2.6.4 薬物動態試験の概要文

目次

1 まとめ....3
2 分析法....4
3 吸収....6
4 分布....7
5 代謝....8
6 排泄....9
7 薬物動態学的薬物相互作用....10
7.1 薬物代謝酵素阻害試験［[redacted]115030試験：添付資料4.2.2.6-1］....10
7.2 薬物代謝酵素誘導試験［[redacted]113031試験：添付資料4.2.2.6-2］....10
8 その他の薬物動態試験....11
8.1 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）....11
8.2 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）....13
9 考察及び結論....16
10 図表....17
11 参考文献....18

表の目次

表 2.6.4- 1 ピコスルファート及び BHPM の分析法並びにバリデーションに関する報告書一覧....5
表 2.6.4- 2 ラット血漿サンプル中のピコスルファート測定の真度及び精度....5
表 2.6.4- 3 ラット血漿サンプル中の BHPM 測定の真度及び精度....5
表 2.6.4- 4 イヌ血漿サンプル中のピコスルファート測定の真度及び精度（低濃度域）....5
表 2.6.4- 5 イヌ血漿サンプル中の BHPM 測定の真度及び精度....5
表 2.6.4- 6 イヌ血漿サンプル中のピコスルファート測定の真度及び精度（高濃度域）....5
表 2.6.4- 7 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の採血スケジュール....11
表 2.6.4- 8 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のトキシコキネティックパラメーター....12
表 2.6.4- 9 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の採血スケジュール....13
表 2.6.4- 10 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のトキシコキネティックパラメーター....14

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
BID	bis in die, twice per day	1 日 2 回
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
BHPM	bis (p-hydroxyphenyl)-2-pyridylmethane	-
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
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
LC-MS/MS	HPLC coupled to tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフ-タンデム質量分析法
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
TK	toxicokinetics	トキシコキネティクス

1　まとめ

ピコスルファートナトリウム水和物の薬物動態は、FE 999169 配合内用剤（以下、「本剤」という）の反復経口投与毒性試験におけるトキシコキネティクス及び公表論文に基づき評価した。

ピコスルファートナトリウム水和物を経口投与した際の薬物動態については、既に公表論文等で報告されている。ピコスルファートは、経口投与すると一部が大腸内で細菌由来の加水分解酵素により代謝され、活性型のジフェノール体である bis(p-hydroxyphenyl)-2-pyridylmethane（BHPM）となる。未変化体及び BHPM 共に、消化管からはほとんど吸収されず、糞中に排泄される。未変化体及び BHPM の全身曝露量が低いことは、フェリング社が実施したラット及びイヌに対する 28 日間反復経口投与毒性試験において、血漿中のピコスルファート濃度及び BHPM 濃度が低値であったことからも確認された。さらに、ピコスルファートの薬物代謝酵素阻害試験及び薬物代謝酵素誘導試験を実施し、阻害作用、誘導作用共に示さなかった。クエン酸マグネシウムの薬物動態は評価されていない。

2　分析法

血漿、尿又は糞から抽出されたピコスルファート及びその活性代謝物である BHPM の量を分光測定法又は薄層クロマトグラフィーで測定し、薬物動態パラメーターを算出した。

ラット及びイヌを用いて実施した 28 日間反復経口投与毒性試験（［[redacted]00052 試験］及び［[redacted]00053 試験］）では、ピコスルファート及び活性代謝物である BHPM の血漿中濃度を LC-MS/MS 法で測定した。血漿サンプルは、[redacted]の[redacted]96-ウェルプレートで精製し、Positive Turbo Ion Spray 搭載型の[redacted]三連四重極型質量分析装置を装備した[redacted]の[redacted]UPLC システムを用い、多重反応モニタリングモードで測定した。ピコスルファート及び BHPM は同一のクロマトグラム上で定量し、安定同位体内部標準として、ピコスルファート-D13 及び BHPM-D13 をそれぞれ使用した。

FDA Guidance for Industry – Bioanalytical Method Validation の規定に従い、分析法のバリデーションを行った。分析法に関連する報告書の一覧を表 2.6.4- 1 に示す。ラット血漿サンプル中のピコスルファート及び BHPM を測定した際の真度及び精度を、それぞれ表 2.6.4- 2 及び表 2.6.4- 3 に示す。また、イヌ血漿サンプル中のピコスルファート及び BHPM を測定した際の真度及び精度を、表 2.6.4- 4～表 2.6.4- 6 に示す。ラット血漿中のピコスルファート及び BHPM の定量下限濃度は、それぞれ 0.2 ng/mL 及び 0.1 ng/mL であり、検量線は 20 ng/mL まで直線性を示した。イヌ血漿サンプルについても同様の定量下限濃度及び定量域が得られたが、実際に［[redacted]00053 試験］で得られたサンプルの測定を開始したところ、ピコスルファートの濃度が定量域を超えるケースがあることが判明した。そこで、ピコスルファート測定のため 2000 ng/mL まで直線性を示す変法を考案し、バリデーションを行った。この変法におけるピコスルファートの定量下限濃度は 2 ng/mL であった。［[redacted]00053 試験］では、本剤を投与したイヌから採取した全ての血漿サンプルについて、この変法でピコスルファートの測定を実施した。定量域が低い原法は、全てのサンプルの BHPM の測定及び対照群から得られた血漿サンプルのピコスルファートの測定に使用した。

