

総合製品情報概要

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

【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]

【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 30 mL/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。〕

目次／開発の経緯

1. 開発の経緯	2
2. 製品特性	3
3. 製品情報 (Drug Information)	4
4. 臨床成績	13
5. 副作用一覧	22
6. 薬物動態	23
7. 薬効・薬理	26
8. 一般薬理試験及び毒性試験	28
9. 製剤学的事項	30
10. 取扱い上の注意／包装	30
11. 関連情報	31
12. 主要文献	32
13. 製造販売業者の名称及び所在地	32
14. 参考	33

開発の経緯

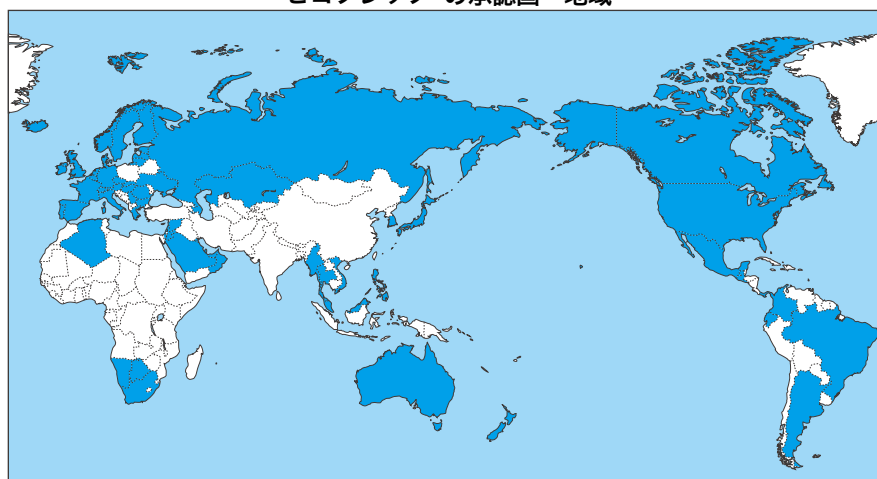
近年、大腸がんや炎症性腸疾患等の大腸疾患が増加している。これに伴い、大腸疾患の診断、検査、及び結腸粘膜の治療の為に大腸内視鏡検査が広く実施されるようになり、その実施件数は増加傾向にある。

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溶液（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。味や服薬量に起因する患者受容性が腸管洗浄や大腸内視鏡検査の受診率に影響する可能性があることから、腸管洗浄効果が高く、かつ患者受容性に優れた腸管洗浄剤が重要とされている。

ピコプレップ® 配合内用剤（以降、ピコプレップ）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。ピコプレップを水に溶解した際、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年に英国で承認されて以降、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）。

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。

ピコプレップ*の承認国・地域



海外承認データ
2016年2月現在

* 海外では、Picoprep 以外に Prepopik、Picolax、Pico-salax 等の販売名で承認されている。この冊子ではピコプレップに統一して記載する。

特徴

(1) 2つの異なる作用機序による腸管洗浄

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す。(p.4～p.5)

(2) 腸管洗浄効果

国内第Ⅲ相臨床試験の有効率は、ピコブレップ分割投与群 97.7%、ピコブレップ前日投与群 92.0%、対照薬^{*1} 当日投与群 95.3%であり、対照薬に対して非劣性が示されました。(p.14)

(3) 患者受容性

- 1) 「非常に飲みやすかった」、「飲みやすかった」と回答した患者は 32.9%、51.6%^{*2} でした。(p.18)
- 2) 次回検査にもピコブレップを希望すると回答した患者は 92.0%^{*2} でした。(p.19)
- 3) 薬液の服薬量が少量^{*3} で、オレンジ風味です。(p.4、p.7)
- 4) 薬剤以外の、摂取する飲料^{*4} の選択(お茶や透明なソフトドリンク、温かいコンソメスープ等の飲用)が可能です。(p.7～p.8)

