2.6.1 緒言

目次

1 緒言.....2

図の目次

図 2.6.1- 1 有効成分の構造式.....2

1　緒言

ピコプレップ配合内用剤（以下、「本剤」という）は、有効成分としてピコスルファートナトリウム水和物、酸化マグネシウム、及び無水クエン酸を含有する新医療用配合剤である。

ピコスルファートナトリウム水和物は、刺激性緩下剤のひとつであり、本邦では「各種便秘症」の他、「大腸検査（X 線・内視鏡）前処置及び手術前における腸管内容物の排除」等の効能又は効果で承認され、製造販売されている。

酸化マグネシウムと無水クエン酸は、本剤を水に溶解する際に反応し、クエン酸マグネシウムを生成する。クエン酸マグネシウムは、塩類下剤のひとつであり、本邦では「大腸検査（X 線・内視鏡）前処置における腸管内容物の排除」及び「腹部外科手術時における前処置用下剤」の効能又は効果で承認され、製造販売されている。

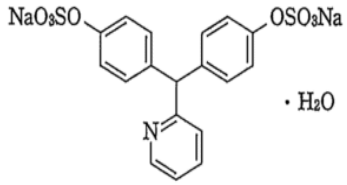
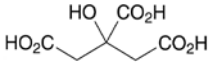
ピコスルファートナトリウム水和物	酸化マグネシウム	無水クエン酸
	― （分子式：MgO）	

図 2.6.1- 1　有効成分の構造式

本申請における効能又は効果、用法及び用量を以下に示す。

【販売名】　ピコプレップ配合内用剤

【申請区分】　新医療用配合剤

【効能又は効果】　大腸内視鏡検査及び大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除

【用法及び用量】　通常、成人には、1 回 1 包を約 150 mL の水に溶解し、検査又は手術前に 2 回経口投与する。1 回目の服用後は、1 回 250 mL の透明な飲料を数時間かけて最低 5 回、2 回目の服用後は 1 回 250 mL の透明な飲料を検査又は手術の 2 時間前までに最低 3 回飲用する。

検査又は手術の前日と当日に分けて 2 回投与する場合
検査又は手術の前日は低残渣食、当日は透明な飲料のみとし、検査又は手術前日の夜（17 時～21 時）及び検査又は手術当日の朝（検査又は手術の 4～9 時間前）の 2 回経口投与する。

検査又は手術の前日に 2 回投与する場合
検査又は手術の前日は低残渣食、当日は透明な飲料のみとし、検査又は手術前日の夕（16 時～18 時）及び 1 回目の服用から約 6 時間後の夜（22 時～24 時）の 2 回経口投与する。

2.6.2 薬理試験の概要文

目次

1 まとめ....3
2 効力を裏付ける試験....4
2.1 FE 999169配合内用剤....4
2.2 ピコスルファートナトリウム水和物....4
2.3 クエン酸マグネシウム....5
3 副次的薬理試験....6
4 安全性薬理試験....7
4.1 FE 999169配合内用剤....7
4.2 ピコスルファートナトリウム水和物....7
5 薬力学的薬物相互作用試験....8
6 考察及び結論....9
7 図表....10
8 参考文献....11

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	
BHPM	bis (p-hydroxyphenyl)-2-pyridylmethane	-

1　まとめ

FE 999169 配合内用剤（以下、「本剤」という）は有効成分として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を含有する新医療用配合剤である。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溶解時に反応することによって生成されるクエン酸マグネシウムは、いずれも本邦において既承認の腸管洗浄剤であり、その作用機序は公表論文等で明らかになっている。すなわち、ピコスルファートナトリウム水和物は大腸の細菌により代謝され、活性代謝物が大腸の蠕動運動を亢進し、さらに大腸における水分吸収を抑制することにより便の硬さを低下させ、腸内容物輸送時間を短縮させる。また、クエン酸マグネシウムは、塩類下剤として作用するが、その瀉下作用は、腸管内の浸透圧を高めて水分を腸管内に移行させ、腸管の蠕動運動を促進することによると考えられている。さらに、ピコスルファートナトリウム水和物又はクエン酸マグネシウムのいずれに関しても、有害と考えられる薬理作用は報告されていない。