なお、長期保存安定性試験（冷凍保存）を実施し、サンプルの保存期間である最終報告書の承認後 2 年までサンプルが安定であることが確認された。

表 2.6.4- 1　　ピコスルファート及び BHPM の分析法並びにバリデーションに関する報告書一覧

Analyte and matrix	Method validation report	Analytical method
Picosulfate in rat plasma	[redacted 396]	Described in [redacted 396]
Picosulfate in dog plasma, low range	[redacted 397]	Described in [redacted 397]
Picosulfate in dog plasma, high range	[redacted 11-130]	Described in [redacted 11-130]
BHPM in rat plasma	[redacted 396]	Described in [redacted 396]
BHPM in dog plasma	[redacted 397]	Described in [redacted 397]

表 2.6.4- 2　　ラット血漿サンプル中のピコスルファート測定の真度及び精度

	Plasma concentration (ng/mL)			
	0.200	**0.600**	**3.00**	**18.0**
Mean inter-occasion accuracy (% bias)	-5.7	-7.8	3.8	9.3
Mean inter-occasion precision (% CV)	11.5	9.7	4.0	4.1

表 2.6.4- 3　　ラット血漿サンプル中の BHPM 測定の真度及び精度

	Plasma concentration (ng/mL)			
	0.100	**0.300**	**3.00**	**18.0**
Mean inter-occasion accuracy (% bias)	-8.0	4.3	7.0	3.5
Mean inter-occasion precision (% CV)	10.4	3.5	3.1	5.1

表 2.6.4- 4　　イヌ血漿サンプル中のピコスルファート測定の真度及び精度（低濃度域）

	Plasma concentration (ng/mL)			
	0.200	**0.600**	**3.00**	**18.0**
Mean inter-occasion accuracy (% bias)	2.8	0.1	6.6	10.6
Mean inter-occasion precision (% CV)	9.7	5.2	5.2	7.0

表 2.6.4- 5　イヌ血漿サンプル中の BHPM 測定の真度及び精度

	Plasma concentration (ng/mL)			
	0.100	**0.300**	**3.00**	**18.0**
Mean inter-occasion accuracy (% bias)	-6.6	7.0	10.0	6.4
Mean inter-occasion precision (% CV)	19.1	4.2	2.3	3.7

表 2.6.4- 6　　イヌ血漿サンプル中のピコスルファート測定の真度及び精度（高濃度域）

	Plasma concentration (ng/mL)			
	2.00	**6.00**	**300**	**1500**
Mean inter-occasion accuracy (% bias)	3.0	2.1	0.1	-4.5
Mean inter-occasion precision (% CV)	2.7	1.7	2.3	2.6

3　吸収

ラットに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、ピコスルファートの吸収について検討した。その結果、血漿及び尿サンプルのいずれにおいても、ピコスルファート及び BHPM は検出されず、高濃度のピコスルファートが糞中から検出された(1)。

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、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 の平均糞中回収率はそれぞれ 73.81 及び 1.8%であった一方で、尿中にはピコスルファートは検出されず、極微量の BHPM（0.067%）のみが検出された(2)。

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(3)。

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。

4　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際のピコスルファート及びその活性代謝物である BHPM の全身的な分布は明確になっていないが、全身曝露は低いことから、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(1) (2) (3)。

5　代謝

ピコスルファートナトリウム水和物はそれ自体薬理作用を示さず、大腸の細菌によって代謝され、活性型の BHPM となってはじめて薬理作用を示す。また、ピコスルファートナトリウム水和物は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(4) (5) (6)。これ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にピコスルファートナトリウム水和物を投与しても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明示された(7)。

ピコスルファートナトリウム水和物の代謝物である BHPM の腸肝循環について、ラットを用いて検討されている(3)。ピコスルファートナトリウム水和物の単回経口投与試験では、6 時間後に BHPM のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の胆汁排泄が認められた。また、胆汁中に排泄された BHPM の抱合体は大腸で脱抱合されることから、BHPM が腸肝循環する可能性が示唆された。なお、尿から検出された BHPM はフリー体、抱合体のいずれも微量であった（最大で投与量の約 0.5%）。

6　排泄

絶食させた雄性ラットに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、排泄経路について検討した。投与後 24 時間、尿及び糞を採取した。その結果、投与後 24 時間のピコスルファートの平均糞中回収率は 73.81%であり、BHPM は 1.8%であった。尿中からピコスルファートは検出されず、極微量の BHPM（0.067%）が検出された。なお、投与したピコスルファートナトリウム水和物が完全には回収されなかった要因として、糞尿の全量回収が困難であったこと及びピコスルファート及び BHPM の一部が投与後 24 時間以降に排泄された可能性があることが考えられた(2)。