(4) 2種類の用法が選択可能

患者及び大腸内視鏡検査実施施設の状況に合わせて、服用方法(分割投与と前日投与)^{*5} の選択が可能です。(p.7～p.8)

(5) 英国、米国、フランス、ドイツを含む 69 の国と地域で承認を取得 (2016 年 2 月現在) (p.2)

(6) 安全性

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)が報告されました。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%) でした。(承認時)

なお、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)が報告されています。(p.10～p.11)

*1 ナトリウム・カリウム配合内用剤

*2 分割投与の場合

*3 別途、透明な飲料を 2L 以上飲用する必要がある。

*4 透明な飲料のこと。ただし、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など水以外の飲料となるようにしてください。

*5 分割投与：検査又は手術の前日と当日に分けて 2 回投与する
前日投与：検査又は手術の前日に 2 回投与する
検査が午後の場合は「分割投与」とする

製品情報 (Drug Information)

2016 年 7 月の添付文書に基づく

警告・禁忌

【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]

【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 30 mL/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。]

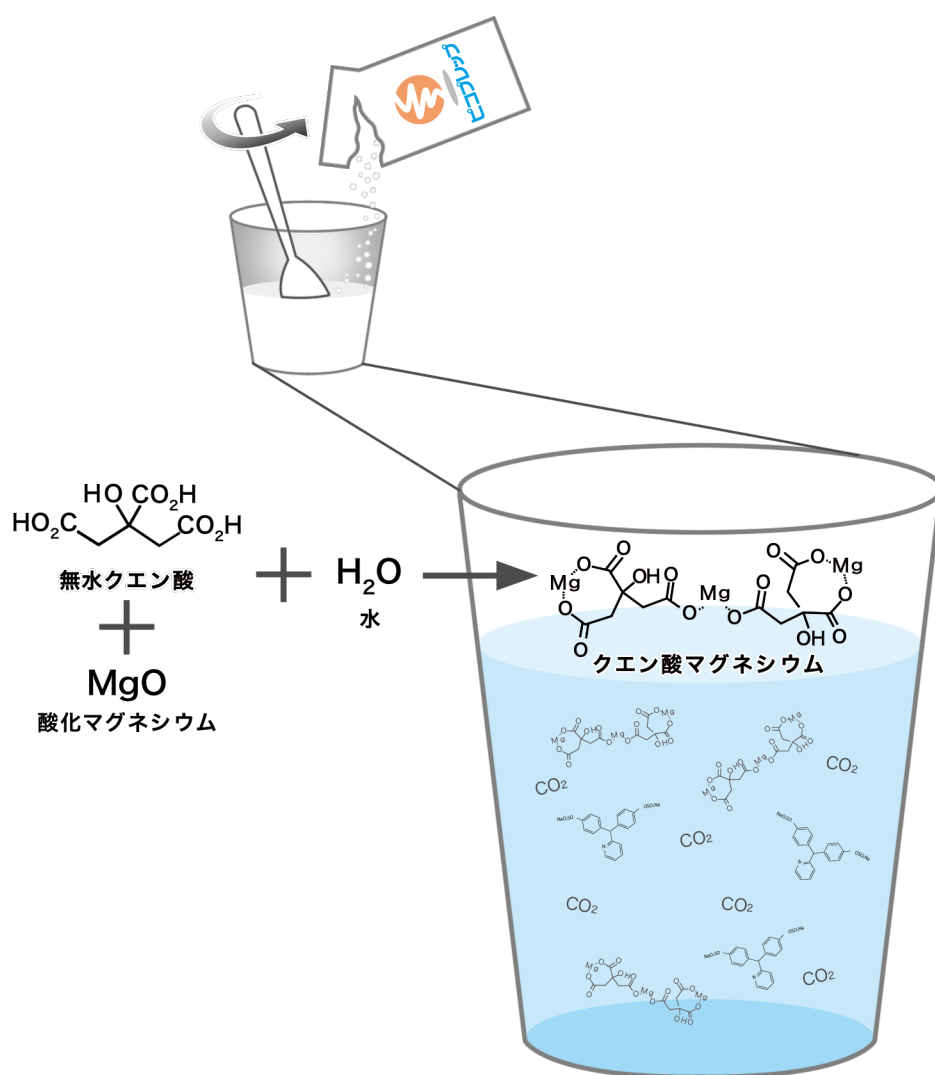
組成・性状

1 包中：

成分・含量	日局 ピコスルファートナトリウム水和物 10 mg 日局 酸化マグネシウム 3.5 g 日局 無水クエン酸 12 g
添加物	炭酸水素カリウム サッカリンナトリウム水和物 オレンジフレーバー
性状・剤形	白色の結晶性粉末で、わずかにオレンジのにおいがある。

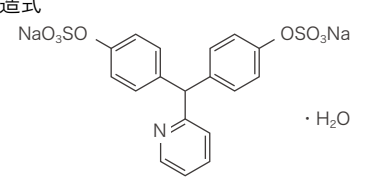
製剤の特徴

ピコブレップを水に溶解した際に、無水クエン酸と酸化マグネシウムが反応して生成するクエン酸マグネシウムとピコスルファートが活性成分である。

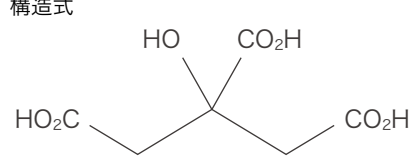


製品情報 (Drug Information)

有効成分に関する理化学的知見

一般名	ピコスルファートナトリウム水和物（JAN）	構造式 
	Sodium Picosulfate Hydrate（JAN）	
分子式	C ₁₈ H ₁₃ NNa ₂ O ₈ S ₂ ・H ₂ O	
分子量	499.42	
化学名	Disodium 4,4'-(pyridin-2-ylmethylene)bis(phenyl sulfate)monohydrate	
