

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2013に準拠して作成

経口腸管洗浄剤

処方箋医薬品^注

薬価基準収載

ピコプレップ[®] 配合内用剤

PICOPREP[®] Combination Powder

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

剤 形	散剤
製 剤 の 規 制 区 分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規 格 ・ 含 量	1包（16.1g）中： 日局 ピコスルファートナトリウム水和物10mg、 日局 酸化マグネシウム3.5g、日局 無水クエン酸12g含有
一 般 名	<有効成分> 和名：ピコスルファートナトリウム水和物（JAN）、 酸化マグネシウム（JAN）、無水クエン酸（JAN） 洋名：Sodium Picosulfate Hydrate（JAN）、 Magnesium Oxide（JAN）、Anhydrous Citric Acid（JAN）
製 造 販 売 承 認 年 月 日 薬 価 基 準 収 載 ・ 発 売 年 月 日	製造販売承認年月日：2016年7月 4日 薬価基準収載年月日：2016年8月31日 発 売 年 月 日：2016年8月31日
開発・製造販売（輸入）・ 提 携 ・ 販 売 会 社 名	製造販売元：フェリング・ファーマ株式会社
医 薬 情 報 担 当 者 の 連 絡 先	
問 い 合 わ せ 窓 口	フェリング・ファーマ株式会社 くすり相談室 TEL：0120-093-168 FAX：03-3596-1107 受付時間 9：00～17：30（土・日・祝日・弊社休日を除く） 医療関係者向けホームページ http://www.ferring.co.jp/med/index.html

本IFは2016年7月作成の添付文書の記載に基づき改訂した。
最新の添付文書情報は、医薬品医療機器総合機構ホームページ
<http://www.pmda.go.jp/>にてご確認ください。

IF利用の手引きの概要 —日本病院薬剤師会—

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として医療用医薬品添付文書（以下、添付文書と略す）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合がある。

医療現場では、当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者等に情報の追加請求や質疑をして情報を補完して対処してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための情報リストとしてインタビューフォームが誕生した。

昭和63年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、IFと略す）の位置付け並びにIF記載様式を策定した。その後、医療従事者向け並びに患者向け医薬品情報ニーズの変化を受けて、平成10年9月に日病薬学術第3小委員会においてIF記載要領の改訂が行われた。

更に10年が経過し、医薬品情報の創り手である製薬企業、使い手である医療現場の薬剤師、双方にとって薬事・医療環境は大きく変化したことを受けて、平成20年9月に日病薬医薬情報委員会においてIF記載要領2008が策定された。

IF記載要領2008では、IFを紙媒体の冊子として提供する方式から、PDF等の電磁的データとして提供すること（e-IF）が原則となった。この変更にあわせて、添付文書において「効能・効果の追加」、「警告・禁忌・重要な基本的注意の改訂」などの改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加した最新版のe-IFが提供されることとなった。

最新版のe-IFは、（独）医薬品医療機器総合機構の医薬品情報提供ホームページ（<http://www.pmda.go.jp/>）から一括して入手可能となっている。日本病院薬剤師会では、e-IFを掲載する医薬品情報提供ホームページが公的サイトであることに配慮して、薬価基準収載にあわせてe-IFの情報を検討する組織を設置して、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切に審査・検討することとした。

2008年より年4回のインタビューフォーム検討会を開催した中で指摘してきた事項を再評価し、製薬企業にとっても、医師・薬剤師等にとっても、効率の良い情報源とすることを考えた。そこで今般、IF記載要領の一部改訂を行いIF記載要領2013として公表する運びとなった。

2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製薬企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

ただし、薬事法・製薬企業機密等に関わるもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、薬剤師自らが評価・判断・臨床適応するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

【IFの様式】

- ①規格はA4版、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体（図表は除く）で記載し、一色刷りとする。ただし、添付文書で赤枠・赤字を用いた場合には、電子媒体ではこれに従うものとする。
- ②IF記載要領に基づき作成し、各項目名はゴシック体で記載する。
- ③表紙の記載は統一し、表紙に続けて日病薬作成の「IF利用の手引きの概要」の全文を記載するものとし、2頁にまとめる。

【IFの作成】

- ①IFは原則として製剤の投与経路別（内用剤、注射剤、外用剤）に作成される。
- ②IFに記載する項目及び配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠する。
- ③添付文書の内容を補完するとのIFの主旨に沿って必要な情報が記載される。
- ④製薬企業の機密等に関するもの、製薬企業の製剤努力を無効にするもの及び薬剤師をはじめ医療従事者自らが評価・判断・提供すべき事項については記載されない。
- ⑤「医薬品インタビューフォーム記載要領2013」（以下、「IF記載要領2013」と略す）により作成されたIFは、電子媒体での提供を基本とし、必要に応じて薬剤師が電子媒体（PDF）から印刷して使用する。企業での製本は必須ではない。

【IFの発行】

- ①「IF記載要領2013」は、平成25年10月以降に承認された新医薬品から適用となる。
- ②上記以外の医薬品については、「IF記載要領2013」による作成・提供は強制されるものではない。
- ③使用上の注意の改訂、再審査結果又は再評価結果（臨床再評価）が公表された時点並びに適応症の拡大等がなされ、記載すべき内容が大きく変わった場合にはIFが改訂される。

3. IFの利用にあたって

「IF記載要領2013」においては、PDFファイルによる電子媒体での提供を基本としている。情報を利用する薬剤師は、電子媒体から印刷して利用することが原則である。

電子媒体のIFについては、医薬品医療機器総合機構の医薬品医療機器情報提供ホームページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより薬剤師等自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、当該医薬品の製薬企業が提供する添付文書やお知らせ文書等、あるいは医薬品医療機器情報配信サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書を医薬品医療機器情報提供ホームページで確認する。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等は承認事項に関わることもあり、その取扱いには十分留意すべきである。

4. 利用に際しての留意点

IFを薬剤師等の日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用して頂きたい。しかし、薬事法や医療用医薬品プロモーションコード等による規制により、製薬企業が医薬品情報として提供できる範囲には自ずと限界がある。IFは日病薬の記載要領を受けて、当該医薬品の製薬企業が作成・提供するものであることから、記載・表現には制約を受けざるを得ないことを認識しておかなければならない。

また製薬企業は、IFがあくまでも添付文書を補完する情報資材であり、インターネットでの公開等も踏まえ、薬事法上の広告規制に抵触しないよう留意し作成されていることを理解して情報を活用する必要がある。

(2013年4月改訂)

※ホームページURLを最新版に変更した

目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名（命名法）	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3
7. CAS登録番号	3
III. 有効成分に関する項目	4
1. 物理化学的性質	4
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4
3. 有効成分の確認試験法	4
4. 有効成分の定量法	5
IV. 製剤に関する項目	6
1. 剤形	6
2. 製剤の組成	6
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	6
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	7
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	7
7. 溶出性	7
8. 生物学的試験法	7
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	7
10. 製剤中の有効成分の定量法	7
11. 力価	7
12. 混入する可能性のある夾雑物	7
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	8
14. その他	8
V. 治療に関する項目	9
1. 効能又は効果	9
2. 用法及び用量	9
3. 臨床成績	14
VI. 薬効薬理に関する項目	24
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	24
2. 薬理作用	24
VII. 薬物動態に関する項目	26
1. 血中濃度の推移・測定法	26
2. 薬物速度論的パラメータ	27
3. 吸収	28
4. 分布	29
5. 代謝	30
6. 排泄	31
7. トランスポーターに関する情報	31
8. 透析等による除去率	31
VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	32
1. 警告内容とその理由	32
2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）	33
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	34
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	34

5. 慎重投与内容とその理由	34
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	36
7. 相互作用	37
8. 副作用	39
9. 高齢者への投与	44
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	45
11. 小児等への投与	45
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	45
13. 過量投与	45
14. 適用上の注意	45
15. その他の注意	46
16. その他	46
IX. 非臨床試験に関する項目	47
1. 薬理試験	47
2. 毒性試験	48
X. 管理的事項に関する項目	51
1. 規制区分	51
2. 有効期間又は使用期限	51
3. 貯法・保存条件	51
4. 薬剤取扱い上の注意点	51
5. 承認条件等	51
6. 包装	51
7. 容器の材質	51
8. 同一成分・同効薬	52
9. 国際誕生年月日	52
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	52
11. 薬価基準収載年月日	52
12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	52
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	52
14. 再審査期間	52
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	52
16. 各種コード	52
17. 保険給付上の注意	52
XI. 文献	53
1. 引用文献	53
2. その他の参考文献	54
XII. 参考資料	55
1. 主な外国での発売状況	55
2. 海外における臨床支援情報	56
XIII. 備考	58
その他の関連資料	58
1. 本剤の臨床試験で用いた腸管洗浄度の評価方法	58
2. 患者向け資料	59

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

近年、大腸がんや炎症性腸疾患等の大腸疾患が増加している。これに伴い、大腸疾患の診断、検査、及び結腸粘膜の治療の為に大腸内視鏡検査が広く実施されるようになり、その実施件数は増加傾向にある。

大腸内視鏡検査実施前には腸管内容物を取り除くための処置が必要であり、国内では、ポリエチレングリコールと各種電解質を含有する製剤（以下、ナトリウム・カリウム配合内用剤）、あるいは塩類下剤であるクエン酸マグネシウム製剤が幅広く用いられている。これらの腸管洗浄剤の問題点として、味や服薬量の多さに起因する患者受容性の低さが挙げられ、不十分な腸管洗浄や大腸内視鏡検査の受診率低下につながる可能性があることから、腸管洗浄効果が高く、かつ患者の受容性に優れた腸管洗浄剤の開発が望まれていた。

ピコプレップ配合内用剤（以下、本剤）は、成分としてピコスルファートナトリウム水和物（以降、ピコスルファート）、酸化マグネシウム、及び無水クエン酸を含有する経口腸管洗浄剤である。本剤を水に溶解した際、酸化マグネシウムと無水クエン酸が反応し、活性成分であるクエン酸マグネシウムが生成される。ピコプレップは刺激性下剤であるピコスルファートと塩類下剤であるクエン酸マグネシウムの 2 つの異なる作用機序による腸管洗浄によって強力な瀉下作用を発揮すると同時に、サッカリンナトリウム水和物とオレンジフレーバーにより、薬液の服薬量・味（飲みやすさ）などの点で患者受容性の向上を図った薬剤である。1980 年 12 月に英国で承認されて以降、ドイツ・フランス・米国を含む 74 の国と地域で承認されている（2016 年 12 月現在）。

日本では、国内第Ⅲ相試験において有効性及び安全性が示され、2016 年 7 月に「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」を効能・効果として承認を取得した。

2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 刺激性下剤であるピコスルファートと塩類下剤であるクエン酸マグネシウムの組み合わせからなる腸管洗浄剤である。（6 頁参照）
- (2) 国内第Ⅲ相試験の結果、独立中央判定委員会による腸管洗浄度評価スケールに基づく腸管洗浄度の有効率は、「本剤分割投与（前日及び当日投与）群」、「本剤前日投与（前日 2 回投与）群」及び「ナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与群」でそれぞれ 97.7%、92.0%及び 95.3%であり、ナトリウム・カリウム配合内用剤に対して非劣性であることが検証された。（15 頁参照）
- (3) 薬液の服用量が少量かつオレンジ風味で、摂取する透明な飲料の選択が可能であり、患者の高い受容性が期待できる*。（6、11、15 頁参照）
- (4) 2 種類の用法（「分割投与：検査又は手術の前日及び当日に投与」と「前日投与：検査又は手術の前日に 2 回投与」）が選択可能であり、検査・手術の時刻や患者に合わせた投与が可能である。（9 頁参照）
- (5) 国内の臨床試験において 424 例中 39 例（発現率 9.2%）、58 件の副作用（臨床検査値異常を含む）が報告された。その主なものは血中マグネシウム増加 8 件（1.9%）、悪心 6 件（1.4%）、直腸炎 5 件（1.2%）であった。（承認時）
重大な副作用として、アナフィラキシー、腸管穿孔、腸閉塞、鼠径ヘルニア嵌頓、虚血性大腸炎、高マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症（いずれも頻度不明）を起こすことがある。（39 頁参照）

*別途、透明な飲料を 2L 以上飲用する必要がある。透明な飲料は総飲量の半量以上がお茶かソフトドリンクなど水以外の飲料とする。

II. 名称に関する項目

1. 販売名

(1) 和名

ピコプレップ®配合内用剤

(2) 洋名

PICOPREP® Combination Powder

(3) 名称の由来

Picosulfate + preparation (前処置)

2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

配合剤のため、各有効成分の情報を紹介する。

ピコスルファートナトリウム水和物 (JAN)

酸化マグネシウム (JAN)

無水クエン酸 (JAN)

(2) 洋名 (命名法)

配合剤のため、各有効成分の情報を紹介する。

Sodium Picosulfate Hydrate (JAN) , Sodium Picosulfate (INN)

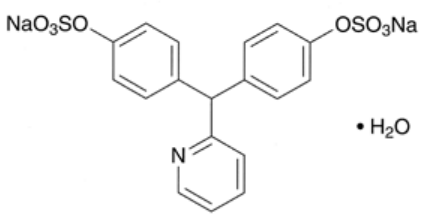
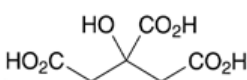
Magnesium Oxide (JAN)

Anhydrous Citric Acid (JAN) , Citric acid anhydrous (INN)

(3) ステム

不明

3. 構造式又は示性式

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
	MgO	

4. 分子式及び分子量

	分子式	分子量
ピコスルファートナトリウム水和物	$\text{C}_{18}\text{H}_{13}\text{NNa}_2\text{O}_8\text{S}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$	499.42
酸化マグネシウム	MgO	40.30
無水クエン酸	$\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$	192.12

5. 化学名（命名法）

ピコスルファートナトリウム水和物：

Disodium 4,4'-(pyridin-2-ylmethylene)bis(phenyl sulfate)monohydrate (IUPAC)

酸化マグネシウム：

Magnesium Oxide (IUPAC)

無水クエン酸：

2-Hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylic acid

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：PSMC

記号番号（治験番号）：FE 999169

7. CAS 登録番号

ピコスルファートナトリウム水和物：10040-45-6（無水物として）

酸化マグネシウム：1309-48-4

無水クエン酸：77-92-9

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

ピコスルファートナトリウム水和物：

白色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。光により徐々に着色する。

酸化マグネシウム：

白色の粉末又は粒で、においはない。

無水クエン酸：

無色の結晶又は白色の粒もしくは結晶性の粉末である。

(2) 溶解性

ピコスルファートナトリウム水和物：

水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール（99.5）に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。

酸化マグネシウム：

水、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。希塩酸に溶ける。

無水クエン酸：

水に極めて溶けやすく、エタノール（95）に溶けやすい。

(3) 吸湿性

ピコスルファートナトリウム水和物：

吸湿性なし

酸化マグネシウム：

空気中で湿気及び二酸化炭素を吸収する。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

(5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

ピコスルファートナトリウム水和物：

吸光度： $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ （263 nm）：120～130（脱水物換算、4mg、水、100mL）

2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

3. 有効成分の確認試験法

ピコスルファートナトリウム水和物：

日局 ピコスルファートナトリウム水和物の確認試験に準ずる。

酸化マグネシウム：

日局 酸化マグネシウムの確認試験に準ずる。

無水クエン酸：

日局 無水クエン酸の確認試験に準ずる。

4. 有効成分の定量法

ピコスルファートナトリウム水和物：

日局 ピコスルファートナトリウム水和物の定量法に準ずる。

酸化マグネシウム：

日局 酸化マグネシウムの定量法に準ずる。

無水クエン酸：

日局 無水クエン酸の定量法に準ずる。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別、外観及び性状

散剤、白色の結晶性粉末で、わずかにオレンジのにおいがある。

(2) 製剤の物性

該当資料なし

(3) 識別コード

なし

(4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

<参考>

本剤 1 包を 150mL の水に溶解した際の pH、浸透圧比

pH：約 4.7

浸透圧比：約 1.55

2. 製剤の組成

(1) 有効成分（活性成分）の含量（1 包中）

有効成分	含量
日局 ピコスルファートナトリウム水和物	10mg
日局 酸化マグネシウム*	3.5g
日局 無水クエン酸*	12g

*本剤を水に溶解した際、酸化マグネシウムと無水クエン酸が反応してクエン酸マグネシウム（活性成分）が生成される。

(2) 添加物

炭酸水素カリウム（発泡剤）、サッカリンナトリウム水和物（甘味剤）、オレンジフレーバー（矯味剤）

(3) その他

該当しない

3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

4. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25±2℃、 60±5%RH	アルミラミネート包装	36 ヶ月間	変化なし
加速試験	40±2℃、 75±5%RH	アルミラミネート包装	6 ヶ月間	変化なし

測定項目：外観、含量、純度試験、微生物限度試験

遮光の袋（アルミラミネートフィルム製）にて使用直前まで保管されることから、光安定性試験は実施しなかった。

5. 調製法及び溶解後の安定性

(1) 調製法

1 包を約 150mL の水に入れ、2～3 分間かき混ぜて溶解する。ただし、溶解時に発熱するため、冷水に溶解することが望ましい。

本剤には保存料等が含まれていないため、溶解後は速やかに服用すること。

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項を参照のこと。

(2) 溶解後の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
品質安定性 試験	室温	フラスコ（ガラス製）	48 時間	変化なし

測定項目：外観、含量

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

本剤の有効成分である酸化マグネシウムと無水クエン酸は、水に溶解して活性成分であるクエン酸マグネシウムを生成するため、水以外で溶解しないこと。また、本剤の溶解液に他成分を添加しないこと。

7. 溶出性

該当しない

8. 生物学的試験法

該当しない

9. 製剤中の有効成分の確認試験法

ピコスルファート：

紫外可視吸収スペクトル

マグネシウム：

定性反応

クエン酸：

定性反応

10. 製剤中の有効成分の定量法

ピコスルファートナトリウム水和物：

HPLC（液体クロマトグラフィー）

酸化マグネシウム：

キレート滴定法

無水クエン酸：

電位差滴定法

11. 力価

該当しない

12. 混入する可能性のある夾雑物

本剤に混入が予想される不純物は、「モノエステル」及び「4,4'-ビフェノール」である。

13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

本剤溶解時に必要な水の容量（150mL）及び透明な飲料の 1 杯あたりの容量（250mL）を簡便に測れる専用コップを用いることが望ましい。本剤溶解時に発熱し溶解液が熱くなる場合があるため、高温のお湯で変形するような薄いプラスチックコップ（容器）は使用すべきではない。

14. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 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

【解説】

国内臨床試験では、「大腸内視鏡検査の前処置」を対象に有効性と安全性を検討し、「大腸内視鏡検査の前処置における腸管内容物の排除」に対する有効性が検証され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断された。一方、大腸手術時の前処置の効果を検討することを目的とする臨床試験は実施が困難であることから、国内において本剤の「大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除」に対する有効性と安全性の評価は実施していない。しかしながら、大腸内視鏡検査の前処置と大腸手術時の前処置の目的はいずれも腸管内の洗浄であり臨床的に求められる効果は同様であること、本剤の活性成分である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いずれも「大腸手術時の前処置」に対する効能・効果を有していることから、国内臨床試験において大腸内視鏡検査の前処置の腸管洗浄剤として有効性が確認された本剤について、大腸手術時の前処置における有効性も期待できる。

2. 用法及び用量

通常、成人には、1回1包を約150mL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250mL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250mL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及び1回目の服用から約6時間後の夜の2回経口投与する。

〈用法・用量に関連する使用上の注意〉

- (1) 電解質異常を起こすおそれがあるため、水のみでの飲用は避け、総飲量の半量以上はお茶やソフトドリンク等の他の透明な飲料を飲用すること。
- (2) 脱水を避けるため、口渇時には用法・用量に定められた水分摂取に加え、透明な飲料を適宜追加して飲用するよう指導すること。
- (3) 検査又は手術が午後に行われる場合は、前日と当日の2回に分けて投与すること。