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(3)。6 時間後に BHPM のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の胆汁排泄が認められた。また、尿から検出された BHPM はフリー体、抱合体のいずれも微量であった（最大で投与量の約 0.5%）。

7　薬物動態学的薬物相互作用

薬物相互作用に関しては、ピコスルファートナトリウムを用いて、以下の 2 つの *in vitro* 試験を実施した。

7.1　薬物代謝酵素阻害試験［[redacted]115030 試験：添付資料 4.2.2.6-1］

ピコスルファートナトリウムが併用薬の代謝を阻害する可能性を検討するため、主要な薬物代謝酵素であるチトクローム P450 酵素（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）に対するピコスルファートナトリウムの作用を検討した。16 例のヒト肝臓サンプルをプールして得られたヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 活性に対するピコスルファートナトリウムの直接的阻害作用、時間依存性阻害作用及び代謝依存性阻害作用について評価した。ピコスルファートナトリウムの濃度範囲は 0.018～18 μmol/L とした。既存の直接的 CYP 阻害剤及び代謝依存的 CYP 阻害剤を陽性対照とした。その結果、ピコスルファートナトリウムは、評価に使用した全ての CYP 分子種に対し、直接的、時間依存的又は代謝依存的阻害作用を示さなかった。

7.2　薬物代謝酵素誘導試験［[redacted]113031 試験：添付資料 4.2.2.6-2］

CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 に対するピコスルファートナトリウムの酵素誘導活性について、3 例のヒト肝培養細胞を用い、0.018～1.8 μmol/L の濃度範囲で検討した。CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の酵素誘導の陽性対照として、それぞれオメプラゾール、フェノバルビタール及びリファンピンを使用した。その結果、ピコスルファートナトリウムは、CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A4/5 に対し、酵素誘導活性を示さなかった。

8　その他の薬物動態試験

以下に示すように、2 つの試験で、本剤を反復経口投与した際のトキシコキネティクス解析を実施した。なお、実施した全ての試験において、被験物質を 1 日 2 回（BID）投与する場合、投与間隔は約 8 時間とした。

8.1　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）

ラットを用いて、本剤の 28 日間反復投与毒性試験を実施し、その中で、ピコスルファート及び BHPM のトキシコキネティクス解析を行った。本剤の投与量は、230、750 及び 2000 mg/kg［1 日 2 回（BID）］で強制経口投与した。トキシコキネティクス解析用の血漿サンプルは、表 2.6.4- 7 に示すスケジュールにしたがって、Day 1 及び Day 28 に採取した。

表 2.6.4- 7　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の採血スケジュール

Group No.	No. of Animals/Sex	TK Time Point (Hours Post First Dose Administration)					
		Predose	0.5	2	6	12	24
1	3	X					
2	3	X			X		
	3		X			X	
	3			X			X
3	3	X			X		
	3		X			X	
	3			X			X
4	3	X			X		
	3		X			X	
	3			X			X

トキシコキネティクス解析により、ピコスルファートは、投与量に関わらず 1 回目投与の 0.5 から 2 時間後に最高血漿中濃度（C_{max}）に達した。AUC $_{(0-t)}$によって示される全身曝露量は、本剤投与量の増加に伴って増大した（表 2.6.4- 8）。

表 2.6.4- 8　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のトキシコキネティックパラメーター

	FE 999169 Dose Level (mg/kg BID[a])	Sodium Picosulfate Dose Level (mg/kg BID[b])	Picosulfate C_{max} (ng/mL)		Picosulfate AUC $_{(0-t)}$ (ng*h/mL)		BHPM C_{max} (ng/mL)		BHPM AUC $_{(0-t)}$ (ng*h/mL)		Picosulfate C_{max} (nM)[c]		Picosulfate AUC $_{(0-t)}$ (nM•h)[c]		BHPM C_{max} (nM)[d]		BHPM AUC $_{(0-t)}$ (nM•h)[d]	
Gender			**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**
Males	230	0.14	2.29	0.962	9.45	7.83	<LLOQ	0.178	<LLOQ	1.09	4.59	1.93	18.9	15.7	<LLOQ	0.641	<LLOQ	3.93
	750	0.46	7.98	4.99	26.8	44.4	0.333	0.553	5.61	9.23	16.0	9.99	53.6	88.9	1.20	1.99	20.0	33.3
	2000	1.24	20.6	14.2	92.1	156	1.54	1.40	23.5	22.6	41.2	28.4	184	313	5.56	5.06	84.6	81.5
Females	230	0.14	0.503	1.10	1.87	4.33	<LLOQ	0.109	<LLOQ	1.39	1.01	2.21	3.75	8.67	<LLOQ	0.392	<LLOQ	5.00
	750	0.46	5.03	5.59	14.4	17.4	0.642	0.481	-	9.54	10.1	11.2	28.8	34.9	2.32	1.73	-	34.4
	2000	1.24	3.62	13.8	33.2	80.2	1.51	1.31	11.5	25.1	7.25	27.7	66.6	161	5.46	4.71	41.4	90.3

[a] Doses were administered approximately 8 hours apart.
[b] Based on 10 mg of sodium picosulfate within 16.13 g of drug product.
[c] Molecular Weight of Sodium Picosulfate = 499.4 g/mol.
[d] Molecular Weight of BHPM = 277.3 g/mol.
< LLOQ All concentration values were below lower limit of quantification.
- AUC not reportable because the number of consecutive quantifiable plasma concentrations post dose was less than 3.

