the rat jejunum and stripped colon. Acta pharmacol.toxicol. 1982; 51: 388-394.

(3) Anonymous. Laxoberal – sodium picosulfate. Drug Ther Bull. 1976;14:104.

(4) Jauch R, Hankwitz R, Beschke K, Pelzer H. Bis(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane: The common laxative principle of bisacodyl and sodium picosulfate. Arzneim.Forsch.-Drug Res. 1975; 25: 1796-1800.

(5) Pala G, Coppi G, Crescenzi E. On the laxative properties of sulfuric esters of phenols, with particular reference to 4,4'-(2-picolylidene)-bis-phenylsulfuric acid disodium salt (Picosulfol). Arch int Pharmacodyn. 1966; 164: 356-369.

(6) Pankaj J. P. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. McGRAW-HILL; Chapter 37, Treatment of disorders of bowel motility and water flux; antiemetics; agents used in biliary and pancreatic disease; P. 992.

(7) Sund RB., Songedal K, Harestad T, Salvesen B, Kristiansen S. Enterohepatic circulation, urinary excretion and laxative action of some bisacodyl derivatives after intragastric administration in the rat. Acta pharmacol toxicol. 1981;48: 73-80.

(8) Perego R, Martinelli E, Vanoni PC, Bonardi G, Coppi G. On the metabolic disposition of sodium picosulfate in rats. Arzneim Forsch-Drug Res. 1969;19:1889-1890.

(9) Profarmaco. Sulfolax-Picosulfol: Material Safety Data Sheet. 2010.

(10) Gálvez J, Crespo ME, Jiménez J, Suárez A, Zarzuelo A. Antidiarrhoeic activity of quercitrin in mice and rats. J Pharm Pharmacol. 1993;45:157-159.

(11) Tzavella K, Schenkirsch G, Riepl RL, Odenthal KP, Leng-Peschlow E, Müller-Lissner SA. Effects of long-term treatment with anthranoids and sodium picosulfate on the contents of vasoactive intestinal polypeptide, somatostatin and substance P in the rat colon. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1995;7:13-20.

(12) Clark RL, Robertson RT, Peter CP, Bland JA, Nolan TE, Oppenheimer L, et al. Association between adverse maternal and embryo-fetal effects in norfloxacin-treated and food deprived rabbits. Fund Appl Toxicol. 1986; 7:272-286.

(13) Cappon GD, Fleeman TL, Chapin RE, Hurtt ME. Effects of feed restriction during organogenesis on embryo-fetal development in rabbit. Birth Defects Res (part B). 2005; 74:424-30.