【解説】

本剤の溶解方法については、「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）」に関する項目 14. 適用上の注意」の項を参照のこと。

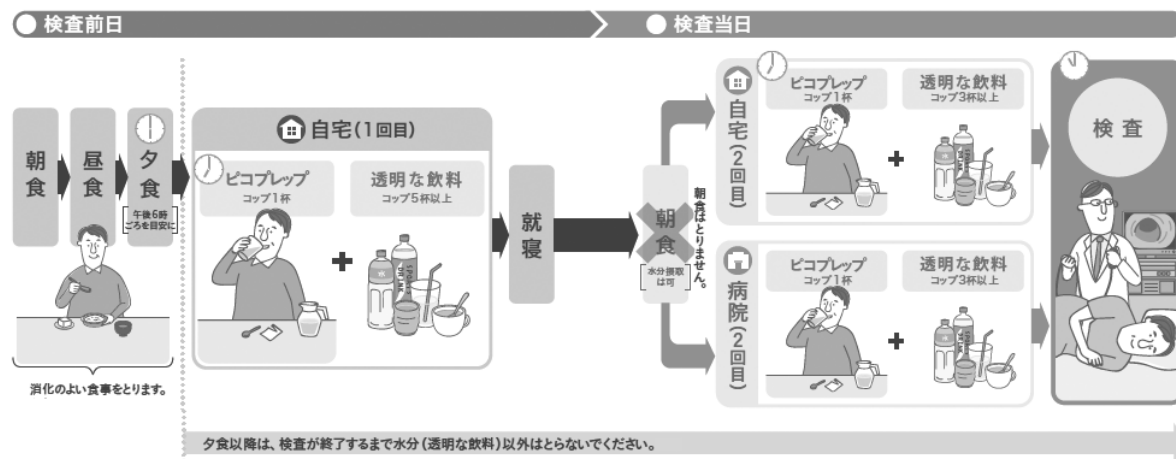
本剤は2つの異なる作用機序による腸管洗浄効果を有するため本剤自体の服薬量は少量であるものの、腸内容物を物理的に腸内から排泄させるため、別途「透明な飲料の摂取」が必要となる。本剤服用後に多量に透明な飲料を飲用することが本剤の効果等に寄与するとガイドライン¹⁾に記載されている。

本剤は患者や施設の状況に応じて服用スケジュールを選択することが可能であり、検査（手術）の前日に2回投与する「前日投与」と、検査（手術）の前日1回と当日1回投与する「分割投与」がある。ただし、検査（手術）が午後の場合は「分割投与」を行う。これは本剤2回目投与から検査（手術）までの時間があきすぎると、腸内に分泌物等が貯留するためである。大腸内視鏡検査では、午前の観察よりも午後の観察において、前日投与が分割投与に比べ有意に洗浄効果が低かったとの海外報告²⁾がある。

■本剤の服用スケジュール（2種類）

本剤の服用スケジュールには「検査（手術）の前日と当日に分けて2回投与する場合」（以下、「分割投与」という）と「検査（手術）の前日に2回投与する場合」（以下、「前日投与」という）の2種類がある。なお、検査（手術）が午後の場合は、分割投与を行う。

① 【分割投与】 検査（手術）の前日と当日に分けて2回投与する場合（例）



② 【前日投与】 検査（手術）の前日に2回投与する場合（例）



■本剤及び透明な飲料の服用方法

- ・本剤は1回1包を約150mLの水に溶解して、検査（手術）前に2回服用する。1回目の本剤服用後には1回250mLの透明な飲料を5杯以上、2回目の本剤服用後には1回250mLの透明な飲料を3杯以上飲む。

なお、脱水を避けるため、口渇時には、透明な飲料を適宜追加して飲用する。



■透明な飲料

- ・本剤服用時には、透明な飲料が合計 2 リットル以上必要となる。
- ・透明な飲料は総飲量の半量以上がお茶やソフトドリンク等、水以外の飲料となるようにする。
- ・透明な飲料は一気に飲み干さずゆっくりと飲む。添付文書には具体的な推奨時間を設定していないが、国内臨床試験時には 2 杯 (500mL) を 1 時間程度で飲用している症例が多かった。
- ・適した飲料：透明な飲料
お茶 (温かいもの／冷たいもの)、スポーツドリンク、透明なリンゴジュース、透明な色の炭酸飲料、具のない透明なスープ (例コンソメスープ)、水
- ・適さない飲料：色の濃い飲料、固形物が入っている飲料
赤や紫等の色の濃い飲料、牛乳等の乳製品、果実や具が入ったジュースやスープ、アルコール飲料

■低残渣食

検査 (手術) の前日の食事は低残渣食とする。

- ・消化しやすく、消化管内に残渣が生じにくい食事をとる。
- ・食物繊維の多い食材、のりやゴマ、油っぽい食材は避ける。
- ・適した食事：
素うどん、おかゆ／重湯、食パン (バターなし)、豆腐、やまいも、じゃがいも (皮はむく)、具のないみそ汁やスープ、白身魚、バナナ／皮をむいたりんご、鶏ささみ肉、ゆで卵、プリン等
- ・適さない食事：
日本そば、海藻類 (ひじき／わかめ／のり)、豆類、葉もの野菜、きのこ類、こんにゃく、てんぷら／揚げ物、小さい種のある果物等

〔服用スケジュール別の排便時間〕 (海外データ) ³⁾

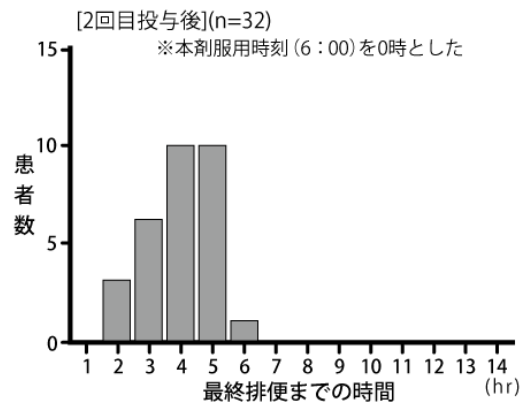
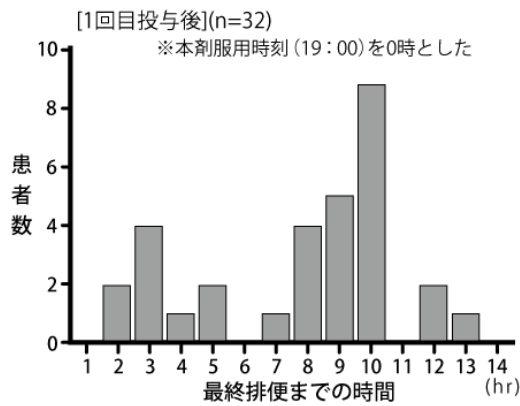
本剤投与後の排便タイミングと回数を検討した海外報告では、「1 回目投与」後の最初の排便は 1.5 ± 1.3 時間に、最後の排便は 5.4 ± 2.5 時間に認められ、排便回数は 4.4 ± 2.7 回であった。

服用スケジュール別の排便状況 ³⁾

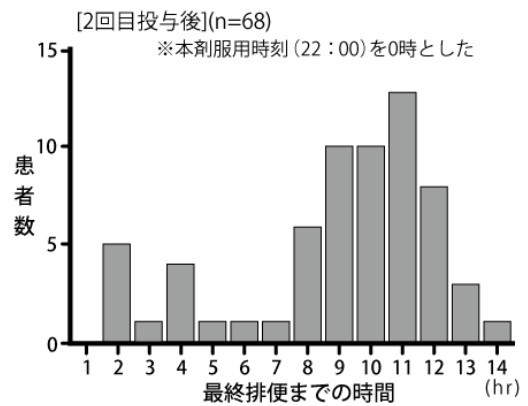
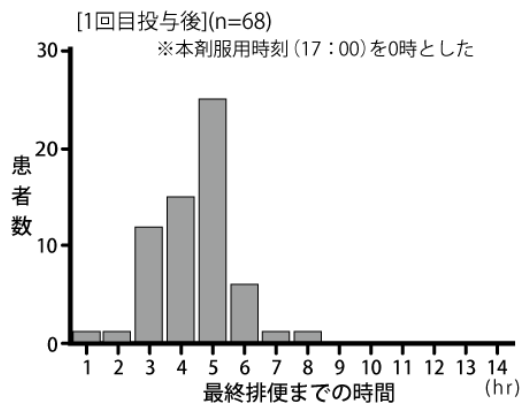
		排便時間 (hr)		排便回数 (回)
		初回排便	最終排便	
1回目投与後 (n=100)		1.5 ± 1.3	5.4 ± 2.5	4.4 ± 2.7
2回目投与後	「分割投与」症例 (n=32)	0.9 ± 0.8	3.85 ± 1.0	4.5 ± 2.4
	「前日投与」症例 (n=68)	1.25 ± 1.3	9.6 ± 4.6	6.5 ± 3.2

mean $\pm$ SD

分割投与症例



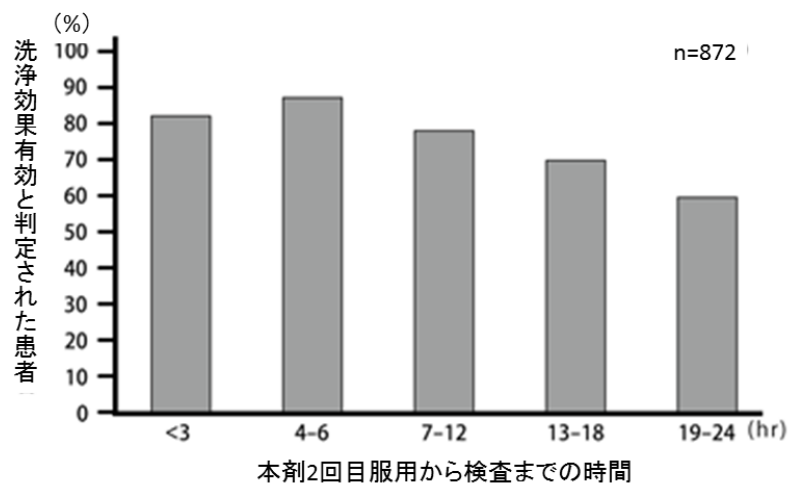
前日投与症例



服用スケジュール別の最終排便時間³⁾

〔2回目投与から検査までの時間と効果〕(海外データ)⁴⁾

分割投与においては、2回目投与は「検査(手術)の4~9時間前」に行う。また、前日投与においては、2回目投与は「1回目の服用から約6時間後」に行う。海外添付文書や国内臨床試験でのプロトコルに準じて設定しており、本剤の最大効果が期待できるのが4~6時間程度であり、投与終了から検査(手術)までの時間があきすぎると腸管内に分泌物等が貯留し観察しにくくなるためである。



服用から検査までの時間別の効果⁴⁾

〔透明な飲料〕

透明な飲料として水のみを摂取することで電解質異常が生じる可能性があるため、総飲量の半量以上は電解質を含む飲料（お茶やソフトドリンク等）を飲用する。電解質が含まれない「水のみ」の摂取では、腸管内の浸透圧低下により体内から腸管へ電解質が移行し体内の電解質濃度が低くなるなどの電解質バランスの異常が生じる可能性がある。発汗後の水又はソフトドリンク摂取による体内変化を検討した報告⁵⁾において、ソフトドリンクの方が糖とナトリウムの吸収により水分吸収が促進され体内正常化がより速やかであったとしている。

なお、本剤投与時の透明な飲料として「水のみ」又は「経口補液」を飲用した際の有害事象発現率を比較検討したところ、差は認められなかったとの海外報告⁶⁾があるが、大量の水のみを摂取し強直間代発作が発現した海外症例⁷⁾があることから、注意が必要である。

本剤による腸管から体内への水分吸収阻害作用や体内から腸管への水分移行促進作用により、また、下痢・嘔吐等により、脱水が生じる可能性がある。口渇等の症状が認められた場合には、用法・用量で定められた水分摂取に加えて、透明な飲料を適宜追加して飲用する必要がある。

3. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

試験番号	phase	目的	試験デザイン	試験薬・投与方法	対象・投与例数
評価資料：国内臨床試験					
000176 (J-CLEAR)	III	有効性 患者の受容性 安全性	多施設共同、無 作為化、評価者 盲検、実薬対照 並行群間比較	・本剤 (分割投与及び前日投与) ・ナトリウム・カリウム 配合内用剤 ^a (当日投与)	大腸内視鏡検査予定患者 (日本人) ・本剤： 分割投与 213 例 前日投与 211 例 ・対照薬：208 例
参考資料：海外臨床試験					
000017	I	薬物動態	非盲検、単群	・本剤 (6 時間間隔で 2 回投与)	健康成人 (外国人) 17 例
C-01	II	有効性 患者の受容性 安全性 (高齢者)	非盲検、 前向き観察	・本剤 (分割投与又は前日投与) ・併用薬：ピサコジル錠* (検査の 3 日及び 2 日前 の 2 連夜投与)	大腸内視鏡検査予定の高齢 の患者 (70 歳以上) (外国 人) 50 例
C-02	II	安全性 (電解質、循 環動態)	非盲検、単群	・本剤 (5 時間間隔で 2 回投与)	45 歳を超える健康成人 (外 国人) 20 例
FE2009-01 (SEE CLEAR I)	III	有効性 患者の受容性 安全性	多施設共同、無 作為化、評価者 盲検、実薬対照 並行群間比較	・本剤 (分割投与) ・ナトリウム・カリウム 配合内用剤 ^b (前日投与)	大腸内視鏡検査予定患者 (外国人) ・本剤：305 例 ・対照薬：298 例
FE2009-02 (SEE CLEAR II)	III	有効性 患者の受容性 安全性	多施設共同、無 作為化、評価者 盲検、実薬対照 並行群間比較	・本剤 (前日投与) ・ナトリウム・カリウム 配合内用剤 ^b (前日投与)	大腸内視鏡検査予定患者 (外国人) ・本剤：296 例 ・対照薬：302 例
FE999169 CS02	III	有効性 患者の受容性 安全性	多施設共同、無 作為化、評価者 盲検、実薬対照 並行群間比較	・本剤 (分割投与) ・ナトリウム・カリウム 配合内用剤 ^c (当日投与)	大腸内視鏡検査予定患者 (外国人) ・本剤：146 例 ・対照薬：149 例
C-03	IV	有効性 患者の受容性 安全性	無作為化、 評価者盲検	・本剤 (分割投与及び前日投与)	大腸内視鏡検査予定患者 (外国人) 分割投与 8 例 前日投与 8 例
000110	—	腎機能低下 のリスク因 子の同定	レトロスペクティブ	・本剤 (分割投与又は前日投与) ・ナトリウム・カリウム 配合内用剤 ^b (前日投与)	FE2009-01 試験及び FE2009-02 試験にて腸管洗 浄を実施した患者 (外国人) ・本剤：601 例 ・対照薬：600 例

a：ナトリウム・カリウム配合内用剤（ポリエチレングリコール 4000、塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸水素ナトリウム、無水硫酸ナトリウムを含有）

b：ナトリウム・カリウム配合内用剤（ポリエチレングリコール 3350、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化カリウムを含有）とピサコジル錠の組合せ製剤*

c：ナトリウム・カリウム配合内用剤（ポリエチレングリコール 4000、塩化ナトリウム、無水硫酸ナトリウム、塩化カリウム、炭酸水素ナトリウムを含有）*

* 国内未承認剤形

(2) 臨床効果

大腸内視鏡検査前処置に対する国内臨床試験の結果は次の通りであり、本剤の分割投与群、及び前日投与群の腸管洗浄効果は、ナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与群に対して非劣性であることが検証された。なお、大腸手術前処置に対する臨床試験は実施していない⁸⁾。

	有効率（例数）
本剤分割投与群	97.7%(209/214)
本剤前日投与群	92.0%(195/212)
ナトリウム・カリウム配合内用剤 当日投与群	95.3%(201/211)

8) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（J-CLEAR）

(3) 臨床薬理試験

該当資料なし

＜試験を実施しなかった理由＞

本剤の活性成分であるピコスルファート及びクエン酸マグネシウムは国内既承認薬として広く使用されているため、日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験は実施しなかった。

(4) 探索的試験

該当資料なし

(5) 検証的試験

1) 無作為化並行用量反応試験

該当資料なし

2) 比較試験

国内第Ⅲ相試験（000176：J-CLEAR）⁸⁾

大腸内視鏡検査予定患者を対象に、本剤分割投与群及び本剤前日投与群の有効性について、ナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与群に対する非劣性を検証した。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、評価者盲検、実薬対照並行群間比較試験
対象	大腸内視鏡検査予定患者（日本人） ・ Intention-to-treat (ITT) 解析対象集団 ^a ：637 例 本剤分割投与群 214 例、本剤前日投与群 212 例、ナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与群 211 例 ・ Per-protocol (PP) 解析対象集団 ^b ：625 例 本剤分割投与群 212 例、本剤前日投与群 208 例、ナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与群 205 例 ・ 安全性解析対象集団 ^c ：632 例 本剤分割投与群 213 例、本剤前日投与群 211 例、ナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与群 208 例 ^a ：無作為割付けされた全ての患者 ^b ：ITT 解析対象集団のうち、治験実施計画書からの逸脱（4 例）、薬剤未投与（5 例）、大腸内視鏡検査未実施（3 例）症例を除いた ^c ：薬剤が投与された全ての患者
主な選択基準	1. 20 歳以上 80 歳以下の日本人患者 2. 女性患者は、閉経後であるか、外科的な理由により妊娠しない、又は試験中を通して医学的に認められている避妊を行うことに同意している患者 3. 妊娠の可能性のある女性患者は、スクリーニング時と割付時に妊娠検査を行い、妊娠していないことが確認できた者 4. 大腸内視鏡検査前において、1 週間に 3 回以上の自然な排便があった患者等