ピコスルファートの曝露量は、おおむね用量比をやや上回って増加したが、雌の 750 mg/kg（BID）群と 2000 mg/kg（BID）群の比較では用量比をやや下回る傾向が見られた。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 倍ま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。

一方、BHPM の血漿中濃度は、Day 1 の 1 回目投与後は 12～24 時間、Day 28 の 1 回目の投与後は 0.5～24 時間の時点で、それぞれ C_{max} に到達した。C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は、投与量の増加に伴って増大した。Day 28 の BHPM の $AUC_{(0-t)}$は、230 mg/kg（BID）群と 750 mg/kg（BID）群の比較ではおおむね用量比を上回って増加し、750 mg/kg（BID）群と 2000 mg/kg（BID）群の比較ではほぼ用量に比例して増加した。BHPM の全身曝露量に関し、明らかな性差は認められなかった。Day 28 の BHPM の $AUC_{(0-t)}$が Day 1 の 2.18 倍であった 2000 mg/kg（BID）群の雌を除いて、本剤の反復投与後の BHPM の蓄積は見られなかった。Day 1 ではピコスルファートの曝露量［C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$］に対する BHPM の曝露量の割合が投与量の増加に伴って増大する傾向を示したが、Day 28 ではそのような傾向は見られなかった。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の曝露量の 7.5～98.7%の間の値を示した。

8.2 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）

イヌを用いて、本剤の 28 日間反復投与毒性試験を実施し、その中で、ピコスルファート及び BHPM のトキシコキネティクス解析を行った。投与量は、230、500 及び 1000 mg/kg（BID）で強制経口投与した。トキシコキネティクス解析用の血漿サンプルは、表 2.6.4- 9 に示すスケジュールにしたがって、Day 1 及び Day 28 に採取した。

表 2.6.4- 9　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の採血スケジュール

Group No.	No. of Animals/Sex	TK Time Point (Hours Post First Dose Administration)					
		Predose	0.5	2	6	12	24
1	5	X	X	X	X	X	X
2	5	X	X	X	X	X	X
3	5	X	X	X	X	X	X
4	5	X	X	X	X	X	X

ピコスルファートは、全ての投与量において、Day 1 の 1 回目投与後 12～24 時間までに C_{max} に達した。Day 28 においては、1 回目投与後 6～12 時間までに C_{max} に達した。ピコスルファートの平均曝露量は、雌雄共に、本剤の投与量に比例する傾向を示した。雌雄イヌに本剤を 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 と比較し、C_{max} は 3.04～4.35 倍、$AUC_{(0-t)}$は 3.43～5.16 倍増加していた。この結果は、本剤の反復投与が雌雄イヌにおいて蓄積性を有していることを示唆している（表 2.6.4- 10）。

表 2.6.4- 10　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のトキシコキネティックパラメーター

	FE 999169 Dose Level (mg/kg BID[a])	Sodium Picosulfate Dose Level (mg/kg BID[b])	Picosulfate C_{max} (ng/mL)		Picosulfate AUC $_{(0-t)}$ (ng*h/mL)		BHPM C_{max} (ng/mL)		BHPM AUC $_{(0-t)}$ (ng*h/mL)		Picosulfate C_{max} (nM)[c]		Picosulfate AUC $_{(0-t)}$ (nM•h)[c]		BHPM C_{max} (nM)[d]		BHPM AUC $_{(0-t)}$ (nM•h)[d]	
Gender			**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**	**Day 1**	**Day 28**
	230	0.14	73.1	222	1347	4613	0.348	0.131	-	-	146	445	2697	9237	1.25	0.471	-	-
Males	500	0.30	169	712	3018	15559	0.786	0.517	4.00	5.01	339	1425	6043	31156	2.84	1.86	14.4	18.1
	1000	0.61	317	1377	5713	27555	0.976	1.15	6.62	10.1	634	2758	11440	55176	3.52	4.14	23.9	36.4
	230	0.14	71.1	292	1399	5934	0.382	2.55	-	21.3	142	585	2800	11883	1.38	9.19	-	76.9
Females	500	0.30	154	531	2648	11611	0.806	1.01	4.25	11.1	308	1063	5303	23249	2.91	3.66	15.3	39.9
	1000	0.61	251	860	4504	18605	1.56	1.60	8.76	17.7	503	1722	9019	37255	5.63	5.76	31.6	63.9

[a] Doses were administered approximately 8 hours apart.
[b] Based on 10 mg of sodium picosulfate within 16.13 g of drug product.
[c] Molecular Weight of Sodium Picosulfate = 499.4 g/mol.
[d] Molecular Weight of BHPM = 277.3 g/mol.
- AUC not reportable because the number of consecutive quantifiable plasma concentrations post dose was less than 3.