性状	白色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。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。光により徐々に着色する。	

一般名	酸化マグネシウム (JAN)
	Magnesium Oxide (JAN)
分子式	MgO
分子量	40.30
化学名	Magnesium Oxide
性状	白色の粉末又は粒で、においはない。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。空気中で湿気及び二酸化炭素を吸収する。

一般名	無水クエン酸（JAN）	構造式 
	Anhydrous Citric Acid（JAN）	
分子式	C ₆ H ₈ O ₇	
分子量	192.12	
化学名	2-Hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylic acid	
性状	無色の結晶又は白色の粒若しくは結晶性の粉末である。水に極めて溶けやすく、エタノール（95）に溶けやすい。	

効能・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・用量

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

検査又は手術の前日と当日に分けて2回投与する場合【分割投与】

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【前日投与】

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、水のための飲用は避け、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。

● **ピコプレップは2回に分けて服用します。**ピコプレップ溶解液1杯服用後に透明な飲料を数杯飲みます。



透明な飲料は一気に飲み干さず、ゆっくりと飲んでください。

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など水以外の飲料となるようにしてください。

製品情報 (Drug Information)

● ピコプレップの服用スケジュール

検査又は手術の前日と当日に分けて 2 回投与する場合【分割投与】



検査又は手術の前日に 2 回投与する場合【前日投与】



※夕食やピコプレップ服用の時刻は例示であり、具体的な時刻については添付文書に従い検査時刻や患者の生活スタイル等で決定して下さい。

● 透明な飲料

ピコプレップ服用時には、透明な飲料が**合計2リットル**以上が必要です。同じ飲料ではなく、いくつかの種類を用意しておくと、飲みやすくなります。

○ 飲んでよいもの (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
- ・具のない透明なスープ
- ・透明な色の炭酸飲料 (コンソメスープなど)
- ・水

△ 注意 | 水以外の飲料を1リットル以上用意してください。

✕ 飲んではいけないもの (色の濃い飲料、固形物が入っている飲料)