主な除外基準	1. 急性の外科的腹部疾患（急性腸閉塞、腸穿孔、憩室炎、虫垂炎等）がある患者 2. 活動性の炎症性腸疾患（IBD）がある患者 3. 以前に大腸の手術を受けたことがある患者（虫垂切除、痔核手術、過去の内視鏡的処置は除く） 4. 結腸の疾患がある患者 5. 腹水がある患者 6. 消化管疾患がある患者 7. 上部消化管手術を受けた患者 8. コントロール不良の狭心症、過去 3 ヶ月以内の心筋梗塞、うっ血性心不全又はコントロール不良の高血圧症の患者 9. 腎機能不全又はその既往がある患者 等																																					
試験方法	下痢を引き起こす薬剤（下剤等）や便秘を引き起こす薬剤の併用は禁止した。 <投与方法> 本剤分割投与群（前日及び当日投与）： <table><tr><td>投与回数</td><td>1 回目</td><td>2 回目</td></tr><tr><td rowspan="2">投与の タイミング</td><td>大腸内視鏡検査 前日</td><td>大腸内視鏡検査 当日</td></tr><tr><td>17 時～21 時</td><td>検査の 4～9 時間前</td></tr><tr><td>投与量</td><td>本剤 1 包 (約 150mL の冷水に溶解)</td><td>本剤 1 包 (約 150mL の冷水に溶解)</td></tr><tr><td>投与後の 水等の飲用</td><td>投与後数時間の間に透明な飲料（250mL/1 回）を最低 5 回飲用</td><td>大腸内視鏡検査の 2 時間前までに透明な飲料（250mL/1 回）を最低 3 回飲用</td></tr></table> ・ 摂取する水分量の半量以上を水以外の透明な飲料とした。 ・ 大腸内視鏡検査 24 時間前から低残渣食のみに制限し、検査当日の朝食は絶食とした（透明な飲料のみ摂取可能とした）。 ・ 大腸内視鏡検査は、2 回目の投与後 4～9 時間の間に実施した。 本剤前日投与群（前日 2 回投与）： <table><tr><td>投与回数</td><td>1 回目</td><td>2 回目</td></tr><tr><td rowspan="2">投与の タイミング</td><td colspan="2">大腸内視鏡検査 前日</td></tr><tr><td>16 時～18 時</td><td>22 時～24 時 (1 回目の投与から 6 時間後)</td></tr><tr><td>投与量</td><td>本剤 1 包 (約 150mL の冷水に溶解)</td><td>本剤 1 包 (約 150mL の冷水に溶解)</td></tr><tr><td>投与後の 水等の飲用</td><td>2 回目の投与前までに透明な飲料（250mL/1 回）を最低 5 回飲用</td><td>大腸内視鏡検査の 2 時間前までに透明な飲料（250mL/1 回）を最低 3 回飲用</td></tr></table> ・ 摂取する水分量の半量以上を水以外の透明な飲料とした。 ・ 大腸内視鏡検査 24 時間前から低残渣食のみに制限し、検査当日の朝食は絶食とした（透明な飲料のみ摂取可能とした）。 ・ 大腸内視鏡検査は、午前中に実施した。 ナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与群： <table><tr><td>投与回数</td><td>1 回</td></tr><tr><td rowspan="2">投与のタイミング</td><td>大腸内視鏡検査 当日</td></tr><tr><td>検査の約 4 時間前から投与開始</td></tr><tr><td>投与量</td><td>対照薬 1～2 包 (1 包を約 2L の水に溶解)</td></tr><tr><td>投与方法</td><td>溶解液を 1 時間あたり約 1L 経口投与 ただし、排泄液が透明になった時点で投与を終了し、4L を超えての投与は行わないこととした。</td></tr></table> ・ 大腸内視鏡検査当日の朝食は絶食とした（透明な飲料のみ摂取可能とした）。 ・ 大腸内視鏡検査は、投与開始後、約 4 時間後に実施した。	投与回数	1 回目	2 回目	投与の タイミング	大腸内視鏡検査 前日	大腸内視鏡検査 当日	17 時～21 時	検査の 4～9 時間前	投与量	本剤 1 包 (約 150mL の冷水に溶解)	本剤 1 包 (約 150mL の冷水に溶解)	投与後の 水等の飲用	投与後数時間の間に透明な飲料（250mL/1 回）を最低 5 回飲用	大腸内視鏡検査の 2 時間前までに透明な飲料（250mL/1 回）を最低 3 回飲用	投与回数	1 回目	2 回目	投与の タイミング	大腸内視鏡検査 前日		16 時～18 時	22 時～24 時 (1 回目の投与から 6 時間後)	投与量	本剤 1 包 (約 150mL の冷水に溶解)	本剤 1 包 (約 150mL の冷水に溶解)	投与後の 水等の飲用	2 回目の投与前までに透明な飲料（250mL/1 回）を最低 5 回飲用	大腸内視鏡検査の 2 時間前までに透明な飲料（250mL/1 回）を最低 3 回飲用	投与回数	1 回	投与のタイミング	大腸内視鏡検査 当日	検査の約 4 時間前から投与開始	投与量	対照薬 1～2 包 (1 包を約 2L の水に溶解)	投与方法	溶解液を 1 時間あたり約 1L 経口投与 ただし、排泄液が透明になった時点で投与を終了し、4L を超えての投与は行わないこととした。
投与回数	1 回目	2 回目																																				
投与の タイミング	大腸内視鏡検査 前日	大腸内視鏡検査 当日																																				
	17 時～21 時	検査の 4～9 時間前																																				
投与量	本剤 1 包 (約 150mL の冷水に溶解)	本剤 1 包 (約 150mL の冷水に溶解)																																				
投与後の 水等の飲用	投与後数時間の間に透明な飲料（250mL/1 回）を最低 5 回飲用	大腸内視鏡検査の 2 時間前までに透明な飲料（250mL/1 回）を最低 3 回飲用																																				
投与回数	1 回目	2 回目																																				
投与の タイミング	大腸内視鏡検査 前日																																					
	16 時～18 時	22 時～24 時 (1 回目の投与から 6 時間後)																																				
投与量	本剤 1 包 (約 150mL の冷水に溶解)	本剤 1 包 (約 150mL の冷水に溶解)																																				
投与後の 水等の飲用	2 回目の投与前までに透明な飲料（250mL/1 回）を最低 5 回飲用	大腸内視鏡検査の 2 時間前までに透明な飲料（250mL/1 回）を最低 3 回飲用																																				
投与回数	1 回																																					
投与のタイミング	大腸内視鏡検査 当日																																					
	検査の約 4 時間前から投与開始																																					
投与量	対照薬 1～2 包 (1 包を約 2L の水に溶解)																																					
投与方法	溶解液を 1 時間あたり約 1L 経口投与 ただし、排泄液が透明になった時点で投与を終了し、4L を超えての投与は行わないこととした。																																					

評価項目	〈有効性〉 <u>主要評価項目</u>： ■独立中央判定委員会による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率^a [必要に応じ洗浄や吸引を行い、その後洗浄度を評価した] <u>副次評価項目</u>： ■治験責任（分担）医師による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率^a ■治験責任（分担）医師による Ottawa スケールを用いた腸管洗浄度の合計スコア^b ■患者質問票を用いた薬剤の受容性評価^c a：残便の状況から内視鏡による観察が可能かどうかを大腸部位別（直腸、S 状結腸、下行結腸、横行結腸、上行結腸・盲腸）に 1～5 の段階でスコア化し、全ての部位の評価が「1：腸管内に残便がほとんど見られず、良好な観察が可能」又は「2：残便が存在するが、観察に支障をきたさない」であった患者の割合 b：粘膜における可視度及び残便の状況から 3 ヶ所の大腸部位別〔上行結腸（盲腸及び上行結腸）、中位結腸（横行結腸及び下行結腸）及び直腸・S 状結腸〕にスコア化（0～4）し、さらに全般的残渣量のスコア（0：少量、1：中等量、2：多量）を加算して求めた合計 合計スコア：0（最も優れている）～14（各腸管部位に残便が見られ、残渣が多量） c：大腸内視鏡検査当日の検査前（鎮静剤投与前）に患者に対するアンケート調査を実施 〔調査項目〕 治験薬の服薬遵守の有無、飲みやすさ、全般的印象、味、量、再処方の希望の有無、再処方時の許諾の有無、他剤と比較した場合の印象 〈安全性〉 有害事象、身体所見、体重、バイタルサイン、臨床検査値、尿検査値異常																	
解析方法	〈有効性〉 - 腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度 投与群ごとの有効率及び 95%信頼区間を算出した。本剤の各投与群とナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与群間との有効率の差及び Matsuda and Sano method に基づくその 95%信頼区間を算出し、非劣性限界値を-0.1（-10%）とし閉手順（固定順検定）で評価した。 - 独立中央判定委員会が判定した有効率と治験責任（分担）医師が判定した有効率の一致度 各投与群と全体で Cohen の κ 係数を算出し、一致度の検討を行った。 - 治験責任（分担）医師による Ottawa スケールを用いた腸管洗浄度の合計スコア 投与群を固定効果、実施医療機関を変数とした共分散分析（ANCOVA）モデルを用いて解析した。 - 患者質問票を用いた薬剤の受容性評価 共分散分析（ANCOVA）モデル又はロジスティック回帰モデルを用いて解析した。																	
結果	〈有効性〉 <u>主要評価項目</u>： ■独立中央判定委員会による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率（ITT 解析対象集団） <table border="1"> <tr> <th colspan="2"></th><th>有効率 (例数)</th><th>ナトリウム・カリウム 配合内用剤当日投与群 との群間差* (95%信頼区間)</th></tr> <tr> <td rowspan="2">本剤</td><td>分割投与群</td><td>97.7% (209/214 例)</td><td>2.40% (-1.53 ; 5.42)</td></tr> <tr> <td>前日投与群</td><td>92.0% (195/212 例)</td><td>-3.28% (-7.69 ; 1.82)</td></tr> <tr> <td colspan="2">ナトリウム・カリウム 配合内用剤当日投与群</td><td>95.3% (201/211 例)</td><td>—</td></tr> </table> *：Matsuda and Sano method を用いて Fisher の正確検定の信頼区間を算出					有効率 (例数)	ナトリウム・カリウム 配合内用剤当日投与群 との群間差* (95%信頼区間)	本剤	分割投与群	97.7% (209/214 例)	2.40% (-1.53 ; 5.42)	前日投与群	92.0% (195/212 例)	-3.28% (-7.69 ; 1.82)	ナトリウム・カリウム 配合内用剤当日投与群		95.3% (201/211 例)	—
		有効率 (例数)	ナトリウム・カリウム 配合内用剤当日投与群 との群間差* (95%信頼区間)															
本剤	分割投与群	97.7% (209/214 例)	2.40% (-1.53 ; 5.42)															
	前日投与群	92.0% (195/212 例)	-3.28% (-7.69 ; 1.82)															
ナトリウム・カリウム 配合内用剤当日投与群		95.3% (201/211 例)	—															

結果
(続き)

本剤分割投与群及び本剤前日投与群のいずれもナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与群との有効率の差の 95%信頼区間の下限値が-10%（非劣性限界値）を上回り、大腸内視鏡検査前の腸管洗浄において、本剤の各投与方法のナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与に対する非劣性が示された。PP 解析対象集団でも同様の結果であった。

副次評価項目：

■ 治験責任（分担）医師による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率（ITT 解析対象集団）

- ・本剤分割投与群、本剤前日投与群及びナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与群の有効率は、それぞれ 88.8%、79.7%及び 93.4%であった。ナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与群との群間差*（95%信頼区間）は、本剤分割投与群-4.58%（-9.79；1.30）、本剤前日投与群-13.6%（-19.1；-6.96）であった。

*：Matsuda and Sano method を用いて Fisher の正確検定の信頼区間を算出

- ・非劣性解析の結果、本剤分割投与群及びナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与群の有効率に統計学的に有意な差は認められなかったが、本剤前日投与群とナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与群で有意な差が認められた（ $p<0.0001$ 、Fisher の正確検定）。

- ・腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率について、独立中央判定委員会が判定した有効率と実施医療機関の治験責任（分担）医師が判定した有効率の一致度を検討した結果、Cohen の κ 係数^aは全体で 0.42 であり、一定の一致度が認められた。本剤の分割投与群及び当日投与群の κ 係数はいずれも 0.32 であり、ナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与群の κ 係数は 0.74 と本剤投与群よりも一致度が高かった。

a： κ 係数の解釈：0 未満、低い一致度；0.0～0.20、少しの一致度；0.21～0.40、一定の一致度；0.41～0.60、中等度の一致度；0.61～0.80、かなりの一致度；0.81～1.00、ほぼ完全な一致度

■ 治験責任（分担）医師による Ottawa スケールを用いた腸管洗浄度の合計スコア

Ottawa スケールの合計スコアの平均値は、本剤分割投与群、本剤前日投与群及びナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与群でそれぞれ 4.31、5.18 及び 2.33 であり、本剤の各投与群の腸管洗浄効果はナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与群よりも有意に低かった（ $p<0.0001$ 、Dunnet 法）。

■ 患者質問票を用いた薬剤の受容性評価（ITT 解析対象集団）

	本剤分割投与群 (n=214)	本剤前日投与群 (n=212)	ナトリウム・カリウム 配合内用剤当日 投与群 (n=211)
服薬遵守の有無	飲むことができた割合		
	99.5%	99.1%	99.0%
飲みやすさ	「1：非常に飲みやすい」～「5：非常に飲みにくい」の 5段階スコアの平均値		
	1.86 ^{*1}	1.98 ^{*1}	3.08
全般的印象	「1：大変良い」～「5：悪い」の5段階スコアの平均値		
	2.07 ^{*1}	2.10 ^{*1}	2.85
味	「1：大変良い」～「5：悪い」の5段階スコアの平均値		
	2.08 ^{*1}	2.23 ^{*1}	3.19
量	「1：非常に多い」～「3：問題ない」の3段階スコアの平均値		
	2.90 ^{*1}	2.89 ^{*1}	2.23
再処方の希望の有無	再処方を希望した患者の割合		
	92.3% ^{*2}	88.5% ^{*2}	60.9%

	(続き)			
		本剤分割投与群 (n=214)	本剤前日投与群 (n=212)	ナトリウム・カリウム 配合内用剤当日 投与群 (n=211)
	再処方時の許諾 の有無	再処方を許諾しないと回答した患者の割合		
		2.7%*3	4.5%*4	11.2%
	他剤と比較した 場合の印象*6	「1：大変良い」～「5：大変悪い」の5段階スコアの平均値		
		1.83*1	2.22*5	2.77
	*1: 本剤各投与群のナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与群に対する p<0.0001 (ANCOVA モデル、Dunnet 法)			
	*2: 本剤各投与群のナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与群に対する p<0.0001 (ロジス ティック回帰モデル、Dunnet 法)			
	*3: 本剤分割投与群のナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与群に対する p=0.0022 (ロジ スティック回帰モデル、Dunnet 法)			
	*4: 本剤前日投与群のナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与群に対する p=0.0241 (ロジ スティック回帰モデル、Dunnet 法)			
	*5: 本剤前日投与群のナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与群に対する p=0.0421 (ANCOVA モデル、Dunnet 法)			
	*6: 過去3年に大腸内視鏡検査を受けたことがある患者 (本剤分割投与群 43 例、本剤前日投 与群 32 例、ナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与群 50 例) が回答			
結果 (続き)	・飲みやすさ、全般的印象、味及び量の受容性は、本剤の各投与群でナト リウム・カリウム配合内用剤当日投与群より有意に高かった (それぞれ p<0.0001)。 ・将来、大腸内視鏡検査を受ける際、今回の試験と同じ治験薬及び投与ス ケジュールを希望した患者の割合は、本剤の各投与群でナトリウム・カ リウム配合内用剤当日投与群より有意に高く (それぞれ p<0.0001)、将 来の大腸内視鏡検査で本試験と同じ薬剤を許諾しないと回答した患者の 割合は、本剤投与群でナトリウム・カリウム配合内用剤当日投与群より も有意に低かった (本剤分割投与群及び本剤前日投与群でそれぞれ p=0.0022 及び p=0.0241)。			
	(安全性)			
	・副作用の発現率はいずれの投与群でも同様であった [本剤分割投与群 19/213 例 (8.9%) 29 件、本剤前日投与群 20/211 例 (9.5%) 29 件、ナ トリウム・カリウム配合内用剤当日投与群 23/208 例 (11.1%) 29 件]。 ・主な副作用は悪心 (1.4%) [本剤分割投与群 3/213 例 (1.4%) 4 件、本剤 前日投与群 2/211 例 (0.9%) 2 件、及びナトリウム・カリウム配合内用 剤当日投与群 4/208 例 (1.9%) 4 件]、血中マグネシウム増加 (1.3%) [本 剤分割投与群 2/213 例 (0.9%) 2 件及び本剤前日投与群 6/211 例 (2.8%) 6 件] であった。			

3) 安全性試験

該当資料なし

QT/QTc 評価試験 (Thorough QT 試験): 海外第Ⅲ相試験の 2 試験 (FE2009-01 及び FE2009-02) の 12 誘導心電図測定の結果、本剤による QT/QTc 間隔延長及び不整脈発生のリスクは低いものと考えられたことから、国内外において Thorough QT 試験を実施しなかった。

4) 患者・病態別試験

①海外第Ⅱ相試験 (C-01)⁹⁾

大腸内視鏡検査予定の 70 歳以上の高齢患者を対象に、本剤の安全性及び忍容性及び有効性を検討した。

試験デザイン	前向き、観察試験
対象	外来での大腸内視鏡検査を予定している 70 歳以上の患者（外国人）50 例 <u>除外基準</u>： うっ血性心不全の患者、腎機能不全〔糸球体濾過量（GFR）が 60mL/min/1.73m² 未満〕の患者、イレウス又は腸閉塞がある患者、以前に直腸結腸の手術を受けたことがある患者、腹水がある患者、活動性の炎症性腸疾患がある患者、過去 6 ヶ月以内の心筋梗塞の患者、又は、不安定狭心症の患者。
試験方法	＜併用薬＞ ビサコジル錠（経口剤は国内未承認） ＜投与方法＞ - 大腸内視鏡検査の 3 日前の夜及び 2 日前の夜に、2 夜連続して、ビサコジル 5mg 錠 2 錠を投与した。 - 大腸内視鏡検査を 8 時～11 時に予定している場合、検査前日の 16 時に本剤 1 包目、22 時に本剤 2 包目を投与した。 - 大腸内視鏡検査を 11 時～14 時に予定している場合、検査前日の 20 時に 1 包目、検査当日の 6 時に 2 包目を投与した。 本剤は比較的少量（150～200mL）の水に 1 包を溶解することとした。患者は検査前日に透明な飲料を最大 4L 飲用し、透明な飲料のみ検査の 2 時間前まで飲用できることとした。
評価項目	〈安全性〉 有害事象、体重、バイタルサイン、心電図、臨床検査値 〈有効性〉 <u>主要評価項目</u>： ■内視鏡検査医による Ottawa スケール及び Aronchick スケール^aを用いて評価した腸管洗浄効果 <u>副次評価項目</u>： ■患者質問票^bを用いた薬剤の受容性評価 a：粘膜における可視度及び残便の状況から大腸全体を 1～4（1：Excellent、4：Inadequate）の段階でスコア化 b：重み付けした 5 段階のリッカート尺度を用いた。 〔評価項目〕腸管洗浄剤の飲みやすさ、味、悪心、ふらつき、不快感及び腹部膨満感
解析方法	〈安全性〉 - 臨床検査及び循環動態の測定値について、平均値、標準偏差、最大値及び最小値を算出した。ベースライン値と大腸内視鏡検査日の値、及びベースライン値と大腸内視鏡検査後 24 時間の値とを比較した。 - 心電図は盲検評価者が解析した。QT 間隔（QTc）については、各心電図の 12 誘導の平均及び 12 誘導の最大値を算出した。Bazett 式及び Fredericia 式により補正した QTc の最大値を解析に用い、ベースラインデータと他の 3 時点のデータを比較した。カテゴリー解析にて、>450、>480 及び>500ms の QTc 値、並びにベースラインからの QTc 延長が 30ms 超及び 60ms を評価した。 〈有効性〉 - Ottawa スケール及び Aronchick スケールを用いて評価した腸管洗浄効果 - Ottawa スケールスコアは、合計スコア及び腸管の各部位の平均値と標準偏差で示した。Aronchick スケールスコアは平均値と標準偏差で示した。 - 患者質問票を用いた薬剤の受容性評価 - 重み付けした 5 段階のリッカート尺度を用いて評価した。スコアは平均値で示した。

結果	試験を完了した 50 例のうち、49 例（70～85 歳）のデータを解析した。 〈安全性〉 ・医師又は看護師が内視鏡検査時に有害事象について患者に質問したが、臨床的に問題と判断された有害事象（臨床検査値及びバイタルサインを含む）の報告はなかった。 ・臨床検査値の基準値を外れる変動として、血中ナトリウム低下（126mmol/L）1 例が認められた。 〈有効性〉 <u>主要評価項目：</u> ■内視鏡検査医による Ottawa スケール及び Aronchick スケールを用いて評価した腸管洗浄効果 Ottawa スケールの合計スコアの平均値は 4.9、Aronchick スケールのスコアの平均値は 2.0（「Good」に相当）であった。 <u>副次評価項目：</u> ■患者質問票を用いた薬剤の受容性評価 ・患者の大半が、薬剤の味は良い又は大変良いと回答し、平均スコアは「良い」に相当した。 ・薬剤の飲みやすさについての平均スコアは 2.0 であり、「飲みやすい」に相当した。 ・患者から薬剤服用中の悪心、嘔吐又は腹痛・腹部膨満感の症状の訴えはほとんどなかった。
----	--

注) 上記は本剤の承認された効能・効果又は用法・用量と異なる内容を含む。(「1. 効能又は効果」、「2. 用法及び用量」の項を参照のこと)

