NPF-08

2.6.4 薬物動態試験の概要文

日本製薬株式会社

目 次

2.6.4 薬物動態試験の概要文 2
2.6.4.1 まとめ 2
2.6.4.2 分析法 2
2.6.4.3 吸収 2
2.6.4.4 分布 2
2.6.4.5 代謝 3
2.6.4.6 排泄 3
2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用 3
2.6.4.8 考察及び結論 3
2.6.4.9 参考文献 4

2.6.4　薬物動態試験の概要文

2.6.4.1 まとめ

NPF-08（以下、「本剤」）を用いた非臨床薬物動態試験は実施していない。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、製剤液体中ではいずれも解離して硫酸イオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン及びマグネシウムイオンとして存在していると考えられる。それらの薬物動態に関して文献報告並びに米国で実施されたBLI800の臨床薬物動態試験の結果[1]から考察した。

2.6.4.2 分析法

当該試験は実施しておらず新たな分析法の開発はない。

2.6.4.3 吸収

試験は実施していないが、本剤の有効成分である硫酸塩は、硫酸イオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン及びマグネシウムイオンに解離した状態で存在すると推定され、経口投与後の吸収に関して以下の報告がなされている。

硫酸イオンは、消化管において短時間に吸収されることはなく、能動的に緩徐に吸収されるが、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便中に排泄される[2),3),4)]。また、ナトリウムイオン及びカリウムイオンは腸管（特に小腸）から容易に吸収されると報告されている[5),6)]。マグネシウムイオンの腸管からの吸収率は、成人で平均摂取量が約300～350 mg/日の場合約30%～50%であり、必要量のマグネシウムイオンは腸管から吸収される[5)]。

2.6.4.4 分布

試験は実施していないが、各イオンの分布に関して以下の報告がなされている。

硫酸イオンは吸収されにくいが、一旦吸収されると、少なくともその一部は、軟骨及び他の組織中の硫酸化ムコ多糖類、脳のミエリン膜の構成成分であるセレブロシド硫酸といった構成成分として生体に組み込まれる[8)]。ナトリウムイオンは、ヒト体内におよそ100 g存在するが、細胞外液及び骨格にそれぞれ50%及び40%分布している。当該イオンは細胞外液量を維持すると共に、胆汁、膵液及び腸液などの材料となる[5)]。細胞の浸透圧維持に大きな役割を果たしているカリウムイオンは、生体内の各組織に分布し、98%が細胞内に、残り2%が細胞外液に存在し、生体内濃度は腎臓における糸球体ろ過、尿細管からの再吸収、及び排泄により厳密にコントロールされている[6),7)]。マグネシウムイオンは、骨や歯の形成並びに多くの体内の酵素反応やエネルギー産生に寄与しており、生体内のマグネシウムイオンの50%～60%は骨に存在する[5)]。

また、米国で実施された健康成人、腎疾患患者及び肝疾患患者を対象としたBLI800の薬物動態試験では、ナトリウムイオン、カリウムイオン及びマグネシウムイオンの血清中濃度は、BLI800の投与による影響を受けないことが確認されている[1)]。この結果は、本剤の投与が、これらの陽イオンの分布並びにホメオスタシスに影響を及ぼさないことを示唆している。

2.6.4.5 代謝

試験は実施していないが、前述のとおり（2.6.4.4 参照）以下の報告がなされている。

硫酸イオンは、軟骨及び他の組織中の硫酸化ムコ多糖類、脳のミエリン膜の構成成分であるセレブロシド硫酸といった構成成分として生体に組み込まれると共にその一部は、硫酸抱合体に代謝され、多くの生理活性物質（ステロイド、神経伝達物質、胆汁酸など）の生体内変換並びに生体外異物（フェノール、薬物、重金属など）の解毒/代謝に関与している[8)]。

ナトリウムイオン、カリウムイオン及びマグネシウムイオンは、生体内に分布し各器官、組織の構成要素となると共に体液の浸透圧維持に重要な役割を担っている。

2.6.4.6 排泄

試験は実施していないが、各イオンの排泄に関して以下の報告がなされている。

[^{35}S]標識硫酸ナトリウムをラットに腹腔内又は静脈内投与すると、投与量の 75%～85%が尿中に、約 10%が胆汁又は糞中に排泄され、吸収された血中硫酸イオンは腎臓から尿中に速やかに排泄される[3), 9), 10), 11)]。ナトリウムイオン排出の 90%以上は腎臓経由による尿中排泄であり、ナトリウムイオンは糸球体でろ過された後、尿細管と集合管で再吸収され、最終的には糸球体ろ過量の約 1%が尿中に排泄される。糸球体におけるろ過作用と尿細管における再吸収が体内のナトリウムイオンの平衡を保持している[5)]。摂取されたカリウムの 80%～90%は尿に排泄され、残りは糞便に排泄される。アルドステロンの影響下でカリウムをろ過、再吸収、排泄することができる腎臓が正常な血清中濃度を維持している。イオン化カリウムはイオン化ナトリウムの代わりに尿細管交換機構により排泄される[6)]。食事等によってマグネシウムイオン 370 mg/日が経口摂取された場合、内因性のものを含め 100 mg/日が尿中に、270 mg/日が糞便中に排泄されるとの報告がある[12)]。