- ・赤や紫など、色の濃い飲料
- ・牛乳などの乳製品
- ・果実や具が入ったジュースやスープ
- ・アルコール飲料

区別のしかた 例

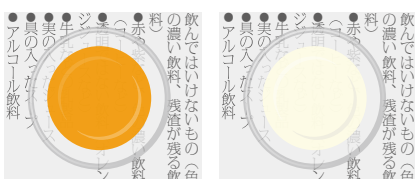
○ 飲んでよいもの

コップの下文字が見える



✕ 飲んではいけないもの

コップの下文字がまったく見えない



使用上の注意

1. 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〕

2. 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。

製品情報 (Drug Information)

3. 相互作用

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。

4. 副作用

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）

（1）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こと。

*：海外で認められている副作用のため頻度不明

(2) 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

5. 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。

6. 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。

7. 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）。

8. 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。

製品情報 (Drug Information)

9. 適用上の注意

(1) 調製方法

1 包を約 150 mL 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。

● ピコプレップの溶解方法

1

専用コップの150mLの目盛まで、水を入れます。

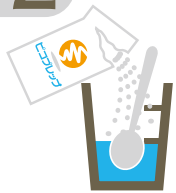


注意
・お湯、お茶やジュースなどでとくさないでください。

← 150mLの目盛

2

次にピコプレップ1包を入れます。



注意
・粉のまま、口に入れないでください。
・2包を一度にとくさないでください。

3

2～3分かき混ぜ、ピコプレップを水にとかしてください。



注意
・ピコプレップを水に入れると、温くなる場合があります。熱くなった場合には十分に冷ましてください。

臨床成績

1. ナトリウム・カリウム配合内用剤を対照とした国内第Ⅲ相臨床試験（J-CLEAR 試験）¹⁾

(1) 試験概要

試験デザイン 無作為化、多施設共同、並行群間、評価者盲検、実薬対照比較試験

目的 大腸内視鏡検査が必要とされる患者を対象として、ピコプレップの分割投与及び前日投与のナトリウム・カリウム配合内用剤に対する非劣性を検証する。

対象 20～80 歳の大腸内視鏡検査を予定している日本人患者

		ITT 解析対象集団：637 例 (無作為割付けされた全ての患者)	安全解析対象集団：632 例 (薬剤が投与された全ての患者)
ピコプレップ	分割投与群	214 例	213 例
	前日投与群	212 例	211 例
対照群		211 例	208 例

方法

・ピコプレップ分割投与群：

ピコプレップ 1 包を水約 150 mL に溶解し、大腸内視鏡検査前日の 17 時～21 時と、大腸内視鏡検査の 4～9 時間前に 1 包ずつ投与した。水などの透明な飲料は、1 回約 250 mL を 1 回目投与後に最低 5 回、2 回目投与後に最低 3 回飲用した。

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。

・ピコプレップ前日投与群：

ピコプレップ 1 包を水約 150 mL に溶解し、大腸内視鏡検査前日の 16 時～18 時と、1 回目の投与から 6 時間後（22 時～24 時）に 1 包ずつ投与した。水などの透明な飲料は、1 回約 250 mL を 1 回目投与後に最低 5 回、2 回目投与後に最低 3 回飲用した。

大腸内視鏡検査は、午前中に実施した。

・対照群：

ナトリウム・カリウム配合内用剤 1 包を水に溶解して約 2L の溶解液とし、大腸内視鏡検査当日に 1～2 包を服用した。大腸内視鏡検査の約 4 時間前から投与を開始し、1 時間あたり約 1L 経口投与した。

評価項目

有効性評価項目

主要評価項目：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*

副次評価項目：治験担当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*

：治験担当医師による Ottawa スケールを用いた腸管洗浄度の合計スコア

：患者質問票を用いた薬剤の受容性評価

安全性評価項目 有害事象、臨床検査値 等

* 腸管洗浄度評価スケールによる全ての部位の評価が 1 又は 2 であった患者の割合

解析計画

有効率の非劣性検定については、ピコプレップ各投与群と対照群との有効率の差及び Matsuda and Sano method²⁾ 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担当医師が判定した有効率の一致割合について、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。全般的腸管洗浄における Ottawa スケールの合計スコアは、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）モデル解析を用いて解析した。患者質問票を用いた薬剤の受容性評価は、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。