一方、BHPM の血漿中濃度は、Day 1 の 1 回目の投与後 2 時間の時点、Day 28 の 1 回目の投与後 2～12 時間の時点で、それぞれ C_{max} に到達した。C_{max} 及び $AUC_{(0-t)}$は、Day 1 及び Day 28 共に、全用量域でおおむね本剤の投与量の増加に伴って増大し、用量比例性を示したが、Day 28 の 230 mg/kg（BID）群と 500 mg/kg（BID）群の雌を比較した場合では用量反応性が観察されなかった。これは、230 mg/kg（BID）群の雌 1 例で Day 28 の 1 回目の投与 6 時間後の BHPM の血漿中濃度が非常に高く、群内の個体間差が大きかったためである。BHPM の血漿中濃度が非常に高かった 230 mg/kg（BID）群の雌 1 例を除いて、BHPM の曝露量に関し、性差はないと考えられた。500 及び 1000 mg/kg（BID）群の雌において、Day 28 の $AUC_{(0-t)}$が、Day 1 と比較して、それぞれ 2.61 及び 2.02 倍に増大していたことを除き、本剤の反復投与による BHPM の顕著な蓄積は観察されなかった。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。

9　考察及び結論

ピコスルファートナトリウム水和物の薬物動態学的プロファイルは以下のように文献報告がなされている。

ピコスルファートナトリウム水和物を経口投与した際の全身曝露は、未変化体及び BHPM 共に非常に少ない(1)。ピコスルファートは、大腸内で細菌の加水分解酵素により代謝され、活性型のジフェノール体である BHPM となる。未変化体のピコスルファート及び BHPM のほとんどが糞中に排泄される。

フェリング社が実施したラット及びイヌを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験でも、臨床投与量に近い 230 mg/kg（BID）を投与した際の血漿中ピコスルファート及び BHPM の濃度は低く、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確認された。曝露量は用量依存的に増加した。また、BHPM の血漿中濃度は、ラット及びイヌでほぼ同じであった。ラット及びイヌにおける上記の毒性試験での最高用量［無毒性量に相当；ラット及びイヌでそれぞれ 2000 及び 1000 mg/kg（BID）］で比較したとき、ピコスルファートの全身曝露量はイヌの方がラットより約 100 倍高かった。

10 図表

関連する各項目の本文中及び 2.6.5「薬物動態試験の概要表」に記載した。

11 参考文献

(1) 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.

(2) 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.

(3) 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.

(4) 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.

(5) 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.

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

(7) 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.

2.6.5 薬物動態試験の概要表

目次

1 薬物動態試験：一覧表....3
2 分析方法及びバリデーション試験....4
3 薬物動態試験：吸収：単回投与....5
4 薬物動態試験：吸収：反復投与....6
5 薬物動態試験：分布....7
6 薬物動態試験：タンパク結合....8
7 薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験....9
8 薬物動態試験：その他の分布試験....10
9 薬物動態試験：代謝：*In Vivo* 11
10 薬物動態試験：代謝：*In Vitro*....12
11 薬物動態試験：推定代謝経路....13
12 薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害....14
12.1 薬物代謝酵素阻害試験 14
12.2 薬物代謝酵素誘導試験 16
13 薬物動態試験：排泄....17
14 薬物動態試験：排泄（胆汁中）....18
15 薬物動態試験：薬物相互作用....19
16 薬物動態試験：その他....20
16.1 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）におけるトキシコキネティクス解析....20
16.2 イヌにおけるFE 999169配合内用剤の28日間反復経口強制投与毒性試験（回復期間14日間）におけるトキシコキネティクス解析....21

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
BID	bis in die, twice per day	1日2回
C_{max}	maximum plasma concentration	最高血漿中濃度
BHPM	bis (p-hydroxyphenyl)-2-pyridylmethane	-
CV	coefficient of variation	変動係数
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DMSO	dimethyl sulfoxide	ジメチルスルホキシド
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
IC50	concentration producing 50% inhibition	50%阻害濃度
LC-MS/MS	HPLC coupled to tandem mass spectrometry	高速液体クロマトグラフ-タンデム質量分析法
LLOQ	lower limit of quantification	定量下限
N.A./NA	not applicable	該当せず
NADPH	reduced nicotinamide adenine dinucleotide phosphate	還元型ニコチンアミドアデニンジヌクレオチドリン 酸
v/v	volume / volume	体積／体積