2.6.4.7 薬物動態学的薬物相互作用

試験は実施していない。

2.6.4.8 考察及び結論

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、製剤液体中ではいずれも解離して硫酸イオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン及びマグネシウムイオンとして存在していると考えられることから、それらの薬物動態に関して文献報告から考察した。

硫酸イオンの消化管からの吸収には閾値があると考えられており、短時間で経口投与された場合、硫酸イオンの多くは吸収されず糞便中に排泄される。この際、腸管内で硫酸イオンが浸透圧成分として作用することにより本剤の腸管洗浄作用が発揮される。一部、吸収された硫酸イオンは軟骨や他組織のムコ多糖類の構成成分として利用されると共に生理活性物質や薬物を含む生体外異物の硫酸抱合に利用される。血中の遊離型硫酸イオンの多くは尿中に排泄され、一部は胆汁を介して糞便中に排泄される。

経口投与後のナトリウムイオン及びカリウムイオンは、いずれも主に小腸で容易に吸収され生

体内に広く分布し、各器官、組織の構成要素となると共に体液の浸透圧維持に重要な役割を担っている。いずれも主に尿中に排泄される。一方、マグネシウムイオンの消化管からの吸収は限られており、投与されたマグネシウムイオンのほとんどが吸収されず糞便中に排泄される。一部、吸収されたマグネシウムイオンは骨や歯の形成並びに多くの体内の酵素反応やエネルギー産生に利用される。

なお、米国で実施された健康成人、腎疾患患者及び肝疾患患者を対象としたBLI800の薬物動態試験で、ナトリウムイオン、カリウムイオン及びマグネシウムイオンの血清中濃度は、BLI800の投与による影響を受けないことが確認されており、本剤の投与が、これらの陽イオンの分布並びにホメオスタシスに影響を及ぼさないことを示唆している。

2.6.4.9 参考文献

1) Pelham RW, Alcorn H Jr, Cleveland Mv. A pharmacokinetics evaluation of a new, low-volume, oral sulfate colon cleansing preparation in patients with renal or hepatic impairment and healthy volunteers. J Clin Pharmacol. 2010;50:350-4.
2) Brady CE 3rd, DiPalma JA, Morowski SG, Santa Ana CA, Fordtran JS. Urinary excretion of polyethylene glycol 3350 and sulfate after gut lavage with a polyethylene glycol electrolyte lavage solution. Gastroenterology. 1986;90:1914-8.
3) Life Sciences Research Office, Federation of American Societies for Experimental Biology. Evaluation of the health aspects of sulfuric acid and sulfates as food ingredients. Contact No. FDA 223-75-2004, 1975.
4) Cocchetto DM, Levy G. Absorption of orally administered sodium sulfate in humans. J Pharm Sci. 1981;70(3):331-3.
5) 日本人の食事摂取基準（2015年版）. 1-7 ミネラル（1）多量ミネラル. 厚生労働省（PDF）. Available from: https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/0000041824.html
6) Whitmire SJ. カリウム. In: Mahan LK and Escott-Stump S. 他48名（執筆編集）, 木村修一, 香川靖雄（日本語版監修）, 食品・栄養食事療法辞典. 11th ed. 東京: 産調出版; 2006. p. 172.
7) 食品安全委員会. 添加物評価書（硫酸カリウム）. 2013. p. 14.
8) Markovich D. Physiological roles and regulation of mammalian sulfate transporters. Physiol Rev. 2001;81(4):1499-533.
9) Dziewiatkowski DD. Rate of excretion of radioactive sulfur and its concentration in some tissues of the rat after intraperitoneal administration of labeled sodium sulfate. J Biol Chem. 1949;178(1):197-202.
10) Everett NB, Simmons BS. The distribution and excretion of S35 sodium sulfate in the albino rat. Arch Biochem Biophys. 1952;35(1):152-6.
11) Abernathy CO, Dooley IS, Wu J. Sulfate: exposure and potential regulation. Crit Rev Clin Lab Sci. 2000;37(4):401-5.
12) de Baaij JHF, Hoenderop JGJ, Bindels RJM. Magnesium in man: Implications for health and disease. Physiol Rev. 2015;95:1-46.