9) 社内資料：高齢者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（C-01 試験）

②レトロスペクティブ解析（000110）¹⁰⁾

海外第Ⅲ相試験（FE2009-01 及び FE2009-02）にて、大腸内視鏡検査の前処置として本剤又は対照薬による腸管洗浄を実施した患者を対象に、腎機能低下の発現に関連するリスク因子を検討した。

試験デザイン	レトロスペクティブ試験
対象	海外第Ⅲ相試験（FE2009-01 及び FE2009-02）に参加した患者のうち、以下に分類された患者（外国人） ・Group 1（持続的な腎機能低下の可能性のある患者）： FE2009-01 試験及び FE2009-02 試験で薬剤を投与され、Visit 1（ベースライン：スクリーニング時）と比較して推算糸球体濾過量（eGFR）の 25%以上の低下又は血清クレアチニンの 25%以上の上昇が、Visit 5（大腸内視鏡検査後 7 日）に加えて、Visit 3、4 又は 6〔それぞれ大腸内視鏡検査の当日、検査後 24～48 時間又は検査後 4 週（28±5 日）〕の 1 時点以上で認められた患者 ・Group 2（遅発性の腎機能低下の可能性のある患者）： FE2009-01 試験及び FE2009-02 試験で薬剤を投与され、Visit 1 と比較して eGFR の 25%以上の低下又は血清クレアチニンの 25%以上の上昇が、Visit 6 で認められた患者 ・対照群 (試験参加中の全ての Visit で腎機能状態が安定していた患者)： FE2009-01 試験及び FE2009-02 試験で薬剤を投与され、全ての Visit (Visit 3、4、5 及び 6) で、eGFR 及び血清クレアチニンの変動が、臨床的に問題のない変動（ベースラインと比較して±15%未満の変動）であった患者

対象 (続き)	レトロスペクティブ解析対象： ・Group 1：19 例（本剤投与群 12 例、対照薬投与群 7 例） ・Group 2：49 例（本剤投与群 26 例、対照薬投与群 23 例） ・対照群：654 例（本剤投与群 326 例、対照薬投与群 328 例）													
試験方法	<FE2009-01 試験及び FE2009-02 試験の投与方法> 本剤投与群： <table border="1"> <thead> <tr> <th></th><th>FE2009-01 試験</th><th>FE2009-02 試験</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>本剤投与 1 回目</td><td>大腸内視鏡検査前日の 17 時～21 時に本剤 1 包投与 (1 包を約 150mL の冷水に溶解)</td><td>大腸内視鏡検査前日の 16 時～18 時に本剤 1 包投与 (1 包を約 150mL の冷水に溶解)</td></tr> <tr> <td>本剤投与 2 回目</td><td>大腸内視鏡検査当日の検査前 5～9 時間（ただし 9 時間を超えない）に本剤 1 包投与 (1 包を約 150mL の冷水に溶解)</td><td>1 包目投与後 6 時間経過時となる 22 時～24 時に本剤 1 包投与 (1 包を約 150mL の冷水に溶解)</td></tr> <tr> <td>投与後の 水等の飲用</td><td>1 包目投与後数時間の間に透明な飲料（約 240mL/1 回）を 5 回飲用。また、2 包目投与後に透明な飲料（約 240mL/1 回）を 3 回飲用。</td><td>1 包目投与後数時間の間に透明な飲料（約 240mL/1 回）を 5 回飲用。また、2 包目投与後、大腸内視鏡検査前日の夜のうちに透明な飲料（約 240mL/1 回）を 3 回飲用。</td></tr> </tbody> </table>			FE2009-01 試験	FE2009-02 試験	本剤投与 1 回目	大腸内視鏡検査前日の 17 時～21 時に本剤 1 包投与 (1 包を約 150mL の冷水に溶解)	大腸内視鏡検査前日の 16 時～18 時に本剤 1 包投与 (1 包を約 150mL の冷水に溶解)	本剤投与 2 回目	大腸内視鏡検査当日の検査前 5～9 時間（ただし 9 時間を超えない）に本剤 1 包投与 (1 包を約 150mL の冷水に溶解)	1 包目投与後 6 時間経過時となる 22 時～24 時に本剤 1 包投与 (1 包を約 150mL の冷水に溶解)	投与後の 水等の飲用	1 包目投与後数時間の間に透明な飲料（約 240mL/1 回）を 5 回飲用。また、2 包目投与後に透明な飲料（約 240mL/1 回）を 3 回飲用。	1 包目投与後数時間の間に透明な飲料（約 240mL/1 回）を 5 回飲用。また、2 包目投与後、大腸内視鏡検査前日の夜のうちに透明な飲料（約 240mL/1 回）を 3 回飲用。
	FE2009-01 試験	FE2009-02 試験												
本剤投与 1 回目	大腸内視鏡検査前日の 17 時～21 時に本剤 1 包投与 (1 包を約 150mL の冷水に溶解)	大腸内視鏡検査前日の 16 時～18 時に本剤 1 包投与 (1 包を約 150mL の冷水に溶解)												
本剤投与 2 回目	大腸内視鏡検査当日の検査前 5～9 時間（ただし 9 時間を超えない）に本剤 1 包投与 (1 包を約 150mL の冷水に溶解)	1 包目投与後 6 時間経過時となる 22 時～24 時に本剤 1 包投与 (1 包を約 150mL の冷水に溶解)												
投与後の 水等の飲用	1 包目投与後数時間の間に透明な飲料（約 240mL/1 回）を 5 回飲用。また、2 包目投与後に透明な飲料（約 240mL/1 回）を 3 回飲用。	1 包目投与後数時間の間に透明な飲料（約 240mL/1 回）を 5 回飲用。また、2 包目投与後、大腸内視鏡検査前日の夜のうちに透明な飲料（約 240mL/1 回）を 3 回飲用。												
	対照薬投与群： [対照薬]ナトリウム・カリウム配合内用剤（ポリエチレングリコール 3350、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化カリウムを含有）とビスコジル錠の組合せ製剤（日本未承認剤形） 大腸内視鏡検査前日の午後にビスコジル 5mg 錠 2 錠を投与した。最初の排便又はビスコジル錠投与 6 時間後のいずれか早い時点を開始時点として、ナトリウム・カリウム配合内用剤 2L（粉末を 2L の水に溶解）を 10 分毎に 1 回約 240mL 投与した。液剤は全て飲用することとした。													
評価項目	〈リスク因子評価〉 以下のパラメータについて、データを収集し、持続的又は遅発性の腎機能低下に関連するリスク因子である可能性を評価した。 ・ベースラインでの臨床検査値： 生化学的パラメータ〔血中尿素窒素（BUN）、BUN/クレアチニン比、総蛋白質〕、血液学的パラメータ（ヘモグロビン、ヘマトクリット、アルブミン）及び尿検査パラメータ（尿比重、尿中蛋白質、潜血） ・併用薬： 鎮静剤、麻酔剤、非ステロイド系消炎鎮痛剤（NSAID）、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）、チアジド系利尿剤、ループ系利尿剤（新たに追加された薬剤で特に重要なもの） ・合併症及び人口統計学的特性： 年齢、性別、人種、糖尿病、慢性腎疾患、心血管系疾患、うつ血性心不全、肝硬変 ・〔Group 1 のみ〕大腸内視鏡検査時に投与された点滴* ・〔Group 1 のみ〕大腸内視鏡検査時のバイタルサイン* ・〔Group 2 のみ〕Visit 5～Visit 6 の追加の臨床データ： 検査、手術、投薬、疾患及び大腸内視鏡検査の結果 *：Group 1 と同定された患者の治験実施医療機関でのみ収集した。これらの評価項目については、対照として対照群のサブセット（Group 1 の患者と同じ治験実施医療機関で組み入れられた対照患者集団）を用いた。													
解析方法	腎機能低下に関連するリスク因子を 2 段階で探索した。 ・第 1 段階では、全てのパラメータ（「リスク因子評価」参照）について、腎機能低下状態と有意な関連性があるパラメータ候補を系統的にスクリ													

解析方法 (続き)	ーニングした。リスク因子候補を記述統計量で要約し、連続変数には二標本 t 検定、二値変数には Fisher の正確検定、順序データには Mantel-Haenszel の相関検定、非順序カテゴリカル変数には χ^2 検定を用いて、Group 1 と対照群の間及び Group 2 と対照群の間でそれぞれ比較した。 ・第 2 段階では、第 1 段階で選択されたパラメータを変数増減法によりロジスティック回帰モデルに組み入れた。 最後に、同定されたリスク因子を予測モデルに組み入れ、関連性をオッズ比及びその両側 95%信頼区間並びに p 値で示した。
結果	〈リスク因子評価〉 持続的な腎機能低下の可能性のある患者について、以下のことが明らかとなった。 ・糖尿病、慢性腎疾患、心臓血管系疾患、うっ血性心不全及び肝硬変のいずれかを合併していることにより、持続的な腎機能低下を発現するオッズが対照群と比較して 5.4～6.0 倍上昇した。 ・鎮静剤、麻酔剤、NSAID、ACE 阻害剤、ARB、チアジド系利尿剤及びループ系利尿剤のいずれかをベースライン (Visit 1) に使用していることにより、持続的な腎機能低下を発現するオッズが対照群と比較して約 4 倍低下した。 ・鎮静剤を Visit 1 又はそれ以降に追加使用することにより、持続的な腎機能低下を発現するオッズは対照群*と比較して 2.4 倍上昇した。 ・リスク因子と薬剤 (本剤及び対照薬) の交互作用は有意ではなかったことから、関連性は薬剤に依存しないことが示された。 遅発性の腎機能低下の可能性のある患者について、以下のことが明らかとなった。 ・着目した合併症のいずれかを合併していることにより、遅発性の腎機能低下を発現するオッズは対照群と比較して 2.0 倍上昇した。 ・着目した併用薬のいずれかを Visit 5～6 の期間に追加使用することにより、遅発性の腎機能低下を発現するオッズは対照群と比較して 3.8 倍上昇した。 ・リスク因子と薬剤 (本剤及び対照薬) の交互作用は有意ではなかったことから、関連性は薬剤に依存しないことが示された。 レトロスペクティブ解析の結果、本剤と対照薬で腎機能低下のリスク因子候補に差がないことが示された。 * : 対照群のサブセット (Group 1 の患者と同じ治験実施医療機関で組み入れられた対照患者集団)

10) 社内資料 : 米国第Ⅲ相臨床試験 2 試験による腎機能を検討するための併合解析 [000110]

(6) 治療の使用

1) 使用成績調査・特定使用成績調査 (特別調査)・製造販売後臨床試験 (市販後臨床試験)

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した試験の概要

該当資料なし

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

クエン酸マグネシウム水和物（塩類下剤）を含有する腸管洗浄剤

ポリエチレングリコールと各種電解質を含有する腸管洗浄剤

ビスコジル等の大腸刺激性下剤

2. 薬理作用

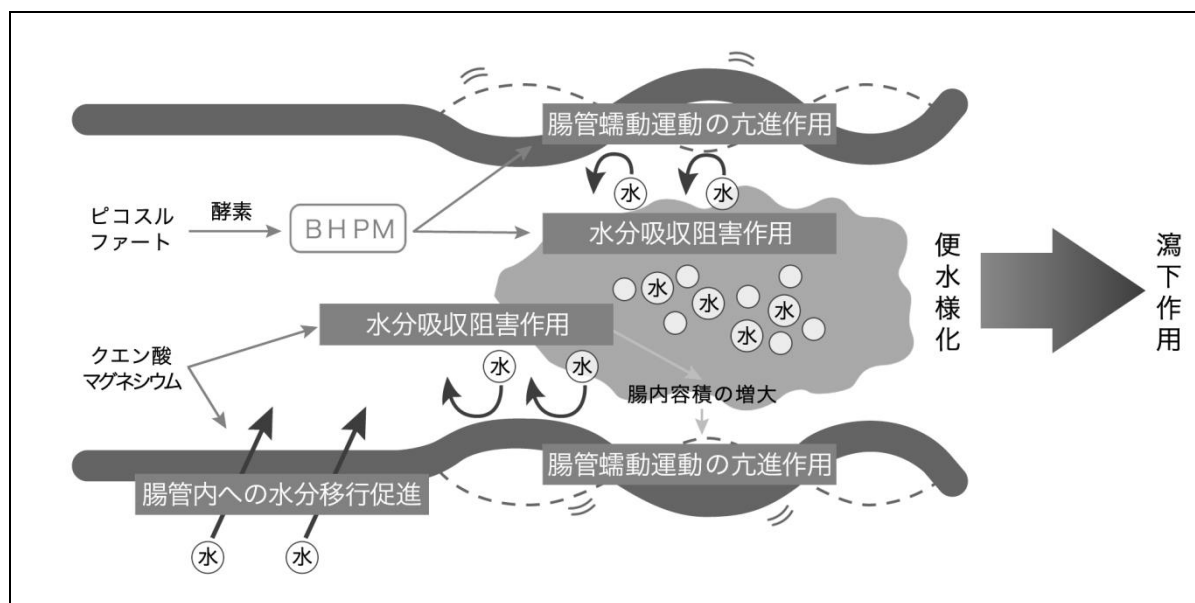
(1) 作用部位・作用機序

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、大腸内の細菌より分泌される酵素アシルスルファターゼにより加水分解され、活性を有する bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane (BHPM) に代謝される^{11),12),13),14)}。BHPM は腸管蠕動運動の亢進作用及び水分吸収阻害作用によって瀉下作用を示す¹⁵⁾。

クエン酸マグネシウム

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亢進し¹⁶⁾、瀉下作用を示す。また、コレスistキニンの遊離を刺激し、管腔内水分や電解質の貯留をきたし腸蠕動運動が亢進し¹⁶⁾、瀉下作用を示す。



(2) 薬効を裏付ける試験成績

本剤の活性成分である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既承認の腸管洗浄剤であることから、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。
<参考>

ピコスルファートナトリウム水和物の瀉下作用

1) 腸管蠕動運動の亢進作用（ラット）¹⁵⁾

6%炭末懸濁液 1mL 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 50mg/kg (n=10) を単回経口投与した場合、腸管内容物輸送時間（炭末投与後 45 分の炭の移動率で評価）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 (n=20) 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、腸管内容物輸送時間は 36%短縮された。

インクを指標にした腸管内容物輸送時間（糞中にインクが排出されるまでの時間）の評価においては、ピコスルファートナトリウム水和物 25mg/kg (n=10) 及び 50mg/kg (n=10) とインディアンインクの混合物を単回経口投与した場合に、腸管内容物輸送時間はそれぞれ約 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 50mg/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。

2) 水分吸収阻害作用（ラット、マウス）

ラットにおいてピコスルファートナトリウム水和物 10mg/kg (n=20) 及び 50mg/kg (n=20) の単回経口投与により全例にて下痢が観察された。マウスはラットよりも下剤に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 2000mg/kg の単回経口投与により 48% (12/25 匹) に下痢が観察された¹⁵⁾。

ピコスルファートナトリウム水和物 100mg/kg (n=10) 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^{15),17)}。

クエン酸マグネシウムの瀉下作用

浸透圧により水分を貯留し蠕動を刺激する。炎症性メディエーター産生などの他の作用が関与する可能性もある。合わせて、コレシストキニンの遊離を刺激し、管腔内水分や電解質の貯留をきたし腸管蠕動運動が亢進する¹⁶⁾。

(3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

<参考>（海外データ）³⁾

作用発現の指標として「排便」を用いた海外報告については「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項「服用スケジュール別の排便時間」の解説欄を参照のこと

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移・測定法

(1) 治療上有効な血中濃度

該当しない

(2) 最高血中濃度到達時間

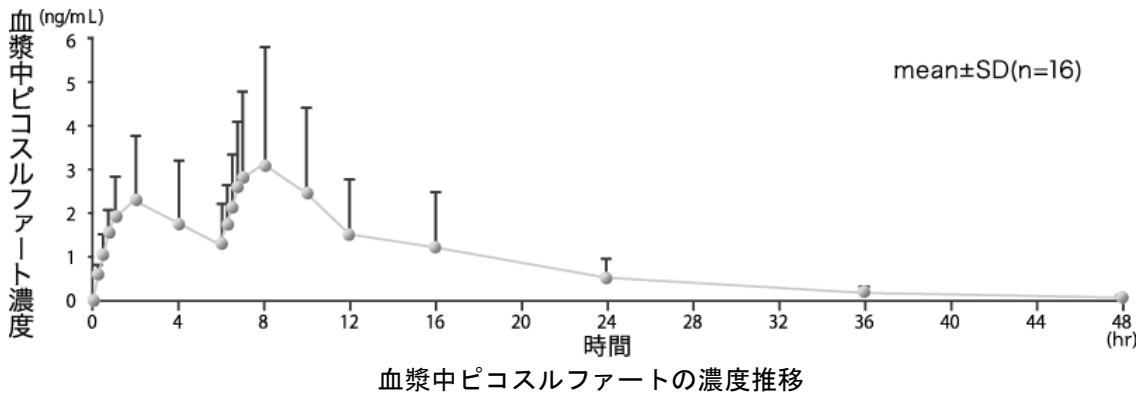
「(3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項を参照のこと。

(3) 臨床試験で確認された血中濃度

本剤の活性成分であるピコスルファート及びクエン酸マグネシウムは国内既承認薬として広く使用されているため、日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験は実施しなかった。

(外国人データ)¹⁸⁾

外国人健康成人 16 例に本剤 2 包を、6 時間を空けて分割投与した際の 1 回目投与後及び 2 回目投与後の血漿中ピコスルファート及び血清中マグネシウムの濃度推移及び薬物動態パラメータは以下のとおりであった。ピコスルファートナトリウム水和物の活性代謝物である BHPM の血漿中濃度は低く、16 例中 13 例において検出限界以下であった。

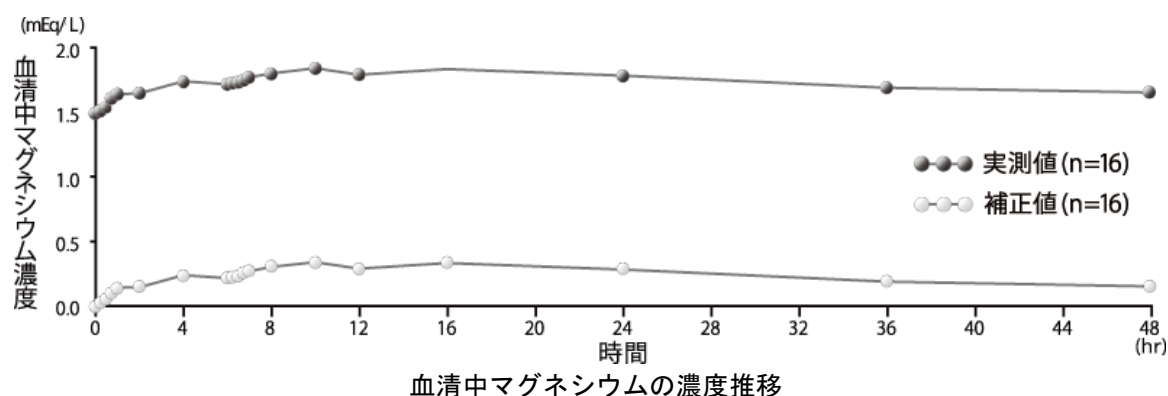


血漿中ピコスルファートの薬物動態パラメータ

	C_{max} (ng/mL)	T_{max}^* (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL)	$t_{1/2}$ (hr)
1 回目投与後 (n=16)	2.3 ± 1.4	2.0 (0.5-4.0)	40.0 ± 32.5	7.4 ± 3.2
2 回目投与後 (n=16)	3.2 ± 2.6	8.0 (2.0-10.0)		

mean±SD

* : 中央値 (範囲)



