NPF-08

2.6.2 薬理試験の概要文

日本製薬株式会社

目 次

2.6.2　薬理試験の概要文 2
2.6.2.1　まとめ 2
2.6.2.2　効力を裏付ける試験 2
2.6.2.3　副次的薬理試験 3
2.6.2.4　安全性薬理試験 3
2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験 3
2.6.2.6　考察及び結論 3
2.6.2.7　参考文献 3

2.6.2　薬理試験の概要文

2.6.2.1　まとめ

NPF-08（以下、「本剤」）は有効成分として無水硫酸ナトリウム、硫酸カリウム及び硫酸マグネシウム水和物を含有し、これら 3 種の硫酸塩は日本薬局方に収載されており、いずれも瀉下作用を目的とした医薬品として使用されている。これら硫酸塩の水溶液中で解離して生じる硫酸イオンが、塩類下剤として腸管内の浸透圧を増加させることで体内から腸管内に水分が移動し、腸管内水分量が増加することで腸管洗浄効果を発揮する。

なお、硫酸塩の配合比率は、米国で実施された 3 つの第 I 相臨床試験（Baylor 001-022 試験、Baylor 005-082 試験及び Baylor 006-181 試験）の結果から決定されている。

以上の背景から、本剤を用いた新たな薬理試験は実施していないが、効力及び心血管系への影響については、ラット及びイヌを用いた BLI800 の 28 日間反復経口投与毒性試験の結果から考察した。

2.6.2.2　効力を裏付ける試験

本剤の効力を裏付ける試験は実施していないが、以下の各情報から本剤の腸管内洗浄効果が示唆されている。

BLI800 を用いた反復経口投与毒性試験では、ラット（1.25、2.5 及び 5 g/kg/日）及びイヌ（1.25、2.5 及び 5 g/kg/日）において用量依存的に下痢などがみられ、腸管拡張などの浸透圧に起因する下痢などが誘導された（2.6.6.3 参照）。

本剤の有効成分である無水硫酸ナトリウム（無水ボウショウ）、硫酸カリウム及び硫酸マグネシウム水和物は、日本薬局方に収載されており、いずれも瀉下作用を有することが古くから知られている。それぞれに関する日本薬局方解説書の記載内容を表 2.6.2.2-1 に記載する。

表 2.6.2.2-1　硫酸塩の薬効薬理に関する日本薬局方解説書の記載内容（抜粋）

無水硫酸ナトリウム （無水ボウショウ）	瀉下薬、緩下作用、血液凝固抑制作用。
硫酸カリウム	経口投与により腸管内で解離した硫酸イオンはほとんど吸収されないため、本薬の大量投与は、マグネシウム塩又はナトリウム塩投与の場合と同様に塩類下剤として作用する。硫酸カリウムの瀉下作用は、組織からの水分脱取のほかに、消化管粘膜直接刺激作用に伴う蠕動の亢進もあずかっている。
硫酸マグネシウム 水和物	内服において腸管粘膜から吸収されにくいため、腸管内で高張液状態となり、腸内水分及び分泌液の吸収を妨げると共に、組織から腸管腔に水分を吸収して貯留させる。そのため、腸壁が刺激され、蠕動運動が亢進し瀉下を招く。

硫酸塩に関する文献報告では、ニワトリに硫酸ナトリウムを飲水投与すると糞中水分量が増加したこと[1)] 並びにラット及びブタに硫酸ナトリウムを経口投与すると下痢が誘導されたことが

報告されている[2),3)]。また、硫酸イオンの消化管吸収には吸収飽和となる閾値があると考えられており、過剰な硫酸イオンは消化管で吸収されずに糞便中に排泄される。硫酸ナトリウム十水和物 18.1 g（無水和物として 8.0 g 相当）をヒトに単回経口投与すると全例で激しい下痢が生じたと報告されているが、同量を分割投与（1 時間おきに 4 回）すると下痢は穏やかであり又は全く発生せず、投与後 72 時間の累積尿中遊離型硫酸イオン量は単回投与と比較して増加傾向を示したとされている[4)]。すなわち、硫酸イオンは短時間では吸収されにくいため消化管内で瀉下作用を示したと考えられている。

2.6.2.3　副次的薬理試験

試験は実施していない。

2.6.2.4　安全性薬理試験

試験は実施していない。なお、イヌにおける反復経口投与毒性試験（2.6.6.3.2.2 参照）では、心血管系への影響評価として心電図評価が実施されており、BLI800 投与による影響はないことが示されている。

2.6.2.5　薬力学的薬物相互作用試験

試験は実施していない。

2.6.2.6　考察及び結論

本剤と硫酸塩組成が同一の製剤である BLI800 の反復経口投与毒性試験において、BLI800 はラット及びイヌに対して用量依存的に 下痢などを誘導した。また、本剤の有効成分である無水硫酸ナトリウム、硫酸カリウム及び硫酸マグネシウム水和物は日本薬局方に収載されており、いずれも瀉下作用を有することが古くから知られている。更に、他の文献報告でも硫酸塩による瀉下作用が示されており、その作用は主として消化管で吸収されなかった硫酸イオンが浸透圧成分として作用すると考えられている。一方、BLI800 の反復経口投与毒性試験において、BLI800 はイヌの心血管系に影響を及ぼさなかった。

2.6.2.7　参考文献

1)　Adams AW, Cunningham FE, Munger LL. Some effects on layers of sodium sulfate and magnesium sulfate in their drinking water. Poult Sci. 1975;54(3):707-14.

2)　Krijgsheld KR, Frankena H, Scholtens E, Zweens J, Mulder GJ. Absorption, serum levels and urinary excretion of inorganic sulfate after oral administration of sodium sulfate in the conscious rat. Biochim Biophys Acta. 1979;586:492-500.

3)　Backer LC. Assessing the acute gastrointestinal effects of ingesting naturally occurring, high levels of sulfate in drinking water [Review]. Crit Rev Clin Lab Sci. 2000;37(4):389-400.

4)　Cocchetto DM, Levy G. Absorption of orally administered sodium sulfate in humans. J Pharm Sci.

1981;70(3):331-3