判定基準

本試験の判定基準は、国内の腸管洗浄剤の開発において使用経験のある「腸管洗浄度評価スケール」を用いた。また、ピコプレップの海外試験と同様に、「Ottawa スケール」を用いた。「Ottawa スケール」は“残便の状況”のみでなく、残便を除去するために必要とした“洗浄・吸引の程度”を加味して評価基準としていることから判定基準に加えた。

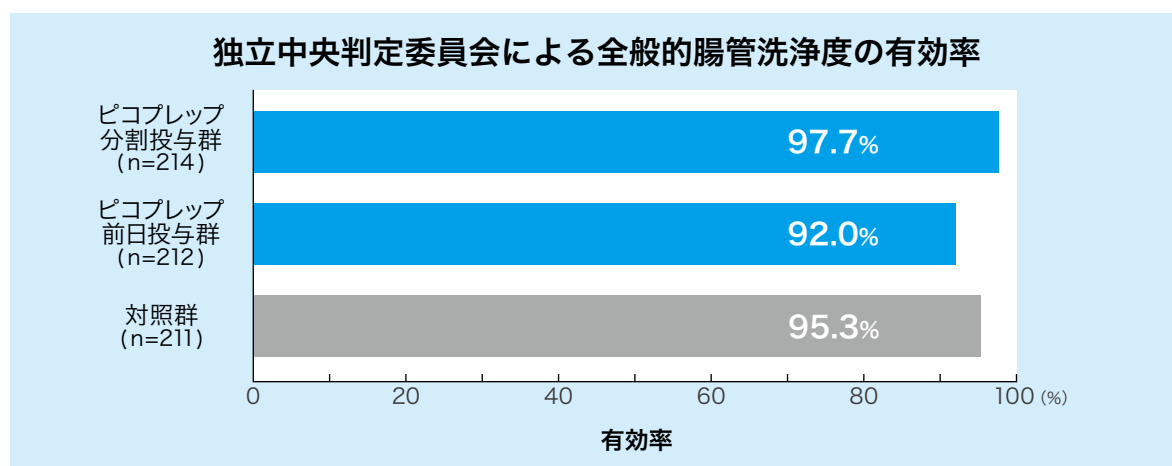
1) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（J-CLEAR）（承認時評価資料）[フェリング・ファーマ依頼実施治験]

臨床成績

(2) 有効性

①腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度(独立中央判定委員会)(主要評価)

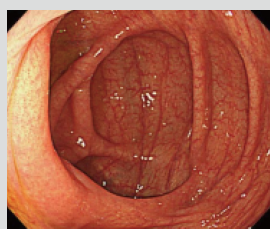
ピコプレップ分割投与群及びピコプレップ前日投与群の対照群との有効率の差は 2.40% [-1.53 ; 5.42] 及び -3.28% [-7.69 ; 1.82] であり、群間差の 95%信頼区間の下限値はいずれも非劣性限界値 -10%を上回ったことから、ピコプレップの対照群に対する非劣性が示された。



<腸管洗浄度評価スケール>

独立中央判定委員会及び治験担当医師は、大腸各部位（直腸、S 状結腸、下行結腸、横行結腸、上行結腸・盲腸）について、「腸管洗浄度評価スケール」の腸管洗浄度の定義に従い、腸管洗浄効果を 5 段階で評価した。全ての部位の評価が 1 又は 2 であった患者を有効とし、それ以外を無効とした。