血清中マグネシウムの薬物動態パラメータ

	実測値		ベースライン補正值	
	$C_{\max}$ (mEq/L)	$T_{\max}^*$ (hr)	$C_{\max}$ (mEq/L)	$T_{\max}^*$ (hr)
1 回目投与後 (n=16)	1.76 ± 0.13	4.0 (1.0-4.0)	0.25 ± 0.06	4.0 (1.0-4.0)
2 回目投与後 (n=16)	1.89 ± 0.16	10.0 (4.0-16.1)	0.38 ± 0.09	10.0 (4.0-16.1)

mean $\pm$ SD

* : 中央値 (範囲)

(4) 中毒域

血中マグネシウム濃度が 4mEq/L 以下では臨床症状はみられず、5～10mEq/L で心臓収縮に影響が生じ、頻脈より徐脈に移行し、また、心電図に変化が認められ、血圧低下、神経機能異常がみられる。10mEq/L 以上になると筋力減退、深部腱反射消失をきたし、15mEq/L 以上では昏睡、呼吸麻痺を生じ全身麻痺に移行する。25mEq/L 以上では心停止を起こすといわれている¹⁹⁾。

(5) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

(6) 母集団（ポピュレーション）解析により判明した薬物体内動態変動要因

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

外国人健康成人 16 例に本剤 2 包を、6 時間空けて分割投与したときの薬物動態パラメータは、ノンコンパートメント法により算出した¹⁸⁾。

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) バイオアベイラビリティ

該当資料なし

(4) 消失速度定数

該当資料なし

(5) クリアランス

該当資料なし

(6) 分布容積

該当資料なし

(7) 血漿蛋白結合率

マグネシウムの血漿蛋白結合率は約 30%である²⁰⁾。

3. 吸収

ピコスルファートナトリウム水和物

経口投与後、胃、小腸ではほとんど吸収されない²¹⁾。

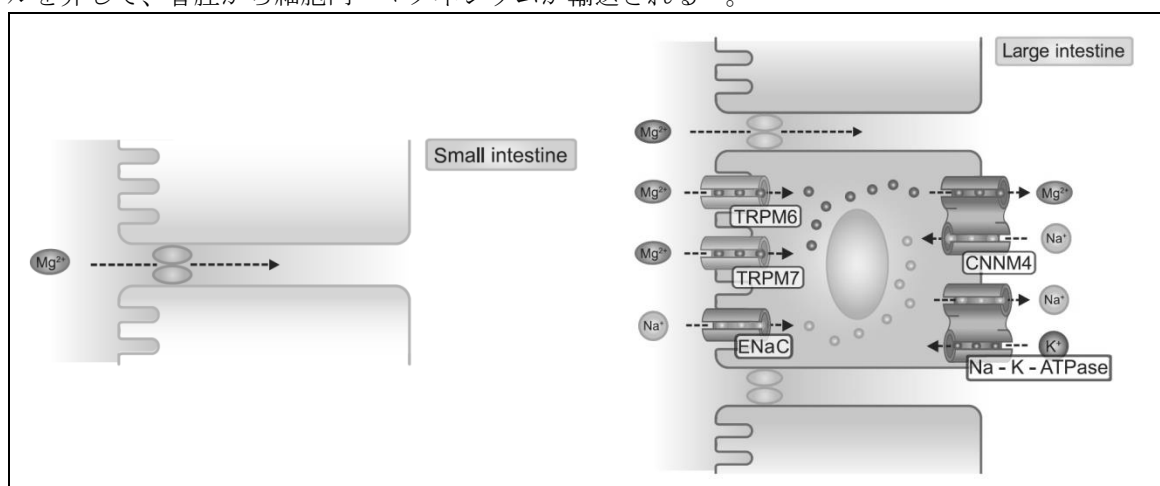
(外国人データ)

外国人健康成人 16 例に本剤 2 包を、6 時間を空けて分割投与したとき、ピコスルファートの吸収は少なく、2 包のそれぞれを投与した後の血漿中濃度は低かった。また、BHPM の血漿中濃度は低く、16 例中 13 例において検出限界以下であった¹⁸⁾。

クエン酸マグネシウム

マグネシウムイオンは、消化管からほとんど吸収されない。

わずかに体循環系に移行するマグネシウムイオンのうちの多くは小腸にて傍細胞経路を介して吸収され、わずかに大腸にて経細胞経路を介して吸収される。傍細胞経路では濃度勾配により吸収され、経細胞経路では、transient receptor potential melastatin 6 (TRPM6)、TRPM7 チャンネルを介して、管腔から細胞内へマグネシウムが輸送される²²⁾。



マグネシウムの腸管における吸収²²⁾

<参考>腸肝循環 (ラット)

ピコスルファートナトリウム水和物

ラットにピコスルファートナトリウム水和物 3.1 μ mol/100g (n=5) を単回経口投与した結果、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。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 (最大で投与量の約 0.5%) であった²³⁾。

4. 分布

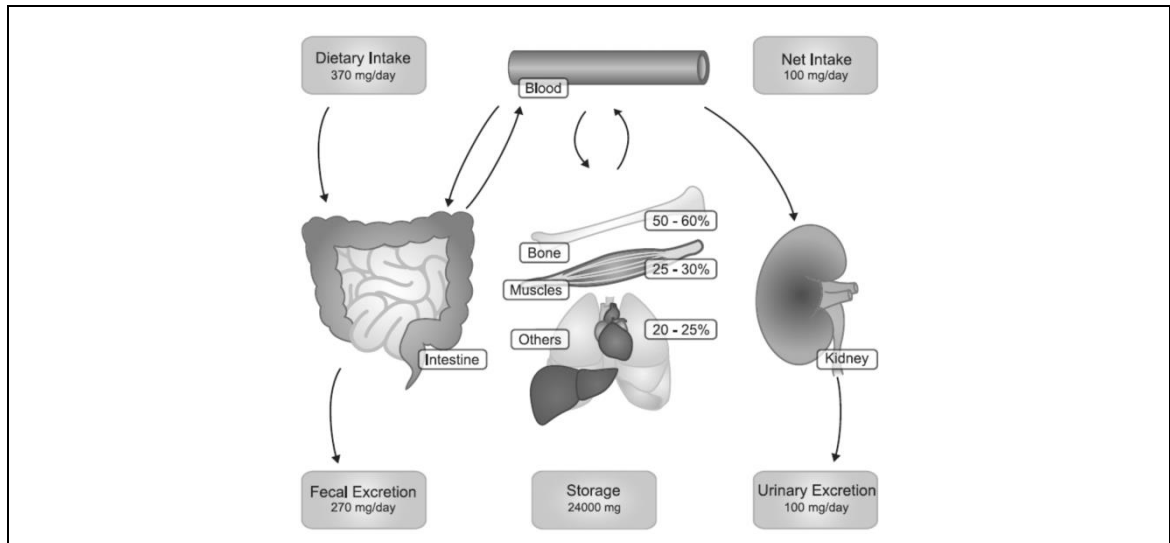
ピコスルファートナトリウム水和物

<参考：ラット>

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则认为られる^{15),23),24)}。

クエン酸マグネシウム

一般的に体内のマグネシウムイオンのうち、血清中には 1%しか存在していない。体内のマグネシウムのほとんどは骨、筋肉、軟組織に蓄えられている²²⁾。



マグネシウムの体内分布²²⁾

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

ピコスルファートナトリウム水和物

(外国人データ)

産婦 5 例にピコスルファートナトリウム水和物 7.5～12.5mg を投与し、翌朝母乳中のピコスルファート及び代謝物を測定したところ、母乳中にはピコスルファート及び代謝物いずれも検出されなかった（ピコスルファート検出限界：0.5µg/mL）²⁵⁾。

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考：ラット>

ピコスルファートナトリウム水和物

- ・ラットに ¹⁴C-ピコスルファートナトリウム水和物 5mg/kg (n=5) を単回経口投与し、放射能及び全身オートラジオグラフィーにより測定した結果、大部分が胃腸管部に局在し、わずかに肝臓、腎臓、血液及び肺に分布した。また、反復投与によってもほとんど変化がなかった^{26),27)}。

- ・ラットに ^{14}C -ピコスルファートナトリウム水和物 10mg/kg/日 (n=3) を 27 日間反復経口投与したところ、肝臓、腎臓及び血漿中の放射能濃度が単回投与の 2～4 倍に上昇し、定常状態は 27 日目認められた。最終投与 24 時間後における組織内濃度はピコスルファートナトリウムに換算して、肝臓、腎臓及び血漿で、それぞれ湿重量 1 グラムあたり 0.6～0.9、0.4～0.5、0.07～0.12 μg であった。その他の臓器あるいは組織中の放射能濃度は反復投与によってもほとんど変化は認められなかった²⁷⁾。

5. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

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、大腸細菌叢由来の酵素アリスルファターゼにより加水分解されて活性型のジフェノール体 (BHPM) となる^{11),12),13)}。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つては代謝されない^{11),12),14)}。

クエン酸マグネシウム

該当しない

(2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

ピコスルファートナトリウム水和物

(薬物代謝酵素 CYP に対する作用、*in vitro*)

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²⁸⁾。さらに、ヒト肝培養細胞を用いた *in vitro* 試験において、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²⁹⁾。

クエン酸マグネシウム

該当しない

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

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 BHPM に代謝され、効力を発揮する^{11),12),13),14)}。

クエン酸マグネシウム

該当しない

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

ピコスルファートナトリウム水和物

(外国人データ)

外国人健康成人 16 例に本剤 2 包を、6 時間を空けて分割投与したとき、BHPM の血漿中濃度は低く、16 例中 13 例において検出限界以下であり、正確な薬物動態の特性について評価できなかった¹⁸⁾。

クエン酸マグネシウム

該当しない

6. 排泄

(1) 排泄部位及び経路

ピコスルファートナトリウム水和物

健康成人 4 例にピコスルファートナトリウム 10mg 及び 15mg を経口投与したとき、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^{26),30)}。

クエン酸マグネシウム

経口投与されたマグネシウム塩のうち、一部は吸収され尿中に、残りは糞中に排泄される²²⁾。

(2) 排泄率

ピコスルファートナトリウム水和物

(外国人データ)

外国人健康成人 16 例に本剤 2 包を 6 時間空けて分割投与したとき、ピコスルファートはピコスルファートナトリウム投与量の約 0.11%が未変化体として、0.01%が活性代謝物として尿中に排泄された¹⁸⁾。

<参考：ラット>

ラットにピコスルファートナトリウム水和物 100mg/kg (n=9) を単回経口投与したとき、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%であった。尿中にはピコスルファートは排泄されず、ごく微量の BHPM(0.067%)のみが排泄された²⁴⁾。

(3) 排泄速度

該当資料なし

7. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

8. 透析等による除去率

血液透析により除去される¹⁹⁾。また、透析液のマグネシウム含有量の違いにより、除去率は変化する³¹⁾。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

【警告】

本剤の投与により、腸管内圧上昇による腸管穿孔を起こすおそれがあるので、排便、腹痛等の状況を確認しながら慎重に投与するとともに、腹痛等の消化器症状があらわれた場合は投与を中断し、腹部の診察や画像検査（単純 X 線、超音波、CT 等）を行い、投与継続の可否について慎重に検討すること。特に、腸閉塞を疑う患者には問診、触診、直腸診、画像検査等により腸閉塞でないことを確認した後に投与するとともに、腸管狭窄、高度な便秘、腸管憩室のある患者では注意すること。
[「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照]

【解説】

本剤投与後、腸管内容物の増大や腸管蠕動運動の亢進により腸管内圧が上昇し、腸管穿孔を引き起こす可能性がある。国内で実施した本剤の臨床試験にて腸管穿孔は発現しなかったが、海外において腸管穿孔により死亡に至った報告³²⁾があることから、本剤（透明な飲料を含む）による腸管洗浄中には排便状況や腹痛等の消化器症状を確認し、消化器症状があらわれた場合には、本剤（透明な飲料を含む）の投与を中断し速やかに適切な検査等を行う。また、腸閉塞の患者では腸管穿孔を引き起こすリスクが高いため、投与前に腸閉塞でないことを十分確認し、投与する必要がある。なお、患者が院外（自宅等）で服用する場合には、これら腹痛等の消化器症状について患者等に十分説明・指導する（「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法（3）」の項を参照のこと）。

<発現例>

- ・英国症例：63 歳女性〔英国医療関係者からの自発報告〕

主な事象	腸管穿孔後の死亡		
使用理由	大腸内視鏡検査の前処置	現病／合併症	排便習慣の変化と直腸出血／過敏性腸症候群、軽度の直腸炎、小腸の癒着（開腹手術既往歴による）
本剤投与し大腸内視鏡検査した後、腹痛が発現したが回復したため帰宅した。検査当日の夜（大腸内視鏡検査から12時間後）、腹痛のため患者は近医を受診し、翌朝、自宅で死亡しているのが発見された。検視報告書では、死因は腹膜炎、小腸穿孔、癒着と報告された。剖検報告書では、死因は腹膜炎と癒着による小腸の虚血であり、自然死とコメントされている。			

- ・英国症例：77 歳男性〔英国 NCEPOD* の HP 掲載情報〕³²⁾

主な事象	腸管穿孔後の死亡		
使用理由	大腸内視鏡検査の前処置	現病	食欲不振、体重減少を伴う亜急性腸閉塞
本剤投与後、下行結腸癌の穿孔が発現した。緊急手術（ハルトマン手術）にもかかわらず、48 時間後に患者は呼吸不全のため死亡した。			

* National Confidential Enquiry into Perioperative Deaths

2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
2. 胃腸管閉塞症又は腸閉塞の疑いのある患者〔腸管内容物の増大や腸管蠕動運動の亢進により腸管内圧が上昇し、腸管粘膜の虚血、腸閉塞、腸管穿孔を引き起こすおそれがある。〕
3. 腸管穿孔のある患者〔腹膜炎その他重篤な合併症を起こすおそれがある。〕
4. 中毒性巨大結腸症のある患者〔穿孔を引き起こし腹膜炎、腸管出血を起こすおそれがある。〕
5. 急性腹症が疑われる患者〔腸管蠕動運動の亢進により、症状が悪化するおそれがある。〕
6. 重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが 30mL/分未満）〔吸収されたマグネシウムの排泄が遅延し、血中マグネシウム濃度が上昇するおそれがある。また、多量の水分摂取は腎機能に負荷となり、症状が悪化するおそれがある。〕

【解説】

1. 国内で実施した本剤の臨床試験にて過敏症は発現しなかったが、海外での全身性蕁麻疹の報告³³⁾やピコスルファート製剤による紅斑丘疹状皮疹の報告³⁴⁾等があることから、過敏症の既往歴のある患者は禁忌とした。

<発現例>

・英国症例：60 歳男性³³⁾

主な事象	全身性蕁麻疹		
使用理由	バリウム注腸造影検査の前処置	現病／合併症	排便習慣の変化／関節リウマチ
本剤1包投与後3時間以内に皮膚反応（全身性蕁麻疹）が発現し、クロルフェニラミン4mg/回×3回の投与により速やかに緩和した。			

2. 胃腸管閉塞症及び腸閉塞の疑いのある患者では消化管の通過障害が生じており、本剤による腸管内容物の増大や腸管蠕動運動の亢進により腸管内圧が上昇することで、腸管粘膜の虚血、腸閉塞、腸管穿孔を引き起こす可能性があることから、胃腸管閉塞症及び腸閉塞の疑いのある患者は禁忌とした。
3. 腸管穿孔のある患者では腸管内の消化液や内容物、細菌が腹腔内に漏れ出すことで、重度の炎症や感染症を生じ、腹膜炎やその他重篤な合併症を引き起こす可能性があること³⁵⁾から、腸管穿孔のある患者は禁忌とした。
4. 中毒性巨大結腸症のある患者は高度炎症のため腸管が拡張し全身状態が不良で、腸管内容物の停滞等により腸管穿孔や腹膜炎が生じやすい状態である³⁶⁾。本剤による腸管内容物の増大や腸管蠕動運動の亢進により腸管内圧が上昇することで、腸管穿孔を引き起こし腹膜炎や腸管出血が生じる可能性があることから、中毒性巨大結腸症のある患者は禁忌とした。
5. 急性腹症（発症 1 週間以内の急性腹痛で手術等の迅速な対応が必要な腹部疾患）³⁷⁾のある患者では、本剤による腸管内容物の増大や腸管蠕動運動の亢進、腸管内圧上昇により、症状が悪化する可能性があることから、急性腹症のある患者は禁忌とした。
6. 一般的に生体内からのマグネシウム排泄は尿中／糞中比1：3程度と言われている²²⁾。また、マグネシウム製剤を重度の腎機能障害の患者に投与したところ高マグネシウム血症が生じたとの報告³⁸⁾がある。そのため、重度の腎機能障害患者（クレアチニンクリアランスが30mL/分未満）へ本剤を投与した場合、血中マグネシウム濃度が上昇する可能性があること、また、多量の水分摂取が腎機能に負荷となり症状が悪化する可能性があることから、重度の腎機能障害のある患者は禁忌とした。

3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由

該当しない

4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由

「V. 治療に関する項目」を参照すること。

5. 慎重投与内容とその理由

慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）

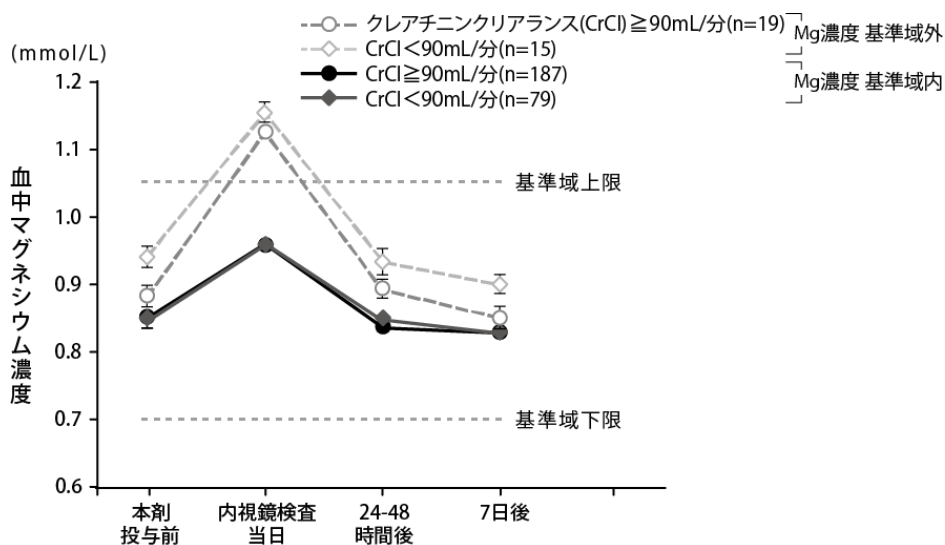
- (1) うっ血性心不全、心機能障害のある患者〔電解質の変動により、心機能を抑制するおそれがある。〕
- (2) 軽度又は中等度の腎機能障害のある患者〔電解質異常を起こすおそれがある。〕
- (3) 高マグネシウム血症の患者〔血中マグネシウム濃度が上昇するおそれがある。〕
- (4) 腹部外科手術の既往歴のある患者〔腸閉塞や腸管穿孔を起こすおそれがある。〕
- (5) 腸管狭窄及び高度な便秘のある患者〔腸管内容物の増大や腸管蠕動運動の亢進により、腸閉塞や腸管穿孔を起こすおそれがある。〕
- (6) 腸管憩室のある患者〔腸管穿孔を起こすおそれがある。〕
- (7) 重度の活動性の炎症性腸疾患のある患者〔症状が悪化するおそれがある。〕
- (8) 高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕
- (9) 誤嚥を起こすおそれのある患者〔「2. 重要な基本的注意(5)」の項参照〕

【解説】

- (1) 本剤による電解質変動、特に血中マグネシウム濃度の上昇により、心機能を抑制する可能性があるため、うっ血性心不全や不整脈等の心機能障害のある患者は慎重投与とした。本剤により血中マグネシウム濃度が上昇した症例において QT 延長等の心機能への影響を検討したところ、影響は認められなかったとの海外報告³⁹⁾がある。しかし、マグネシウム製剤を投与し血中マグネシウム濃度上昇により心筋収縮能が低下したとの海外報告⁴⁰⁾があるため、注意が必要である。