1　薬物動態試験：一覧表

試験の種類	試験系	被験物質	投与方法	実施施設	試験番号	記載箇所
分析方法及びバリデーション（2.6.5.2 項）	-	-	-	-	［[redacted]396］ ［[redacted]397］ ［[redacted]11-130］	［4.2.2.1-1］ ［4.2.2.1-2］ ［4.2.2.1-3］
吸収	該当試験なし					
分布	該当試験なし					
代謝	該当試験なし					
排泄	該当試験なし					
薬物動態学的薬物相互作用						
薬物代謝酵素阻害試験	ヒト肝ミクロソーム	ピコスルファートナトリウム	*in vitro*	[redacted]	［[redacted]115030］	［4.2.2.6-1］
薬物代謝酵素誘導試験	新鮮ヒト肝培養細胞	ピコスルファートナトリウム	*in vitro*	[redacted]	［[redacted]113031］	［4.2.2.6-2］
その他の薬物動態試験						
FE 999169 配合内用剤反復投与時のトキシコキネティクス解析（ラット）	ラット	FE 999169	経口	[redacted]	［[redacted]00052］	［4.2.3.2-2］
FE 999169 配合内用剤反復投与時のトキシコキネティクス解析（イヌ）	イヌ	FE 999169	経口	[redacted]	［[redacted]00053］	［4.2.3.2-4］

2　分析方法及びバリデーション試験

Sample	Method	Tested Compound	Quantitative Limit (ng/mL)	Mean inter-occasion accuracy (% bias) at indicated plasma concentration (ng/mL)				Mean inter-occasion precision (% CV) at indicated plasma concentration (ng/mL)				Study Number	Location in CTD
				0.200	0.600	3.00	18.0	0.200	0.600	3.00	18.0		
Rat Plasma	LC-MS/MS	Sodium Picosulfate	0.200-20.0	-5.7	-7.8	3.8	9.3	11.5	9.7	4.0	4.1	[396]	[4.2.2.1-1]

Sample	Method	Tested Compound	Quantitative Limit (ng/mL)	Mean inter-occasion accuracy (% bias) at indicated plasma concentration (ng/mL)				Mean inter-occasion precision (% CV) at indicated plasma concentration (ng/mL)				Study Number	Location in CTD
				0.100	0.300	3.00	18.0	0.100	0.300	3.00	18.0		
Rat Plasma	LC-MS/MS	BHPM	0.100-20.0	-8.0	4.3	7.0	3.5	10.4	3.5	3.1	5.1	[396]	[4.2.2.1-1]

Sample	Method	Tested Compound	Quantitative Limit (ng/mL)	Mean inter-occasion accuracy (% bias) at indicated plasma concentration (ng/mL)				Mean inter-occasion precision (% CV) at indicated plasma concentration (ng/mL)				Study Number	Location in CTD
				0.200	0.600	3.00	18.0	0.200	0.600	3.00	18.0		
Dog Plasma (Low conc. range)	LC-MS/MS	Sodium Picosulfate	0.200-20.0	2.8	0.1	6.6	10.6	9.7	5.2	5.2	7.0	[397]	[4.2.2.1-2]

Sample	Method	Tested Compound	Quantitative Limit (ng/mL)	Mean inter-occasion accuracy (% bias) at indicated plasma concentration (ng/mL)				Mean inter-occasion precision (% CV) at indicated plasma concentration (ng/mL)				Study Number	Location in CTD
				2.00	6.00	300	1500	2.00	6.00	300	1500		
Dog Plasma (High conc. range)	LC-MS/MS	Sodium Picosulfate	2.00-2000	3.0	2.1	0.1	-4.5	2.7	1.7	2.3	2.6	[11-130]	[4.2.2.1-3]

Sample	Method	Tested Compound	Quantitative Limit (ng/mL)	Mean inter-occasion accuracy (% bias) at indicated plasma concentration (ng/mL)				Mean inter-occasion precision (% CV) at indicated plasma concentration (ng/mL)				Study Number	Location in CTD
				0.100	0.300	3.00	18.0	0.100	0.300	3.00	18.0		
Dog Plasma	LC-MS/MS	BHPM	0.100-20.0	-6.6	7.0	10.0	6.4	19.1	4.2	2.3	3.7	[397]	[4.2.2.1-2]

3　薬物動態試験：吸収：単回投与

該当試験なし。

4　薬物動態試験：吸収：反復投与

該当試験なし。

5　薬物動態試験：分布

該当試験なし。

6　薬物動態試験：タンパク結合

該当試験なし。

7　薬物動態試験：妊娠又は授乳動物における試験

該当試験なし。

8　薬物動態試験：その他の分布試験

該当試験なし。

9　薬物動態試験：代謝：*In Vivo*

該当試験なし。

10　薬物動態試験：代謝：*In Vitro*

該当試験なし。

11　薬物動態試験：推定代謝経路

該当試験なし。

12　薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害

12.1　薬物代謝酵素阻害試験

Type of Study	Enzyme	Method of Administration	Incubation Time (min)	Test article	Concentration (µmol/L)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Inhibition of cytochrome P450 (CYP) enzymes	CYP1A2 CYP2B6 CYP2C8 CYP2C9 CYP2C19 CYP2D6 CYP3A4/5	*In vitro*	5 (Pre-incubation time: 30 min)	Sodium Picosulfate	0.018 – 18	No	[redacted]	[redacted]115030]	[4.2.2.6-1]