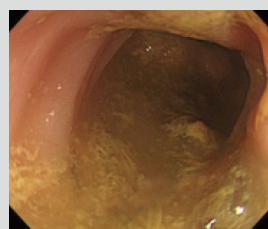
スケール 1



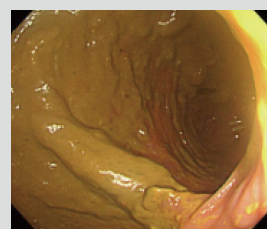
スケール 2



スケール 3



スケール 4

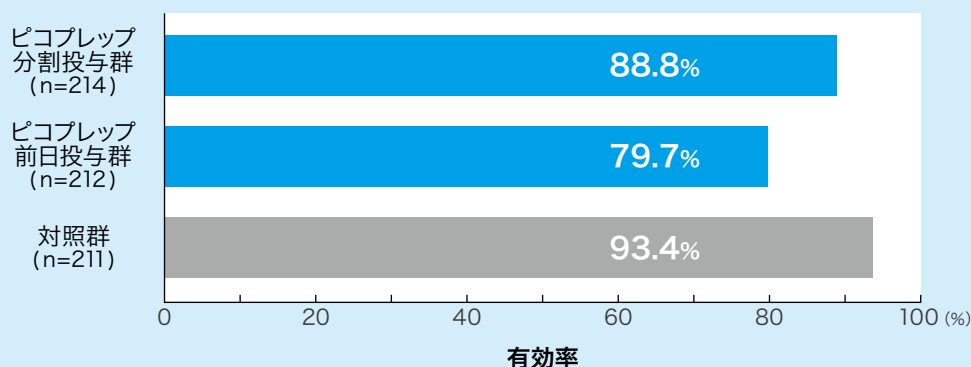


スケール 1	腸管内に残便がほとんど見られず、良好な観察が可能
スケール 2	残便が存在するが、観察に支障をきたさない
スケール 3	残便の存在が観察に支障をきたす
スケール 4	残便が多く観察が不可能
スケール 5	判定不能

②腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度（治験担当医師）（副次評価）

ピコブレップ分割投与群及びピコブレップ前日投与群の対照群との有効率の差は -4.58% [-9.79；1.30] 及び -13.6% [-19.1；-6.96] であったことから、ピコブレップ分割投与群の対照群に対する非劣性が示されたが、ピコブレップ前日投与群と対照群には有意な差が認められた（ $p < 0.0001$ 、Fisher の正確検定）。

治験担当医師による全般的腸管洗浄度の有効率



<参考>

独立中央判定委員会が判定した有効率と治験担当医師が判定した有効率の一致度

投与群全体の κ 係数は 0.42 であり、独立中央判定委員会と治験担当医師の評価の一定の一致度が認められた。

有効率の一致度

	ピコブレップ 分割投与群	ピコブレップ 前日投与群	対照群	合計
κ 係数	0.32	0.32	0.74	0.42
95%信頼区間*1	0.10, 0.53	0.16, 0.48	0.53, 0.94	0.30, 0.53
p 値*2	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

*1 Kappa=0 とする帰無仮説での標準的な正規分布に基づく近似的信頼区間

*2 Kappa=0 とする帰無仮説での正確検定に基づく p 値

κ 係数の解釈：0 未満：低い一貫性、0.0～0.20：少しの一貫性、0.21～0.40：一定の一貫性、0.41～0.60：中等度の一貫性、0.61～0.80：かなりの一貫性、0.81～1.00：ほぼ完全な一貫性

独立中央判定委員会が有効*3 と判定した患者の 90.9%が、治験担当医師によっても有効と判定され、独立中央判定委員会が無効と判定した患者の 81.3%が、治験担当医師によっても無効と判定された。