- (2) マグネシウムは腎にて排泄されるため、軽度又は中等度の腎機能障害患者へ本剤を投与した場合、血中マグネシウム濃度が上昇し電解質異常を引き起こす可能性があるため、軽度又は中等度の腎機能障害のある患者は慎重投与とした。

なお、腎機能障害患者に本剤を投与し、一部患者において検査当日に血中マグネシウム濃度が上昇し、検査 24～48 時間後に基準域内に戻ったとの海外報告³⁹⁾がある。



本剤分割投与における血中マグネシウム濃度の推移（海外データ）³⁹⁾

- (3) マグネシウムを含む本剤の投与により血中マグネシウム濃度が上昇する可能性があるため、高マグネシウム血症の患者は慎重投与とした。

国内臨床試験における血中マグネシウム濃度 (mmol/L) の推移

	本剤投与前	大腸内視鏡検査当日	試験終了時
分割投与 (n=213)	0.88±0.06	1.03±0.07	0.87±0.07
前日投与 (n=211)	0.89±0.07	1.03±0.08	0.86±0.07

mean±SD

- (4) 腹部外科手術の既往歴のある患者は腸管癒着等を生じていることがあり、本剤による腸管内容物の増大や腸管蠕動運動の亢進により腸管内圧が上昇することで、腸閉塞や腸管穿孔を引き起こす可能性があることから、腹部外科手術の既往歴のある患者は慎重投与とした。本剤投与前に患者の腹部外科手術の既往歴を確認し、当該患者においては癒着等が生じていないことを確認する。

なお、開腹手術後に小腸の癒着が生じている症例に本剤を投与し死亡した海外報告がある。

「1. 警告内容とその理由」の項を参照のこと。

- (5) 腸管狭窄及び高度な便秘が認められる場合、本剤による腸管内容物の増大や腸管蠕動運動の亢進により腸管内圧が上昇することで、腸閉塞や腸管穿孔を引き起こす可能性があることから、腸管狭窄及び高度な便秘のある患者は慎重投与とした。
- (6) 腸管憩室（腸壁の一部が嚢状外側に向かって突出した状態）では、脆弱部位である憩室にて腸管穿孔を引き起こす可能性があることから、腸管憩室のある患者は慎重投与とした。

<発現例>

・英国症例：73歳男性⁴¹⁾

主な事象	腸管穿孔による死亡		
使用理由	バリウム注腸造影検査の前処置	現病／合併症	下痢、腹痛、腸管憩室
本剤2包投与後、突然の腹痛のため入院し、開腹手術を実施した。開腹により、腹腔内に液状便、閉塞性腺がんに近いS状結腸に穿孔が認められた。合わせて、穿孔上部の下行結腸には中等度の憩室疾患が認められたため、ハルトマン手術と腹腔洗浄を行った。切除された標本の検査結果は「S状結腸に中等度の分化型腺がん、その腺がんの近位10cmに憩室穿孔が認められた。腺がんのリンパ節転移有。結腸は正常」であった。術後に敗血性ショック、腎不全が発現し、3週間後に死亡した。腸管穿孔は腸管憩室によるものであり、本剤及び遠位閉塞性腺がんにより引き起こされたと述べられている。			

- (7) 重度の活動性の炎症性腸疾患（クローン病、潰瘍性大腸炎等）では本剤による腸管内容物の増大や腸管蠕動運動の亢進、腸管内圧の上昇により、腸管内膜の炎症等、症状が悪化する可能性があるため、重度の活動性の炎症性腸疾患のある患者は慎重投与とした。
- (8) 「9. 高齢者への投与」の項を参照のこと。
- (9) 「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (5)」の項を参照のこと。

6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

重要な基本的注意

- (1) 高齢者及び腎機能障害や心機能障害等の電解質異常のリスクのある患者に本剤を投与した場合には低ナトリウム血症又は低カリウム血症等が起こるおそれがある。電解質異常のリスクのある患者に投与する場合には、本剤の投与前に血清電解質の検査を実施することが望ましい。低ナトリウム血症又は低カリウム血症等の兆候又は症状が認められた場合には、適切な処置を行うこと。なお、体液の喪失を補う目的で水のみを摂取すると、電解質異常を起こすおそれがあるので注意すること。
- (2) まれに腸管穿孔、腸閉塞、虚血性大腸炎及び高マグネシウム血症等を起こすことがある。腸管穿孔、腸閉塞及び虚血性大腸炎は腸管内容物の増大、蠕動運動の亢進による腸管内圧の上昇により発症し、高マグネシウム血症は、腸閉塞により本剤が腸管内に貯留しマグネシウムの吸収が亢進することにより発症するので、投与に際しては次の点に留意すること。
 - 1) 患者の日常の排便状況を確認し、本剤投与前日あるいは投与前にも通常程度の排便があったことを確認した後投与すること。
 - 2) 本剤の投与により排便があった後も腹痛、嘔吐が継続する場合には、腹部の診察や画像検査（単純X線、超音波、CT等）を行い、腸管穿孔等がないか確認すること。
- (3) 自宅で本剤を服用させる場合には、患者及びその家族に次の点について十分説明・指導すること。
 - 1) 日常の排便状況を確認させるとともに、本剤服用前日、あるいは服用前に通常程度の排便があったことを確認させ、排便がない場合は服用前に医師に相談すること。
 - 2) 副作用があらわれた場合に、対応が困難になる場合があるので、一人での服用は避けること。
 - 3) 悪心・嘔吐、腹痛等の消化器症状やアナフィラキシー、過敏症、発疹等のアレルギー症状等の本剤の副作用について事前に説明し、このような症状があらわれた場合には、服用を中止し、直ちに受診すること。また、服用後についても同様の症状があらわれた場合には直ちに受診すること。
 - 4) 電解質異常を起こすおそれがあるため水のみを摂取しないこと。
- (4) 薬剤の吸収に及ぼす影響：本剤による腸管洗浄が経口投与された薬剤の吸収を妨げる可能性があるため、投与時間等に注意すること。また、薬剤の吸収阻害が臨床で重大な問題となる薬剤を投与中の患者については、院内で十分観察しながら投与すること。
- (5) 誤嚥により、呼吸困難、肺炎を起こすことがあるので、誤嚥を起こすおそれのある患者（高齢者、嚥下が困難な患者等）に投与する際には注意すること。
- (6) 糖尿病用薬を投与中の患者への投与：糖尿病用薬の投与は検査当日の食事摂取後より行うこと。〔食事制限により低血糖を起こすおそれがある。〕
- (7) 排便に伴う腸管内圧の変動により、めまい、ふらつき、一過性の血圧低下等が発現することがあるので、十分に観察しながら投与すること。

【解説】

- (1) 本剤による腸管から体内への水分吸収阻害作用や体内から腸管への水分移行促進作用により、また、透明な飲料の摂取（特に、大量の短時間での飲用）や下痢・嘔吐等により、高齢者及び腎機能障害や心機能障害等の電解質異常のリスクのある患者において低ナトリウム血症又は低カリウム血症等が生じる可能性がある。
これらリスクのある患者においては、本剤投与前に血清電解質の検査を実施することが望ましい。また、低ナトリウム血症又は低カリウム血症等の兆候又は症状が認められた場合（ふらつき、頭痛、悪心、腹痛、食欲低下、倦怠感、筋力低下等⁴²⁾）には、血液検査や電解質補正等の適切な処置を行うこと。なお、体液の喪失を補う目的で水のみを摂取すると、電解質異常を起こす可能性があるため注意する（「用法・用量」の項「透明な飲料」の解説欄を参照のこと）。

- (2) 大量の宿便や硬便があると、本剤投与により大腸内で内容物が詰まりやすく腸閉塞、さらには腸管内圧上昇による腸管穿孔や虚血性大腸炎を引き起こす可能性、本剤滞留による高マグネシウム血症を引き起こす可能性があるため、患者の日常の排便状況を確認し、本剤投与前日や投与前において通常程度の排便があったことを確認した後に投与する。本剤投与後に排便があった場合においても、腹痛、嘔吐が継続的に生じている場合には、腸閉塞等の可能性があるため、腹部の診察や画像検査を行う。
- なお、本剤投与前に下剤等により便通を整える、低残渣食により滞留する腸管内容物をなくす等の対応も検討する。
- (3) 本剤においては自宅での服用が通常行われるため、安全に使用できるよう副作用や服用方法において、患者指導箋等を用いて患者等への説明を行う。
- 1) 「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法 (2)」の項を参照のこと。
 - 2) 意識障害等の重大な副作用が現れた場合に対応できないため、一人での服用は避ける必要がある。
 - 3) 本剤の副作用について具体的に説明し、服用中及び服用後（検査後も含む）に症状があらわれた場合には直ちに受診するよう患者に指導する。特に、「腸管穿孔」の初期症状である悪心嘔吐、腹痛等、「アナフィラキシー」の初期症状である顔面蒼白、めまい、発疹、蕁麻疹等、これら重大な副作用につながる初期症状については、患者指導箋等を用いて説明する。
 - 4) 「V. 治療に関する項目 2. 用法及び用量」の項「透明な飲料」の解説欄を参照のこと。
- (4) 本剤の強力な瀉下作用等により、同時に経口投与された他の薬剤の吸収を阻害する可能性がある。そのため、他の薬剤を投与する場合には薬物動態等を考慮して本剤を投与するまでの時間を十分あけるなどの対応を行う。また、薬剤の吸収阻害が臨床上重大な問題となる薬剤を投与中の患者については、院内で十分観察しながら投与する。
- (5) 本剤による腸管洗浄においては、本剤の溶解液に加えて、透明な飲料を大量に飲用するため、嚥下が十分でない患者においては、飲料や嘔吐時の吐瀉物が肺に入り誤嚥性肺炎等を引き起こす可能性がある。一般的に、誤嚥は体力が落ちている高齢者や認知症等の脳や筋肉、神経に障害がある場合に生じやすい。これら患者においては、一口の飲料量を少なめにする、背もたれ等に寄りかからずに飲用する等の工夫を行う。
- (6) 糖尿病用薬（インスリン、経口血糖降下剤等）を投与している患者は検査前日の食事制限（低残渣食の摂取）により低血糖を引き起こす可能性があるため、検査前日の低残渣食摂取時から糖尿病薬の投与の是非（休薬）を検討し、糖尿病用薬の服用は検査当日の食事摂取後より行う。必要に応じて、入院や他剤使用（検査当日 1 回服用タイプ）を検討する。
- なお、糖分を含む透明な飲料の摂取については、患者個々に慎重に検討する。
- (7) 排便、下痢等により腸管内圧が変動し迷走神経反射に伴う血圧低下が引き起こされ、めまい、ふらつき等が生じる可能性がある。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

該当しない

(2) 併用注意とその理由

併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テトラサイクリン系抗生物質／フルオロキノロン系抗菌剤、鉄剤、ジゴキシン、クロルプロマジン、ペニシラミン等	各薬剤の効果が減弱するおそれがある。本剤投与の少なくとも 2 時間前又は投与後 6 時間以降に服用するなど、同時には服用しないこと。	マグネシウムイオンが各薬剤との間で難溶性キレートを形成することにより、もしくは本剤の投与により消化管内の pH が上昇することにより、各薬剤の吸収が阻害される。
利尿剤、副腎皮質ステロイド剤、強心配糖体を有する薬剤、リチウム	低カリウム血症を引き起こすおそれがある。	カリウムの排出が増加することによる。
NSAID（非ステロイド性消炎鎮痛剤）又は SIADH（抗利尿ホルモン不適合分泌症候群）を誘発することが知られている薬剤（三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、抗精神病薬、及びカルバマゼピン等）	水分貯留や電解質異常を起こすおそれがあるため注意すること。	水分貯留及び/又は電解質バランス異常のリスクを増加させる。
酸性薬物	酸性薬物の効果が減弱するおそれがある。	本剤が尿 pH を上昇させることにより、排泄を促進する。
塩基性薬物	塩基性薬物の効果が増強するおそれがある。	本剤が尿 pH を上昇させることにより、排泄を阻害する。

[解説]

・テトラサイクリン系抗生物質／フルオロキノロン系抗菌剤等

マグネシウムと難溶性のキレートを形成し⁴³⁾、これら薬剤の吸収が阻害されることで効果が減弱する可能性があるため、併用注意としている。本剤投与の少なくとも 2 時間前又は投与後 6 時間以降に服用するなど、同時には服用しない。

・鉄剤、ジゴキシン、クロルプロマジン⁴⁴⁾、ペニシラミン⁴⁵⁾等

マグネシウムにより消化管内の pH が上昇し難溶性となり、また、マグネシウムに吸着すること等により⁴⁶⁾、これら薬剤の吸収が阻害されることで効果が減弱する可能性があるため、併用注意としている。本剤投与の少なくとも 2 時間前又は投与後 6 時間以降に服用するなど、同時には服用しない。

・利尿剤、副腎皮質ステロイド剤、強心配糖体を有する薬剤、リチウム

これら薬剤にはカリウム排泄増加作用があり⁴³⁾、本剤による電解質異常（低カリウム血症）との相加作用により、低カリウム血症を引き起こす可能性があるため、併用注意としている。

・NSAID（非ステロイド性消炎鎮痛剤）

NSAID の腎におけるプロスタグランジン生合成抑制作用によって、水やナトリウムの排泄が減少する。本剤による電解質異常（低ナトリウム血症）との相加作用により、水分貯留や電解質異常を引き起こす可能性があるため、併用注意としている。

- ・SIADH（抗利尿ホルモン不適合分泌症候群）を誘発することが知られている薬剤（三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、抗精神病薬、及びカルバマゼピン等）

下垂体後葉からのバソプレシンの分泌を刺激する薬剤、腎に対して抗利尿作用を有したりバソプレシンの作用を増強させる薬剤においては、バソプレシン分泌等によって水やナトリウムの排泄が減少する⁴⁷⁾。本剤による電解質異常（低ナトリウム血症）との相加作用により、水分貯留や電解質異常を引き起こす可能性があるため、併用注意としている。

- ・酸性薬物

既存のクエン酸マグネシウム製剤と合わせた。

本剤が尿 pH を上昇させることで、サリチル酸等の酸性薬物の排泄を促進し、これら薬剤の効果を減弱する可能性がある。

- ・塩基性薬物

既存のクエン酸マグネシウム製剤と合わせた。

本剤が尿 pH を上昇させることで、メタンフェタミン等の塩基性薬物の排泄を阻害し、これら薬剤の効果を増強する可能性がある。

8. 副作用

(1) 副作用の概要

国内の臨床試験において 424 例中 39 例（発現率 9.2%）、58 件の副作用（臨床検査値異常を含む）が報告された。その主なものは血中マグネシウム増加 8 件（1.9%）、悪心 6 件（1.4%）、直腸炎 5 件（1.2%）であった。（承認時）

(2) 重大な副作用と初期症状

重大な副作用

1) アナフィラキシー（頻度不明*）

アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、顔面蒼白、血圧低下、嘔吐、嘔気持続、気分不良、眩暈、冷感、蕁麻疹、呼吸困難、顔面浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

2) 腸管穿孔、腸閉塞、鼠径ヘルニア嵌頓（いずれも頻度不明*）

腸管穿孔、腸閉塞、鼠径ヘルニア嵌頓を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、腹部の診察や画像診断（単純 X 線、超音波、CT 等）を行い、適切な処置を行うこと。

3) 虚血性大腸炎（頻度不明*）

虚血性大腸炎を起こすことがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行うこと。

4) 高マグネシウム血症（頻度不明*）

高マグネシウム血症を起こすことがあり、呼吸抑制、意識障害、不整脈があらわれ、心停止に至る場合もあるので、観察を十分に行い、嘔気、嘔吐、筋力低下、傾眠、血圧低下、徐脈、皮膚潮紅等の症状が認められた場合には、電解質の測定を行うとともに、適切な処置を行うこと。

5) 低ナトリウム血症、低カリウム血症（いずれも頻度不明*）

低ナトリウム血症、低カリウム血症を起こすことがあり、意識障害、痙攣等があらわれることがあるので、この様な症状があらわれた場合には、電解質補正等の適切な処置を行うこと。

*：海外で認められている副作用のため頻度不明

【解説】

- 1) アナフィラキシーが生じたとの海外報告があるため、観察を十分に行い、顔面蒼白、血圧低下、嘔吐、嘔気持続、気分不良、眩暈、冷感、蕁麻疹、呼吸困難、顔面浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行う。

＜発現例＞

・英国症例：36歳女性

主な事象	アナフィラキシー		
使用理由	大腸検査の前処置	現病	胃腸運動性障害
本剤の投与量、発現時期は不明。アナフィラキシーが生じたため、アドレナリンとクロルフェニラミンを静注、ヒドロコルチゾン筋注し、4時間後回復した。喘息、湿疹、アトピーの既往はなく、ジクロフェナクによるアナフィラキシー既往あり。			

- 2) 腸管穿孔、腸閉塞、鼠径ヘルニア嵌頓（腹膜や腸の一部が鼠径部の筋膜の間から皮膚の下に脱出し元に戻らない状態）が生じたとの海外報告があるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、腹部の診察や画像診断を行い、適切な処置を行う。
腸管穿孔の発現症例については、「1. 警告内容とその理由」の項を参照のこと。

- 3) 虚血性大腸炎が生じたとの海外報告があるため、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、適切な処置を行う。

＜発現例＞

・カナダ症例：58歳女性

主な事象	虚血性大腸炎		
使用理由	大腸内視鏡検査の前処置	現病	大腸癌
本剤2包投与数時間後、激痛が発現し、2～3日入院した。			

- 4) 高マグネシウム血症〔一般的に、3.0mg/dL（2.5mEq/L）以上〕を起こすことがあり、呼吸抑制、意識障害、不整脈があらわれ、心停止に至る場合もあるので、観察を十分に行い、嘔気、嘔吐、筋力低下、傾眠、血圧低下、徐脈、皮膚潮紅等の症状が認められた場合には、電解質の測定を行うとともに、適切な処置を行う。血中マグネシウム濃度の上昇により、交感神経においてノルアドレナリン放出抑制、カルシウムカリウムチャネル阻害等が生じ、心機能が抑制すると示唆されている⁴⁸⁾。

血中マグネシウム濃度の推移については、「5. 慎重投与内容とその理由（2）」の項を参照のこと。

高マグネシウム血症の臨床症状^{48),49)}

血清マグネシウム濃度	主な症状
4.0mg/dL以下	通常臨床兆候を示すことはない
5～8mg/dL	低血圧、悪心嘔吐、顔面潮紅、排尿障害、イレウス
9～12mg/dL程度	深部腱反射消失、大腿四頭筋の弛緩性麻痺、意識はしっかりしているが、筋力低下により会話や嚥下困難、無気力、散瞳、血管拡張に伴う低血圧、徐脈性不整脈、心電図変化
15mg/dL以上	呼吸抑制、四肢麻痺、完全房室ブロック
20mg/dL以上	心停止

<発現例>

・国内症例：85歳女性⁴⁸⁾

主な事象	高マグネシウム血症後の心肺停止		
使用理由	大腸内視鏡検査の前処置 (クエン酸マグネシウム製剤投与)	現病／合併症	便秘症／高血圧
酸化マグネシウム1,320mg/日を常用。検査当日9時にクエン酸マグネシウム68g投与後、排便なく、12時に気分不快・血圧低下が出現した。15時に意識レベルが低下し心肺停止。血中マグネシウム濃度15.3mg/dLであり、高マグネシウム血症に対しグルコン酸カルシウム1,700mg投与、血液透析により回復した。			

- 5) 低ナトリウム血症、低カリウム血症により意識障害、痙攣等が生じたとの海外報告^{50),51)}があるので、このような症状があらわれた場合には、電解質補正等の適切な処置を行う。