Enzymes	Concentration of Enzymes (µg/mL)	Positive control			
		direct inhibition assays		metabolism-dependent assays	
		Compounds	Vehicle (v/v, final incubation concentration)[a]	Compounds	Vehicle (v/v, final incubation concentration)[a]
CYP1A2	100	α-Naphthoflavone	Methanol (0.1%)	Furafylline	DMSO (0.1%)
CYP2B6	100	Orphenadrine	DMSO (0.2%)	Phencyclidine	Water
CYP2C8	12.5	Montelukast	Methanol (0.1%)	Gemfibrozil glucuronide	Acetonitrile with 0.1% v/v formic acid (0.5%)
CYP2C9	100	Sulfaphenazole	Methanol (0.1%)	Tienilic acid	Tris base (0.002 mg/mL)
CYP2C19	100	Modafinil	DMSO (0.1%)	S-Fluoxetine	Methanol (1%)
CYP2D6	100	Quinidine	Water	Paroxetine	Water
CYP3A4/5	100 or 50	Ketoconazole	Methanol (0.1%)	Troleandomycin	Acetonitrile (0.1%)

[a] Water was used as a vehicle for test article (sodium picosulfate).

Enzyme	Enzyme reaction	Direct inhibition		Time-dependent inhibition		Metabolism-dependent inhibition		
		Zero-minute preincubation		30-minute preincubation without NADPH		30-minute preincubation with NADPH		Potential for time-dependent and/or metabolism-dependent inhibition [c]
		IC50 (µM) [a]	Inhibition observed at 18 µM (%) [b]	IC50 (µM) [a]	Inhibition observed at 18 µM (%) [b]	IC50 (µM) [a]	Inhibition observed at 18 µM (%) [b]	
CYP1A2	Phenacetin O-dealkylation	>18	0.70	>18	4.2	>18	NA	Little or No
CYP2B6	Efavirenz 8-hydroxylation	>18	NA	>18	NA	>18	NA	Little or No
CYP2C8	Amodiaquine N-dealkylation	>18	NA	>18	11	>18	21	Little or No
CYP2C9	Diclofenac 4′-hydroxylation	>18	2.3	>18	1.6	>18	6.4	Little or No
CYP2C19	S-Mephenytoin 4′-hydroxylation	>18	NA	>18	NA	>18	NA	Little or No
CYP2D6	Dextromethorphan O-demethylation	>18	5.0	>18	0.60	>18	9.4	Little or No
CYP3A4/5	Testosterone 6β-hydroxylation	>18	NA	>18	NA	>18	NA	Little or No
CYP3A4/5	Midazolam 1′-hydroxylation	>18	NA	>18	NA	>18	NA	Little or No

[a] Average data (i.e., percent of control activity) obtained from duplicate samples for each test article concentration were used to calculate IC_{50} values.
[b] Maximum inhibition (%) is calculated with the following formula and data for the highest concentration of test article evaluated (results are rounded to two significant figures): Maximum inhibition (%) = 100% − Percent solvent control.
[c] Time-dependent and metabolism-dependent inhibition was determined by comparison of IC_{50} values with and without preincubation and NADPH, by comparison of the maximum inhibition (%) with and without preincubation and NADPH and by visual inspection of the IC_{50} plot.
NA: Not applicable. No value was obtained as the rates at the highest concentration of picosulfate evaluated (18 µM) were higher than the control rates.

12.2 薬物代謝酵素誘導試験

Type of Study	Enzyme	Method of Administration	Incubation Time (min)	Test article	Concentration (µmol/L)	GLP Compliance	Testing Facility	Study Number	Location in CTD
Induction of cytochrome P450 (CYP) enzymes	CYP1A2 CYP2B6 CYP3A4/5	*In vitro*	30 30 10	Sodium Picosulfate	0.018 – 1.8	No	[redacted]	[redacted]113031]	[4.2.2.6-2]

Treatment	Concentration	Fold increase [a]		
		Phenacetin O-dealkylation (CYP1A2)	Bupropion hydroxylation (CYP2B6)	Testosterone 6β-hydroxylation (CYP3A4/5)
Dimethyl sulfoxide	0.1% (v/v)	1.00 ± 0.28 [b]	1.00 ± 0.10 [b]	1.00 ± 0.53 [b]
Picosulfate	0.018 µM	1.08 ± 0.15	1.02 ± 0.12	1.13 ± 0.44
Picosulfate	0.18 µM	1.02 ± 0.22	0.987 ± 0.041	1.26 ± 0.49
Picosulfate	1.8 µM	1.00 ± 0.21	0.988 ± 0.090	1.12 ± 0.28
Omeprazole (positive control for CYP1A2)	50 µM	10.2 ± 1.2	NA	NA
Phenobarbital (positive control for CYP2B6)	750 µM	NA	15.4 ± 4.0	NA
Rifampin (positive control for CYP3A4/5)	10 µM	NA	NA	8.29 ± 4.55

[a] Values are the mean ± standard deviation of three determinations (human hepatocyte preparations H1034, H1035 and H1036).
[b] CV (Coefficient of Variance) = Rate standard deviation / Mean Rate. CV is calculated instead of standard deviation to give a more realistic representation of variance among control samples.