また、本剤については、海外で 30 年以上の使用経験があり、海外のガイドラインに記載されていること、国内でもピコスルファートナトリウム水和物とクエン酸マグネシウムが臨床において広く併用されている実態などを踏まえ、本剤の配合意義を確認する必要はないと判断した。

以上から、本剤については新たな薬理試験を実施していない。ただし、循環器系に対する作用（安全性薬理試験）については、イヌを用いた本剤の 28 日間反復経口投与毒性試験［[redacted]00053 試験］における心機能パラメーターの検討結果を記載した。

2　効力を裏付ける試験

2.1　FE 999169 配合内用剤

本剤の効力については、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、糞による被毛汚染及び軽度の脱水などの薬理作用によって示された（2.6.6 項及び 2.6.7 項を参照）。

2.2　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ビスフェノール誘導体の 1 種であり、その化学名は disodium 4,4’-(pyridin-2-ylmethylene) bis (phenyl sulfate) monohydrate である。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代謝され、活性型のジフェノール体である bis (p-hydroxyphenyl)-2-pyridylmethane［BHPM、4.4’-dihydroxy-dipehnyl-(2-pyridyl)-methane とも表記される］となる。未変化体であるピコスルファートナトリウム水和物自体は薬理作用を示さず、細菌の加水分解酵素によってのみ BHPM へと代謝され、粘膜の加水分解酵素によっては代謝されない(1) (2) (3)。これらは無菌ラット及び抗生物質ネオマイシンを投与したラットでピコスルファートナトリウム水和物の瀉下作用が認められず、ラットの糞中にはピコスルファートのみが含まれ、BHPM は含まれなかったことからも確認された(4)。

ピコスルファートナトリウム水和物の瀉下作用はラット及びマウスで確認されている(5)。ラットにおいてピコスルファートナトリウム水和物 10 及び 50 mg/kg の単回経口投与によりそれぞれ 20 例全てで下痢が観察された。マウスはラットよりも下剤に対する対する耐性が高いが、ピコスルファートナトリウム水和物 2000 mg/kg の単回経口投与により 48%（12/25 例）に下痢が観察された。

ピコスルファートナトリウム水和物を 100 mg/kg の用量で単回経口投与したラットでの下痢の平均持続時間は約 37 時間であった。ピコスルファートナトリウム水和物の瀉下作用は BHPM による大腸の水分吸収阻害によるものである(5) (6)。

また、ラットにおける腸内容物輸送時間についても評価された(5)。6%炭末懸濁液 1 mL を経口投与する 2 時間前にピコスルファートナトリウム水和物を 50 mg/kg の用量で単回経口投与した場合、腸管内容物輸送時間は 19%短縮された。また、炭末懸濁液を経口投与する 3 時間前に同用量のピコスルファートナトリウム水和物を単回経口投与した場合、腸内容物輸送時間は 36%短縮された。さらに、インクを指標にした腸管内容物輸送時間の評価も行われた。ピコスルファートナトリウム水和物 25 及び 50 mg/kg とインディアンインクの混合物を投与した場合に、糞中にインクが排出されるまでの時間はそれぞれ約 400 及び 340 分であった。一方、インクのみ投与したラットでは 600 分超であった。ピコスルファートナトリウム水和物 50 mg/kg をインク投与の 3 時間前に投与した場合、インクは約 285 分後に糞中に排出された。以上の結果から、ピコスルファートナトリウム水和物は便の硬さ及び腸内容物輸送時間に対して顕著に影響することが明らかになった。

なお、ピコスルファートナトリウム水和物の効力については、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、糞による被毛汚染及び軽度の脱水などの薬理作用によっても示された（2.6.6 項及び 2.6.7 項参照）。

2.3 クエン酸マグネシウム

クエン酸マグネシウムの瀉下作用は、腸管内の浸透圧を高めて水分を腸管内に移行させ、腸内容を増加させて腸管の蠕動運動を促進することによると考えられている。また、クエン酸マグネシウムは、消化管ホルモンであるコレシストキニンの遊離を促進し、これにより腸管内液や電解質の蓄積及び腸管運動性の亢進がもたらされる可能性も報告されている(7)。