<発現例>

・海外症例：80歳女性⁵⁰⁾

主な事象	低ナトリウム血症、錯乱状態、全身性痙攣		
使用理由	大腸内視鏡検査の前処置	現病／合併症	直腸出血
本剤1包投与後3時間以内に錯乱状態を認め、6時間以内にグラスゴー昏睡尺度(GCS)は6/15となり、全身性痙攣を発現した。血中ナトリウム値110mEq/Lであった。生理食塩水を緩徐に輸注し、72時間以内に神経障害なく覚醒・見当識となり、ナトリウム値は正常化した。			

・海外症例：64歳女性⁵¹⁾

主な事象	低ナトリウム血症、低カリウム血症、大発作痙攣		
使用理由	直腸癌治療の前処置	現病／合併症	直腸癌／高血圧
本剤2包投与後、大発作痙攣を発現した。血中ナトリウム値111mmol/L、血中カリウム値2.6mmol/Lであった。その後、痙攣は発現していない。			

(3) その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止等の適切な処置を行うこと。

器官別大分類	1%以上 5%未満	1%未満	頻度不明*
免疫系障害			過敏症
代謝および栄養障害	血中マグネシウム増加	血中ビリルビン増加、血中リン減少、血中カリウム増加	
神経系障害		頭痛	てんかん、大発作痙攣、痙攣、錯乱状態
心臓障害		右脚ブロック	
胃腸障害	悪心、直腸炎	腹痛、便失禁、大腸炎	嘔吐、肛門周囲痛、アフタ性回腸潰瘍、下痢
肝臓障害		AST (GOT) 上昇、ALT (GPT) 上昇、肝機能検査異常	
腎臓障害		尿中血陽性、血中尿素減少、尿中蛋白陽性	
血液障害		APTT 延長、リンパ球数減少、好中球数増加、血小板数増加、白血球数減少、白血球数増加	
皮膚障害			発疹（紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、蕁麻疹、紫斑を含む）
その他		異常感、悪寒	

*：海外で認められている副作用のため頻度不明

【解説】

・血中マグネシウム増加

大腸内視鏡検査日に血中マグネシウム濃度が基準域上限（1.05mmol/L）を超えた割合は約 10%であったが、上昇は一過性であり腎機能低下症例に関わらず検査終了後 24～48 時間以内にベースライン値に戻ったとの海外報告³⁹⁾がある。観察を十分に行い、嘔気、嘔吐、筋力低下、傾眠、血圧低下、徐脈、皮膚潮紅等の症状が認められた場合には、電解質の測定を行うとともに、適切な処置を行う。

血中マグネシウム濃度の推移については、「5. 慎重投与内容とその理由（2）」の項を参照のこと。

・頭痛

頭痛の機序は不明である。頭痛の一因として脱水状態をあげている報告⁵²⁾があるが、関係ないとしている報告⁶⁾もある。

・大発作痙攣、痙攣、錯乱状態

「8. 副作用（2）5」の項を参照のこと。

・腹痛

本剤による腸管内容物の増大や腸管蠕動運動の亢進、腸管内圧の上昇が一因と考えられるが、大量のマグネシウムによる腸管刺激の可能性⁶⁾もある。

・発疹

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む） 1. 」の項を参照のこと。

・異常感

本剤投与日に気分不良で、嘔気、便失禁を併発した症例であり、翌日に回復した。

(4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

国内第Ⅲ相試験（000176：J-CLEAR）での副作用発現頻度一覧表（安全性解析対象集団）（承認時）

	本剤分割 投与群	本剤前日 投与群	本剤投与群の 合計
調査症例数	213 例	211 例	424 例
副作用発現例数（%）	19 (8.9)	20 (9.5)	39 (9.2)
副作用発現件数	29 件	29 件	58 件

	副作用発現例数（%）		
	本剤分割 投与群	本剤前日 投与群	本剤投与群の 合計
心臓障害	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
右脚ブロック	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
胃腸障害	8 (3.8)	5 (2.4)	13 (3.1)
悪心	3 (1.4)	2 (0.9)	5 (1.2)
直腸炎	3 (1.4)	2 (0.9)	5 (1.2)
大腸炎	2 (0.9)	1 (0.5)	3 (0.7)
腹痛	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
便失禁	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
異常感	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
悪寒	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
臨床検査	12 (5.6)	15 (7.1)	27 (6.4)
血中マグネシウム増加	2 (0.9)	6 (2.8)	8 (1.9)
血中ビリルビン増加	0 (0.0)	4 (1.9)	4 (0.9)
血中リン減少	3 (1.4)	0 (0.0)	3 (0.7)
尿中血陽性	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (0.7)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	2 (0.9)	2 (0.5)
血中カリウム増加	1 (0.5)	2 (0.9)	3 (0.7)
血中尿素減少	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
活性化部分トロンボプラスチン時間延長	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
肝機能検査異常	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
リンパ球数減少	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
好中球数増加	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
血小板数増加	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
尿中蛋白陽性	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.2)
白血球数減少	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
白血球数増加	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (0.2)
神経系障害	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)
頭痛	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (0.5)

MedDRA/J version 17.0

(5) 基礎疾患、合併症、重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

該当資料なし

(6) 薬物アレルギーに対する注意及び試験法

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

重要な基本的注意

- (3) 自宅で本剤を服用させる場合には、患者及びその家族に次の点について十分説明・指導すること。
- 3) 悪心・嘔吐、腹痛等の消化器症状やアナフィラキシー、過敏症、発疹等のアレルギー症状等の本剤の副作用について事前に説明し、このような症状があらわれた場合には、服用を中止し、直ちに受診すること。また、服用後についても同様の症状があらわれた場合には直ちに受診すること。

重大な副作用

- 1) アナフィラキシー（頻度不明*）

アナフィラキシーを起こすことがあるので、観察を十分に行い、顔面蒼白、血圧低下、嘔吐、嘔気持続、気分不良、眩暈、冷感、蕁麻疹、呼吸困難、顔面浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

*：海外で認められている副作用のため頻度不明

その他の副作用

下記のような副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には中止等の適切な処置を行うこと。

免疫系障害 過敏症

皮膚障害 発疹（紅斑性皮疹、斑状丘疹状皮疹、蕁麻疹、紫斑を含む）

「2. 禁忌内容とその理由（原則禁忌を含む）」、「6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法」、「8. 副作用（3）」の項を参照のこと。

9. 高齢者への投与

- (1) 一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多いため、電解質異常が起こりやすいので慎重に投与すること。低ナトリウム血症又は低カリウム血症等の兆候又は症状が認められた場合は適切な処置を行うこと。
- (2) 高齢者において腸管穿孔、腸閉塞を起こした場合は、より重篤な転帰をたどることがある。投与中は観察を十分に行い、腹痛等の異常が認められた場合には、投与を中止し、腹部の診察や画像検査（単純 X 線、超音波、CT 等）を行い、適切な処置を行うこと。

【解説】

若年者に比べ高齢者において、本剤投与により電解質異常（カリウム低下）が認められたとの海外報告⁵³⁾があり、高齢者においてはより注意が必要である。

10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠の可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

[解説]

国内において妊婦に対する使用経験がないことから設定した。なお、ピコスルファートの活性代謝物であるビス-(p-ヒドロキシフェニル)-ピリジル-2-メタン (BHPM) の母乳を介した乳児への曝露はないとの海外報告⁵⁴⁾がある。

11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立されていない(使用経験がない)。

[解説]

国内において小児等に対する使用経験がないことから設定した。イスラエル小児栄養消化器学会 (ISPGAN) のガイドライン¹⁾では、「本剤は服薬量が少なく味が良い。ただし、リスクは低いながらも脱水と電解質異常が認められている。」と記載されており、脱水や電解質異常等の副作用発現に注意する。

12. 臨床検査結果に及ぼす影響

該当しない

13. 過量投与

過量投与により激しい下痢、重篤な電解質異常が発現するおそれがある。過量に服用した場合は、十分に観察を行い、対症療法等適切な処置を行うこと。

[解説]

過量投与の際には、電解質の測定等を行い電解質補正等の適切な処置を行う。

14. 適用上の注意

(1) 調製方法

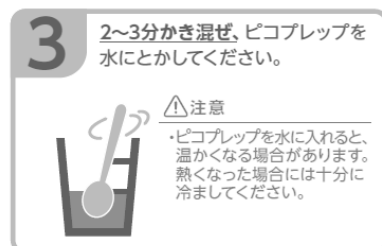
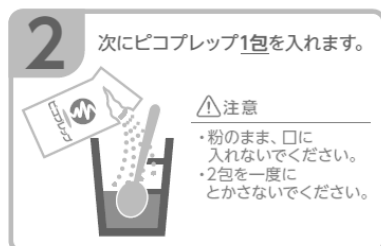
1包を約 150mL の水に入れ、2～3 分間かき混ぜて溶解した後、使用すること。ただし、溶解時に発熱するため、冷水に溶解することが望ましい。溶解液が熱くなった場合には、十分に冷ましてから服用すること。

(2) 調製時

本剤の溶解液に他成分を添加しないこと。

(3) 開封後は速やかに使用すること。また、未使用の粉末や溶解液は廃棄すること。

[解説]



本剤は、刺激性緩下剤であるピコスルファートナトリウム水和物と、浸透圧性緩下剤であるクエン酸マグネシウムとの組み合わせにより、強力な瀉下作用を発揮すると同時に、サッカリンナトリウム水和物(甘味剤)とオレンジフレーバー(矯味剤)により受容性を向上させた、用時溶解して経口服用する散剤である。

本剤の有効成分である酸化マグネシウムと無水クエン酸は、水に溶解した際に発熱しながら反応し、活性成分であるクエン酸マグネシウムを生成する。発泡剤として炭酸水素カリウムを加えているため、水への溶解後、細かい気泡が発生する。

[本剤の溶解方法]

- ① 専用コップの 150mL の目盛まで水を入れる。
本剤を水に溶解する際に発熱するため、お湯に溶解したり、本剤を専用コップに入れてから水を加えたりしないこと。また、水の代わりに他の飲み物で溶かしたり、他の成分を添加したりしないこと。
- ② 水を入れた後に、本剤 1 包を入れる。
- ③ 2～3 分かき混ぜる。酸化マグネシウムは難溶性であるため 2～3 分間かき混ぜ溶解させる必要がある。溶解液が温かく（熱く）なる場合があるため、その際は十分に冷ましてから服用する。
- ④ 溶解後は速やかに服用し、作り置きはしないこと。

15. その他の注意

該当しない

16. その他

該当しない

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

(1) 薬効薬理試験（「VI. 薬効薬理に関する項目」参照）

(2) 副次的薬理試験

該当資料なし

(3) 安全性薬理試験

本剤の活性成分である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既承認の腸管洗浄剤であることから、新たな安全性薬理試験は実施せず公知の情報に基づき評価した。

＜参考＞

- ・本剤の循環器系に対する影響（イヌ）：
イヌを用いた本剤の 28 日間反復経口投与毒性試験 (n=6) において、最大用量である 1000mg/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⁵⁵⁾。
- ・ピコスルファートナトリウム水和物の中枢神経系に対する影響（マウス）：
マウスにピコスルファートナトリウム水和物 40mg/kg 及び 80mg/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¹⁵⁾。
- ・ピコスルファートナトリウム水和物の循環器系に対する影響（ラット）：
麻酔ラットにピコスルファートナトリウム水和物を単回静脈内投与し、心機能パラメータを検討した結果、最大用量である 160mg/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¹⁵⁾。
- ・ピコスルファートナトリウム水和物の腸筋層間神経叢及び粘膜下神経叢に対する影響（ラット）：
ラットにピコスルファートナトリウム水和物 10mg/kg を単回経口投与（n=15）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⁵⁶⁾。
- ・ピコスルファートナトリウム水和物の利尿作用及び血糖に対する影響（ラット）：
水負荷ラットにピコスルファートナトリウム水和物 50mg/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¹⁵⁾。
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 50mg/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¹⁵⁾。
- ・ピコスルファートナトリウム水和物の抗菌及び抗真菌活性（*in vitro*）：
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¹⁵⁾。

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

2. 毒性試験

(1) 単回投与毒性試験

・ピコスルファートナトリウム水和物の LD₅₀ 値

動物種	投与経路	LD ₅₀ 値
ラット ⁵⁷⁾	経口投与	11300mg/kg
	腹腔内投与	3510mg/kg
	皮下投与	6980mg/kg
マウス ⁵⁸⁾	経口投与	14500mg/kg

・ラットにおいて、ピコスルファートナトリウム水和物 5000mg/kg の単回経口投与、3000mg/kg の単回皮下投与及び 700mg/kg の単回静脈投与では、死亡は認められなかった¹⁵⁾。

(2) 反復投与毒性試験

1) 本剤の反復投与毒性試験

動物種（系統）	投与経路	投与期間 [動物数]	投与量*	無毒性量*
ラット (Sprague Dawley)	経口投与	28 日間 [10匹/性/群] (回復期間: 14 日間) [5匹/性/群]	230、750、2000 mg/kg/回×2 回/日	>4000mg/kg/日
イヌ（ビーグル）	経口投与	28 日間 [3匹/性/群] (回復期間: 14 日間) [2匹/性/群]	230、500、1000 mg/kg/回×2 回/日	>2000mg/kg/日

*配合内用剤としての投与量を示す

反復投与毒性試験結果の詳細を以下に示す。

ラットにおける本剤の 28 日間反復強制経口投与毒性試験（回復期間 14 日間）⁵⁹⁾

いずれの投与群にも死亡は認められなかった。

本剤 750mg/kg/回×2 回/日以上以上の投与群において、反復投与期間中に軟便、下痢、被毛汚染が認められ、これらの胃腸障害は投与中止により回復した。さらに、2000mg/kg/回×2 回/日群の雌において、複数の動物で脱毛が認められた。また、750mg/kg/回×2 回/日群の雌及び 2000mg/kg/回×2 回/日群の雌雄において、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、これらの所見は投与中止により回復した。

投与期間終了時（Day 29）に認められた所見は、750mg/kg/回×2 回/日以上以上の投与群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り、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。

イヌにおける本剤の 28 日間反復強制経口投与毒性試験（回復期間 14 日間）⁵⁵⁾

いずれの投与群にも死亡は認められなかった。

本剤 230mg/kg/回×2 回/日以上以上の投与群において、投与期間中に用量依存的に軟便や下痢が認められ、これらの胃腸障害は投与中止により回復した。心電図、剖検及び病理組織学的評価において、投与に関連した所見は認められなかった。

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^{60),61),62)}

動物種（系統）	投与経路	投与期間 [動物数]	ピコスルファート ナトリウム水和物 投与量	無毒性量
ラット (Sprague Dawley)	経口 投与	14 日間 [10 匹/性/群]	30、300、1000 mg/kg/回×2 回/日	1000mg/kg/回 ×2 回/日 (臨床用量の約 7000 倍)
ラット (Sprague Dawley)	経口 投与	Phase A : 1 日 Phase B : 5 日間 Phase C : 14 日間 [10 匹/性/群/Phase] (回復期間: 14 日間) [5 匹/性/群/Phase]	1.5、15、30、300 mg/kg/回×2 回/日	300mg/kg/回 ×2 回/日 (臨床用量の約 2100 倍)
イヌ（ビーグル）	経口 投与	14 日間 [3 匹/性/群]	15、150、600mg/kg /回×2 回/日	600mg/kg/回 ×2 回/日 (臨床用量の約 4300 倍)

(3) 生殖発生毒性試験

①ラットにおける本剤の受胎能及び一般生殖毒性試験⁶³⁾

Sprague Dawley 系雌雄ラット各群各 25 匹に、本剤を 230、750 及び 2000mg/kg/回×2 回/日の用量で、雄には、交配の 28 日前から安楽死の前日まで、雌には、交配の 15 日前から妊娠 7 日目まで強制経口投与した。

その結果、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 2000mg/kg/回×2 回/日と考えられた。また、全ての本剤投与群において薬理学的影響が認められたため、無作用量は決定できなかった。交尾及び受胎能に対する影響は、最大用量の 2000mg/kg/回×2 回/日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 2000mg/kg/回×2 回/日であると判断した。

②ラットにおける本剤の胚・胎児発生毒性試験⁶⁴⁾

Sprague Dawley 系妊娠雌性ラット各群 25 匹に、本剤を、230、750 及び 2000mg/kg/回×2 回/日の用量で、妊娠 7～17 日目（推定）に強制経口投与した。

その結果、750mg/kg/回×2 回/日以上投与群において、母動物に対する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る所見が認められた。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。

以上より、母動物の無作用量は 230mg/kg/回×2 回/日、無毒性量は 2000mg/kg/回×2 回/日であり、また、最大用量の 2000mg/kg/回×2 回/日でも胚・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 2000mg/kg/回×2 回/日であると判断した。

③ウサギにおける本剤の胚・胎児発生毒性試験⁶⁵⁾

New Zealand White 妊娠雌性ウサギ各群 20 匹に、本剤を 230、460 及び 900mg/kg/回×2 回/日の用量で、妊娠 7～19 日目（推定）に強制経口投与した。

その結果、母動物に対する毒性は全ての本剤投与群において認められた。特徴的な事象として摂餌量の顕著な減少、糞便量の減少、体重減少、脱水、流産及び死亡が認められ、発生率と程度は投与量に依存していた。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⁶⁶⁾。

母動物に対する顕著な毒性が見られた 900mg/kg/回×2 回/日投与群において、胚・胎児毒性が認められた。試験終了時点の状態に関わらず、全ての妊娠ウサギにおいて、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匹の母動物から得られた4匹の胎児において、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⁶⁷⁾。

以上より、全ての本剤投与群で母体毒性が認められたため、母動物に対する無毒性量は求められなかった。本剤の発生に対する無作用量は 460mg/kg/回×2回/日であると判断した。本剤の投与に直接的に関連した外表、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ラットにおける本剤の発生並びに周産期及び出生後生殖毒性試験⁶⁸⁾

Sprague Dawley 系雌性ラット各群 25 匹に、本剤を 230、750 及び 2000mg/kg/回×2回/日の用量で、妊娠 6 日目から授乳 20 日目まで強制経口投与した。

その結果、F0 世代母動物及びその同腹児に対する無毒性量は、750mg/kg/回×2回/日であると判断された。一方、F1 世代の発生に対する無毒性量は 2000mg/kg/回×2回/日であった。2000mg/kg/回×2回/日群で見られた母体及びの同腹児に見られた毒性所見は出生児の死亡であり、その数は、対照群と比較して、用量依存的に増加した。平均出生児体重に関しては、対照群と比較して最大 15%の減少が認められた。

(4) その他の特殊毒性

1) 遺伝毒性試験⁶⁹⁾

ピコスルファートナトリウム水和物の細菌を用いた復帰突然変異試験 (*in vitro*)、マウスリンフォーマ試験 (*in vitro*) 及びマウス小核試験 (*in vivo*) を実施した結果、変異原性及び染色体異常誘発能を示さなかった。

2) 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遺伝毒性試験においても変異原性及び染色体異常誘発能を示さなかったことから、がん原性に関する試験は実施しなかった。

3) 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（雌雄各 n=10/群）を用いたピコスルファート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⁶¹⁾。それら病理組織学的変化は、15～300mg/kg/回×2回/日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 600mg/kg/日であると判断された。
- ・ラット（雌雄各 n=10/群）⁵⁹⁾及びイヌ（雌雄各 n=3/群）⁵⁵⁾を用いた本剤の 28 日間反復経口投与毒性試験では、それぞれ最大用量の 4000 及び 2000mg/kg/日の用量でも、腸の病理組織学的変化は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：規制区分なし

2. 有効期間又は使用期限

使用期限：外箱に表示（3年）（安定性試験結果に基づく）

3. 貯法・保存条件

室温（1～30℃）

4. 薬剤取扱い上の注意点

（1）薬局での取り扱い上の留意点について

該当しない

（2）薬剤交付時の取扱いについて（患者等に留意すべき必須事項等）

「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(2)」、
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法(3)」、
「Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目 14. 適用上の注意」の項を参照のこと。