13　薬物動態試験：排泄

該当試験なし。

14　薬物動態試験：排泄（胆汁中）

該当試験なし。

15　薬物動態試験：薬物相互作用

2.6.5.12 項薬物動態試験：薬物代謝酵素の誘導／阻害に記載。

16 薬物動態試験：その他

16.1 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）におけるトキシコキネティクス解析

Report Title: A 28-Day Toxicity Study of FE 999169 Administered by Oral Gavage to Rats with a 14-Day Recovery period　　Test Article: FE 999169

Species/Strain [Sex]:	Rat/Sprague Dawley Crl:CD(SD) [male (M) and female (F)]	**Duration of Dosing:**	28 Days	**Study No.:** [redacted]00052	
Initial Age:	8 weeks	**Duration of Postdose:**	14 Days	**Location in CTD:** ［4.2.3.2-2］	
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral Gavage		
		Vehicle/Formulation:	Reverse osmosis deionized water	**GLP Compliance:** Yes	
No Observed Adverse Effect Level:	2000 mg/kg BID				

Dose (mg/kg BID)	**0 (Control)**		**230**		**750**		**2000**	
Number of Animals (Number evaluated Postdose)	15 (5) M	15 (5) F	15 (5) M	15 (5) F	15 (5) M	15 (5) F	15 (5) M	15 (5) F
Toxicokinetics: $AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng*h/mL)								
- Sodium picosulfate Day 1	<LLOQ	<LLOQ	9.45	1.87	26.8	14.4	88.1	33.4
- Sodium picosulfate Day 28	<LLOQ	<LLOQ	7.83	4.33	44.4	17.4	156	80.2
- BHPM Day 1	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	<LLOQ	5.61	N/A	23.5	11.5
- BHPM Day 28	<LLOQ	<LLOQ	1.09	1.39	9.23	9.54	22.6	25.1

N/A - AUC not reportable because the number of consecutive quantifiable plasma concentrations post dose was less than 3.
BHPM - Bis(p-hydroxyphenyl)-2-pyridylmethane, the active metabolite of sodium picosulfate.
LLOQ = 0.200 ng/mL (Sodium picosulfate) and 0.100 ng/mL (BHPM)

16.2　イヌにおけるFE 999169配合内用剤の28日間反復経口強制投与毒性試験（回復期間14日間）におけるトキシコキネティクス解析

Report Title: A 28-Day Toxicity Study of FE 999169 Administered by Oral Gavage to Dogs with a 14-Day Recovery Period　　Test Article: FE 999169

Species/Strain [Sex]:	Dog/Beagle [male (M) and female (F)]	**Duration of Dosing:**	28 Days	**Study No.:** [redacted]00053
Initial Age:	6 months	**Duration of Postdose:**	14 Days	**Location in CTD:** ［4.2.3.2-4］
Date of First Dose:	[redacted] 20[redacted]	**Method of Administration:**	Oral Gavage	
		Vehicle/Formulation:	Reverse osmosis deionized water	**GLP Compliance:** Yes
No Observed Adverse Effect Level:	1000 mg/kg BID			

Dose (mg/kg BID)	**0 (Control)**		**230**		**500**		**1000**	
Number of Animals (Number evaluated Postdose)	5 (2) M	5 (2) F	5 (2) M	5 (2) F	5 (2) M	5 (2) F	5 (2) M	5 (2) F
Toxicokinetics: $AUC_{(0\text{-}t)}$ (ng*h/mL)								
- Sodium picosulfate Day 1	<LLOQ	<LLOQ	1347	1399	3018	2648	5713	4504
- Sodium picosulfate Day 28	<LLOQ	<LLOQ	4613	5934	15559	11611	27555	18605
- BHPM Day 1	<LLOQ	<LLOQ	N.A.	N.A.	4.00	4.25	6.62	8.76
- BHPM Day 28	<LLOQ	<LLOQ	N.A.	21.3	5.01	11.1	10.1	17.7

N/A - AUC not reportable because the number of consecutive quantifiable plasma concentrations post dose was less than 3.
BHPM – Bis(p-hydroxyphenyl)-2-pyridylmethane, the active metabolite of sodium picosulfate, N.A. – Not Applicable
LLOQ= 0.200 ng/mL (in control group, Sodium picosulfate), 200 ng/mL (in dosed groups, Sodium picosulfate) and 0.100 ng/mL (BHPM)