有効／無効の判定率

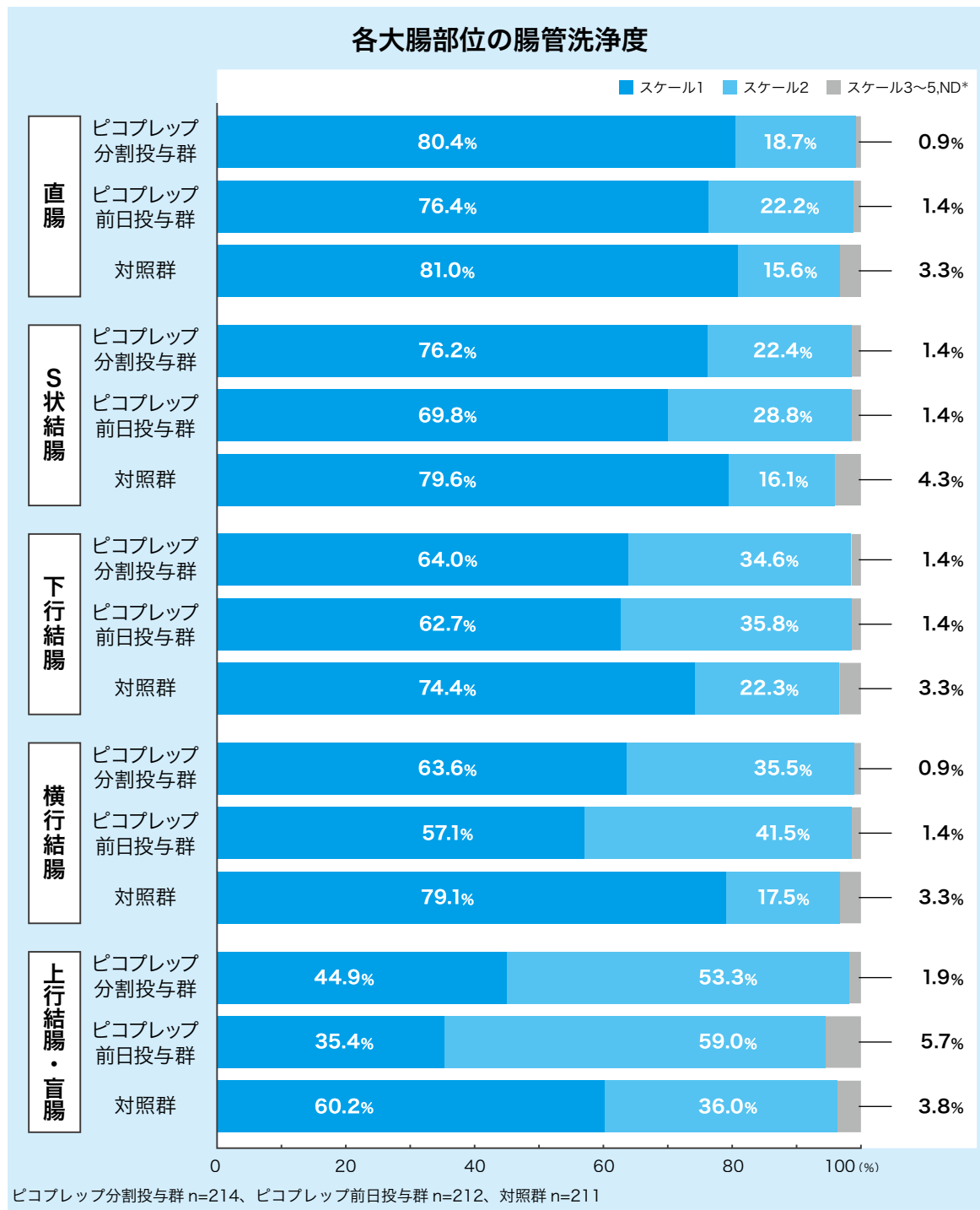
独立中央 判定委員会	治験担当 医師	ピコブレップ 分割投与群 (n=214)	ピコブレップ 前日投与群 (n=212)	対照群 (n=211)	合計 (n=637)
無効	無効	100.0% (5 / 5)	70.6% (12 / 17)	90.0% (9 / 10)	81.3% (26 / 32)
	有効	0%	29.4% (5 / 17)	10.0% (1 / 10)	18.8% (6 / 32)
有効	無効	9.1% (19 / 209)	15.9% (31 / 195)	2.5% (5 / 201)	9.1% (55 / 605)
	有効	90.9% (190 / 209)	84.1% (164 / 195)	97.5% (196 / 201)	90.9% (550 / 605)