3　副次的薬理試験

副次的薬理試験は実施していない。

文献的には、以下のように、ピコスルファートナトリウム水和物の利尿、血糖、及び抗菌作用に関する試験結果が報告されている。

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、利尿作用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* で抗菌及び抗真菌活性を示さなかった(5)。

4　安全性薬理試験

安全性薬理試験は実施していない。ただし、本剤についてはイヌを用いた毒性試験において、循環器系に対する影響も検討した。

4.1　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を認めなかった［[redacted]00053 試験］（2.6.6.3 項参照）。

4.2　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：麻酔ラットを用いて心機能パラメーターを検討した(5)。ピコスルファートナトリウム水和物の単回静脈内投与の結果、最大用量である 160 mg/kg でも、血圧及び心電図にピコスルファートナトリウム水和物投与による変化は観察されなかった。

5　薬力学的薬物相互作用試験

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の薬力学的薬物相互作用に関する非臨床試験の情報に関する報告はない。

6　考察及び結論

新たな薬理試験は実施していない。

ピコスルファートナトリウム水和物の薬理作用及びその作用機序については既に文献的な報告がなされている(1) (2) (4) (5)。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代謝され、活性代謝物である BHPM となる。BHPM は大腸における水分吸収を抑制することなどによって瀉下効果を発揮する。また、BHPM は、腸内容物の腸通過時間を短縮させることも明らかになっている。このように、ピコスルファートナトリウム水和物の瀉下作用は、糞便の硬さの低下及び腸通過速度の増加によってもたらされているとされている。

一方、本剤の成分である酸化マグネシウム及び無水クエン酸が水に溶解した際に反応して生成するクエン酸マグネシウムの瀉下作用は、浸透圧の変化による水分移行及び蠕動運動の促進によって生じるとされている(7)。

また、本剤及びピコスルファートナトリウム水和物の効力は、ラット及びイヌを用いて実施された一連の毒性試験でも明らかとなっている。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、心電図への影響を認めなかった。

文献に報告されている副次的薬理試験及び安全性薬理試験の結果から、ピコスルファートナトリウム水和物の消化管以外の標的器官やピコスルファートナトリウム水和物による副作用の可能性は示されていない。

7　図表

該当なし。

8 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-Schmiedeberg'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. Arzneimittelforschung. 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) 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.

(7) 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.

2.6.3 薬理試験の概要表

目次

1 薬理試験：一覧表.....2
2 効力を裏付ける試験.....3
3 副次的薬理試験.....4
4 安全性薬理試験.....5
5 薬力学的薬物相互作用試験.....6

1　薬理試験：一覧表

試験の種類	試験系	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
効力を裏付ける試験	該当試験なし				
副次的薬理試験	該当試験なし				
安全性薬理試験					
循環器系	イヌ	強制経口	[redacted]	［[redacted]00053］	［4.2.3.2-4］
薬力学的薬物相互作用試験	該当試験なし				

2　効力を裏付ける試験

該当試験なし。

3　副次的薬理試験

該当試験なし。

4　安全性薬理試験

評価対象となる組織	試験系	試験方法	試験結果	実施施設	GLP 適用	試験番号	記載箇所
循環器系	雌雄ビーグル犬 月齢：約 6 ヵ月 例数：雌雄各 3 例	FE 999169［230、500、及び 1000 mg/kg（1 日 2 回、約 8 時間間隔）］を 28 日間反復経強制口投与	心機能パラメーターに関し、最大投与量である 1000 mg/kg でも毒性学的に意義のある変化は認められず、全てのイヌが正常洞調律を維持していた。心拍数、RR 間隔、PR 間隔、QRS 時間、QT 間隔、及び QTc 間隔に関し、統計学的に有意な変化は検出されなかった。	[redacted]	適用	［[redacted]00053］	［4.2.3.2-4］

5　薬力学的薬物相互作用試験

該当試験なし。