患者向医薬品ガイド：有、くすりのしおり：有

患者向け資料：

- ・ピコプレップ配合内用剤を服用される方へ〔検査前日＋検査当日の服用〕（A5小冊子）
- ・ピコプレップ配合内用剤を服用される方へ〔検査前日のみの服用〕（A5小冊子）
- ・ピコプレップ配合内用剤服用説明書（A4両面）

<http://www.picoprep.jp/>

「XIII. 備考 2. 患者向け資料」を参照すること

（3）調剤時の留意点について

該当しない

5. 承認条件等

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

6. 包装

16.1g×20包

同梱品：専用コップ（20個）、服用説明書（A4両面、10枚）、携帯袋（10袋）

7. 容器の材質

個装袋：アルミラミネートフィルム（アルミニウム、紙、ポリエチレン等）

専用コップ：ポリプロピレン

携帯袋：紙

8. 同一成分・同効薬

同一成分薬：該当しない

＜参考＞

ピコスルファートナトリウム水和物：ラキソベロン内用液 0.75%・錠 2.5mg

クエン酸マグネシウム：マグコロール P、マグコロール

同 効 薬：ポリエチレングリコールと各種電解質を含有する腸管洗浄剤

硫酸マグネシウム水和物等の塩類下剤

ビサコジル等の大腸刺激性下剤

9. 国際誕生年月日

1980 年 12 月 22 日（英国）

10. 製造販売承認年月日及び承認番号

販売名	製造販売承認年月日	承認番号
ピコプレップ®配合内用剤	2016 年 7 月 4 日	22800AMX00428000

11. 薬価基準収載年月日

2016 年 8 月 31 日

12. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

該当しない

14. 再審査期間

6 年間（2016 年 7 月 4 日～2022 年 7 月 3 日）

15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

該当しない [本剤は大腸内視鏡検査（手術）の前処置として 2 回服用する]

16. 各種コード

販売名	HOT（9 桁）番号	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	レセプト電算コード
ピコプレップ®配合内用剤	125083101	7990103A1029	622508301

17. 保険給付上の注意

平成 24 年 3 月 5 日 保医発第 0305 第 1 号により、「検査・画像診断のために使用した薬剤の費用は別に算定できるが、処方料、調剤料、処方箋料、調剤技術基本料、注射料は別に算定できない」とされている

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Turner D, et al.: Endoscopy. 2010; 42(12), 1063-1070 [FP04050]
- 2) Flemming JA, et al.: Gastrointest Endosc. 2012; 75(3), 537-544 [FP04456]
- 3) Vanner S, et al.: Can J Gastroenterol. 2011; 25(12), 663-666 [FP04458]
- 4) Manes G, et al.: Endoscopy. 2014; 46(8), 662-669 [FP04421]
- 5) 岩永光一：久留米医学会雑誌. 1986; 49(5), 333-339 [FP03837]
- 6) Lawrance JA, et al.: Clin radiology. 1994; 49(1), 35-37 [FP03890]
- 7) Lewis M, et al.: BMJ. 1997; 314(7073), 74 [FP03886]
- 8) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（J-CLEAR）
- 9) 社内資料：高齢者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験（C-01 試験）
- 10) 社内資料：米国第Ⅲ相臨床試験 2 試験による腎機能を検討するための併合解析 [000110]
- 11) Forth W, et al.: Naunyn-Schmiederberg's Arch Pharmacol. 1972; 274, 46-53 [FP03867]
- 12) Hillestad B, et al.: Acta pharmacol. toxicol. 1982; 51, 388-394 [FP03865]
- 13) Jauch R, et al.: Arzneim. Forsch. -Drug Res. 1975; 25, 1796-1800 [FP03861]
- 14) Herxheimer A, et al.: Drug Ther Bull. 1976; 14, 104 [FP03866]
- 15) Pala G, et al.: Arch int Pharmacodyn. 1966; 164, 356-369 [FP03868]
- 16) Pankaj J. P. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. McGRAW-HILL; Chapter 37; pp992 [FP04239]
- 17) Gálvez J, et al.: J Pharm Pharmacol. 1993; 45, 157-159 [FP03869]
- 18) 社内資料：米国第Ⅰ相臨床試験（000017 試験）
- 19) 編集／財団法人日本薬剤師研修センター：JPDI じほう 2001：pp1945-1947 [FP04237]
- 20) 大野丞二：最新医学. 1971; 26(2), 265-273 [FP04493]
- 21) 第 16 改正 日本薬局方解説書. 廣川書店 2011; ppC-3603-C-3607 [FP04496]
- 22) de Baaij JH, et al.: Physiological reviews 2015; 95(1), 1-46 [FP03527]
- 23) Sund RB, et al.: Acta Pharmacol Toxicol. 1981; 48: 73-80 [FP03862]
- 24) Perego R, et al.: Arzneim Forsch-Drug Res. 1969; 19(11), 1889-1890 [FP03863]
- 25) Weist FR, et al. et al.: Med. Mschr. 1972; 26(11), 534-535 [FP03996]
- 26) Jauch R, et al.: Arzneim. Forsch. 1977; 27(5), 1045-1050 [FP04240]
- 27) 大沼規男ほか：医薬品研究. 1977; 8(4), 485 [FP04197]
- 28) 社内資料：Inhibition of Cytochrome P450 in Human Liver Microsomes [115030 試験]
- 29) 社内資料：Induction of Cytochrome P450 in Cultured Human Hepatocytes [113031 試験]
- 30) 大沼規男ほか：医薬品研究. 1977; 8(4), 474 [FP04196]
- 31) Alhosaini M, et al.: Am J Kidney Dis. 2015; 66(3), 523-531 [FP03989]
- 32) NCEPOD ホームページ <http://www.ncepod.org.uk/2000report3/TaNSurg.pdf> [FP04486]
- 33) McBride K, et al.: Clin radiology. 1992; 45(4), 290 [FP03888]
- 34) 井上和加子：皮膚科の臨床. 2012; 54(13), 1918-1919 [FP03800]
- 35) 小島博子：ケアに活かす消化器系検査・処置マニュアル.Gakken. 2015; pp43-48 [FP04160]
- 36) 舟山裕士：臨床消化器内科. 2013; 28(5), 547-551 [FP03827]
- 37) 武部弘太郎：救急医学. 2015; 39(3), 283-288 [FP03822]
- 38) Woodard JA, et al.: Am J Emerg Med. 1990; 8(4), 297-300 [FP04457]
- 39) Bertiger G, et al.: Clin experi gastroenterol. 2015; 8, 215-224 [FP04041]
- 40) Johne J, et al.: Ann Emerg Med. 1986; 15(10), 1214-1218 [FP04459]
- 41) Phipps RF, et al.: BMJ. 1987; 295(6605), 1027 [FP04067]
- 42) 内田俊也：ナース専科. 2014; 34(8), 39-58 [FP03831]

- 43) 堀美智子：臨床病理レビュー. 2006; (135), 76-83 [FP03821]
- 44) Fann WE, et al.: J Clin Pharmacol. 1973; 13(10), 388-390 [FP04468]
- 45) Joyce DA.: Baillieres Clin Rheumatol. 1990; 4(3), 553-574 [FP04469]
- 46) 横張英子：岡山医学会雑誌. 2008; 120(2), 223-226 [FP03815]
- 47) 山路徹：最新内科学大系内分泌疾患 1 間脳・下垂体疾患 12 中山書店. 1993; pp182-188 [FP00497]
- 48) 山崎裕一郎：日本集中治療医学会雑誌. 2016; 23, 65-66 [FP04232]
- 49) 藤井直彦：Medicina. 2010; 47(6), 1045-1047 [FP03860]
- 50) Dillon CE, et al.: Age ageing. 2009; 38(4), 487 [FP04052]
- 51) Frizelle FA, et al.: Dis colon rectum. 2005; 48(2), 393-396 [FP03895]
- 52) Kutt E, et al.: Clin radiology. 1988; 39(1), 9-10 [FP04065]
- 53) Ryan F, et al.: Nursing standard. 2005; 19(45), 41-45 [FP03896]
- 54) Friedrich C, et al.: Drug Metab Pharmacokinetics. 2011; 26(5), 458-464 [FP03522]
- 55) 社内資料：イヌ 28 日間反復投与毒性試験 [00053 試験]
- 56) Tzavella K, et al.: Eur J Gastroenterol Hepatol. 1995; 7, 13-20 [FP03873]
- 57) 蒔田徳太郎ほか：奈良医学雑誌. 1977; 28(2), 258-274 [FP04470]
- 58) Kast A, et al.: 医薬品研究. 1977; 8(3), 341-365 [FP04495]
- 59) 社内資料：ラット 28 日間反復投与毒性試験 [00052 試験]
- 60) 社内資料：ピコスルファートにおけるラット 14 日間反復投与毒性試験 [00037 試験]
- 61) 社内資料：ピコスルファートにおけるラット 1、5 及び 14 日間投与毒性試験 [00042 試験]
- 62) 社内資料：ピコスルファートにおけるイヌ 14 日間反復投与毒性試験 [00039 試験]
- 63) 社内資料：ラット受胎能及び一般生殖毒性試験 [00048 試験]
- 64) 社内資料：ラット胚・胎児発生毒性試験 [00045 試験]
- 65) 社内資料：ウサギ胚・胎児発生毒性試験 [00047 試験]
- 66) Clark RL, et al.: Fund Appl Toxicol. 1986; 7, 272-286 [FP03898]
- 67) Cappon GD, et al.: Birth Defects Res (part B). 2005; 74(5), 424-430 [FP03902]
- 68) 社内資料：ラット発生並びに周産期及び出生後生殖毒性試験 [00049 試験]
- 69) 社内資料：遺伝毒性試験 [783137 試験] [783142 試験] [783158 試験]
- 70) Rostom A, et al.: Gastrointest Endosc. 2004; 59(4), 482-486 [FP03913]
- 71) Aronchick CA, et al.: Gastrointest Endosc. 2000; 52(3), 346-352 [FP03988]

2. その他の参考文献

該当資料なし

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

1980 年 12 月 22 日に英国ではじめて承認されて以降、ドイツ、フランス、米国を含む 69 の国と地域で承認されている（2016 年 2 月現在）。

国内における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、海外での承認状況とは異なる。

【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 150mL 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 250mL 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 250mL 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及び 1 回目の服用から約 6 時間後の夜の 2 回経口投与する。

EU では、Mutual Recognition Procedure により承認されているため、イギリス、フランス、及びドイツの添付文書の主要な内容は共通である。

国名	英国
会社名	Ferring Pharmaceuticals Ltd.
販売名	PICOLAX powder for oral solution
剤形・規格	経口液剤用粉末 1 包あたり有効成分として、ピコスルファートナトリウム 10mg、酸化マグネシウム（軽質）3.5g、無水クエン酸 12.0 g を含む
承認日	1980/12/22
効能・効果	成人及び青年、1 歳以上の小児に使用する。 ・ X 線検査及び内視鏡検査の前処置における腸内洗浄 ・ 臨床上必要な手術時の前処置における腸内洗浄
用法・用量	・ 成人（高齢者含む） 本剤 1 包目は前日の朝 8 時前に服用し、2 包目は 6～8 時間後に服用する。 検査・手術の前日：2 包 1 包目の溶解液を朝 8 時前に服用し、その後 250mL の透明な飲料を数時間かけて少なくとも 5 回飲用する。6～8 時間後に 2 包目の溶解液を服用し、250mL の透明な飲料を数時間かけて少なくとも 3 回飲用する。透明な飲料は検査・手術の 2 時間前までに飲用すること。 ・ 小児 計量スプーンが製品に付属している。ナイフの背面などの細くて平らな部分を使って計量スプーン山盛り一杯の表面をなぞり、平らにするとよい。スプーン 1 杯で 1 包の 4 分の 1（4g）になる。 1～2 歳：朝スプーン 1 杯、午後スプーン 1 杯 2～4 歳：朝スプーン 2 杯、午後スプーン 2 杯 4～9 歳：朝 1 包、午後スプーン 2 杯 9 歳以上：成人と同量

国名	米国
会社名	FERRING PHARMACEUTICALS INC.
販売名	PREPOPIK™
剤形・規格	経口液剤用 2包：1包あたり 16.1g の粉末中にピコスルファートナトリウム 10mg、酸化マグネシウム 3.5g、無水クエン酸 12.0 g を含む
承認日	2012/7/16
効能・効果	成人において、結腸内視鏡検査の前処置における結腸洗浄に使用する。
用法・用量	PREPOPIK は粉末であり、使用直前に冷水に溶かして投与すること。投与方法は 2 種類あり、いずれも 2 回に分けて投与する。 <u>分割投与（推奨）</u> 内視鏡検査前日の夜（例：17 時～21 時）に 1 回目を服用し、8 オンス（指定のコップの上の線）の透明な飲料を 5 時間以内に 5 回、就寝前に飲む。翌日、内視鏡検査の約 5 時間前に 2 回目を服用し、検査前に 8 オンスの透明な飲料を 5 時間以内、検査の 2 時間前までに少なくとも 3 回飲む。 <u>前日投与</u> 内視鏡検査前日の午後もしくは夕方（例：16 時～18 時）に 1 回目を服用し、2 回目の服用前までに 8 オンス（指定のコップの上の線）の透明な飲料を 5 時間以内に 5 回服用する。2 回目は約 6 時間後の夜（例：22 時～24 時）に服用し、就寝前に 8 オンスの透明な飲料を 5 時間以内に 3 回飲む。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦に関する海外情報（FDA 分類）

国内における使用上の注意「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米 FDA 分類とは異なる。

妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊婦又は妊娠の可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

	分類
FDA 分類： Pregnancy Category	B（2012 年 7 月）

参考：分類の概要

FDA 分類：Pregnancy Category

B：Reproduction studies with PREPOPIK have been performed in pregnant rats at oral doses up to 2000 mg/kg/day (about 1.2 times the recommended human dose based on the body surface area), and did not reveal any evidence of impaired fertility or harm to the fetus due to PREPOPIK. The reproduction study in rabbits was not adequate, as treatment-related mortalities were observed at all doses. A pre and postnatal development study in rats showed no evidence of any adverse effect on pre and postnatal development at oral doses up to 2000 mg/kg twice daily (about 1.2 times the recommended human dose based on the body surface area). There are, however, no adequate and well-controlled studies in pregnant women. Because animal reproduction studies are not always predictive of human response, PREPOPIK should be used during pregnancy only if clearly needed.

(2) 小児等に関する記載

国内における使用上の注意「小児等への投与」の項の記載は以下の通りであり、米国の添付文書、英国の SPC とは異なる。

小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児等に対する安全性は確立されていない（使用経験がない）。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2012 年 7 月)	Pediatric Use The safety and effectiveness of PREPOPIK in pediatric patients has not been established.
英国の SPC (2015 年 4 月)	<u>Posology</u> <i>Paediatric population:</i> A measuring spoon is provided with the product. It is recommended that a narrow flat edge, for example the back of a knife blade, is drawn across the top of a heaped measuring spoon to obtain a flat surface of the measure. This will give ¼ of a sachet (4 g powder) per spoonful. 1-2 years: 1 spoonful morning, 1 spoonful afternoon 2-4 years: 2 spoonfuls morning, 2 spoonfuls afternoon 4-9 years: 1 sachet morning, 2 spoonfuls afternoon 9 and above: adult dose <u>Method of administration</u> <i>Directions for reconstitution (Paediatric population):</i> Reconstitute the required amount of powder in a cup containing approximately 50 ml water per spoonful. Stir for 2-3 minutes, the solution should now become an off-white, cloudy liquid with a faint odour of orange. Drink the solution. If it has become warm, wait until it cools sufficiently to drink. Discard the remaining contents of the sachet. For directions on reconstitution of the full sachet for children of 4-9 years, refer to the instructions given for adults.

XIII. 備考

その他の関連資料

1. 本剤の臨床試験で用いた腸管洗浄度の評価方法

(1) 腸管洗浄度評価スケール

腸管洗浄度評価スケール（下表）は、国内の既承認の腸管洗浄剤の開発に用いられた評価スケールであり、残便の状況から内視鏡による観察が可能かどうかを大腸部位別（直腸、S状結腸、下行結腸、横行結腸、上行結腸・盲腸）に1～5の段階でスコア化し、スコアが低いほど良好な腸管洗浄効果を示す。

スケール	定義
1	腸管内に残便がほとんど見られず、良好な観察が可能
2	残便が存在するが、観察に支障をきたさない
3	残便の存在が観察に支障をきたす
4	残便が多く観察が不可能
5	判定不能

(2) Ottawa（オタワ）スケール⁷⁰⁾

Ottawa スケールのスコアは、Aronchick スケールと同様、粘膜における可視度及び残便の状況から判断されるが、3ヵ所の大腸部位別〔上行結腸（盲腸及び上行結腸）、中位結腸（横行結腸及び下行結腸）及び直腸・S状結腸〕のスコア（0～4）及び全般的残渣量のスコア（0～2）の合計により計算される。

全般的腸管洗浄度は0（最高）～12（最低）であり、さらに全般的残渣量のスコア0～2が加算される。したがって、Ottawa スケールの最終的なスコアは0（最も優れている）～14（各腸管部位に残便が見られ、残渣が多量）となる。

Ottawaスケール 計算式

$$\begin{array}{l} \text{合計スコア} \\ (0 \sim 14) \end{array} = \left[\begin{array}{l} \text{上行結腸} \\ (0 \sim 4) \end{array} + \begin{array}{l} \text{中位結腸} \\ (0 \sim 4) \end{array} + \begin{array}{l} \text{直腸・S状結腸} \\ (0 \sim 4) \end{array} \right] + \begin{array}{l} \text{全般的残渣量スコア} * 2 \\ (0 \sim 2) \end{array}$$

*1：各部位の腸管洗浄度スコア

スコア		定義
0	Excellent	粘膜細部を鮮明に観察可能である。残渣があったとしても透明である。残便はほとんどない。
1	Good	濁った残渣又は残便があるが、粘膜細部は観察可能である。洗浄及び吸引の必要はない。
2	Fair	粘膜細部の観察に支障をきたす混濁した残渣又は残便があるが、吸引により粘膜細部は観察可能である。洗浄の必要はない。
3	Poor	粘膜細部及び輪郭の観察に支障をきたす残便があるが、吸引と洗浄を行えば、ある程度の観察は可能である。
4	Inadequate	十分な洗浄や吸引を行っても、粘膜細部及び輪郭の観察に支障をきたすほどの固形便が残る。

*2：全般的残渣量のスコア（0：少量、1：中等量、2：多量）

(3) Aronchick スケール⁷¹⁾

Aronchick スケール（下表）は古くからある、最も単純な評価スケールである。粘膜における可視度及び残便の状況から大腸全体を 1～4 の段階でスコア化し、スコアが低いほど良好な腸管洗浄効果を示す（1：Excellent、4：Inadequate）。

スケール	定義	
1	Excellent	90%を超えて粘膜が観察される。大部分は液状便であり、適切な可視化のために、最小限の吸引を必要とする。
2	Good	90%を超えて粘膜が観察される。大部分は液状便であり、適切な可視化のために、かなりの吸引を必要とする。
3	Fair	90%を超えて粘膜が観察される。液状便と半固形便が混ざり合っており、吸引 及び/又は 洗浄できる。
4	Inadequate	90%未満の粘膜が観察される。半固形便と固形便が混ざり合っており、吸引 又は 洗浄できない。

2. 患者向け資料

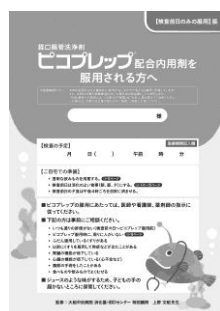
(1) ピコプレップ®配合内用剤服用説明書



(2) ピコプレップ®配合内用剤を服用される方へ

【検査前日＋検査当日の服用】版

【検査前日のみの服用】版



(3) 服用方法/排便チェック説明用下敷き