*3 腸管洗浄度評価スケールを用いた全ての大腸部位の評価が 1 又は 2 の患者を有効とした。

臨床成績

③大腸部位別腸管洗浄度（独立中央判定委員会）

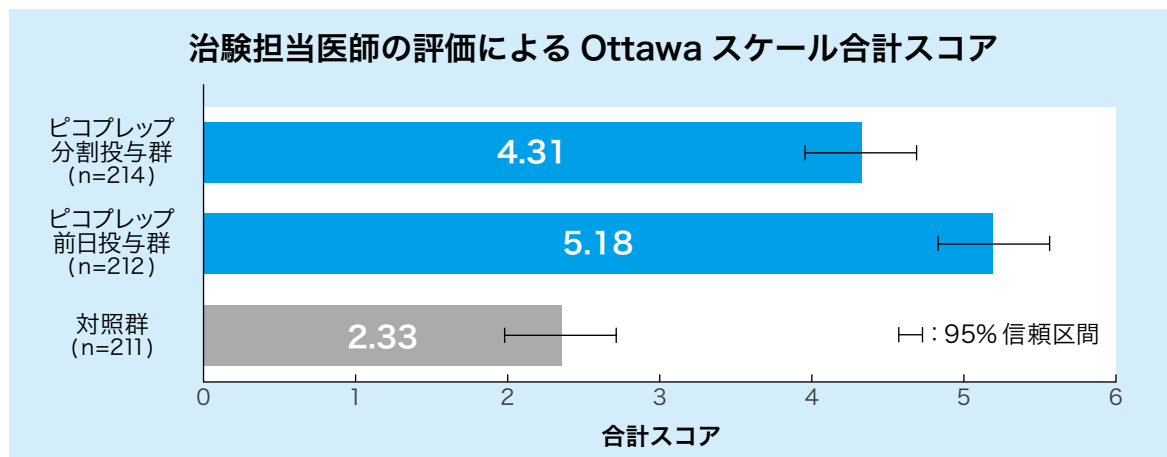
大腸部位別（直腸、S 状結腸、下行結腸、横行結腸、上行結腸・盲腸）において、腸管洗浄度評価スケールに基づき評価した。各大腸部位での腸管洗浄効果が認められた患者の割合（スケール 1、2）は、各投与群で、いずれの大腸部位においても約 95%であった。



* ND：ピコプレップ分割投与群及び対照投与群の各 1 例は、大腸内視鏡検査において下行結腸、横行結腸及び上行結腸・盲腸まで到達できず、評価に用いる写真が提出されなかった。

④ Ottawa スケールに基づく腸管洗浄度（治験担当医師）（副次評価）

Ottawa スケールの合計スコアの平均値は、ピコプレップ分割投与群が 4.31、ピコプレップ前日投与群が 5.18 であり、いずれも対照群と有意な差が認められた ($p<0.0001$ 、Dunnett 法)。



< Ottawa スケール³⁾ >

Ottawa スケールの合計スコアは、腸管の 3 つの部位（上行結腸〔上行・盲腸〕、中部の結腸〔横行結腸・下行結腸〕及び直腸・S 状結腸）の各スコアに全般的残渣量のスコアを加算することにより求める。

Ottawa スケール 計算式

$$\text{合計スコア} = \left[\begin{array}{c} \text{各部位の腸管洗浄度スコア} \\ \text{上行結腸} + \text{中部の結腸} + \text{直腸・S 状結腸} \\ (0 \sim 4) \quad (0 \sim 4) \quad (0 \sim 4) \end{array} \right] + \left[\begin{array}{c} \text{全般的残渣量スコア} \\ (0 \sim 2) \end{array} \right]$$

◆各部位の腸管洗浄度スコア

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。

上行結腸、横行結腸又は下行結腸まで内視鏡が到達できなかった場合、評価は「4」となる。

◆全般的残渣量スコア

0	少量
1	中等量
2	多量

Reprinted from Gastrointest Endosc., 59(4), Rostom A, et al., Validation of a new scale for the assessment of bowel preparation quality., 482-6., Copyright(2004), with permission from American Society for Gastrointestinal.

臨床成績

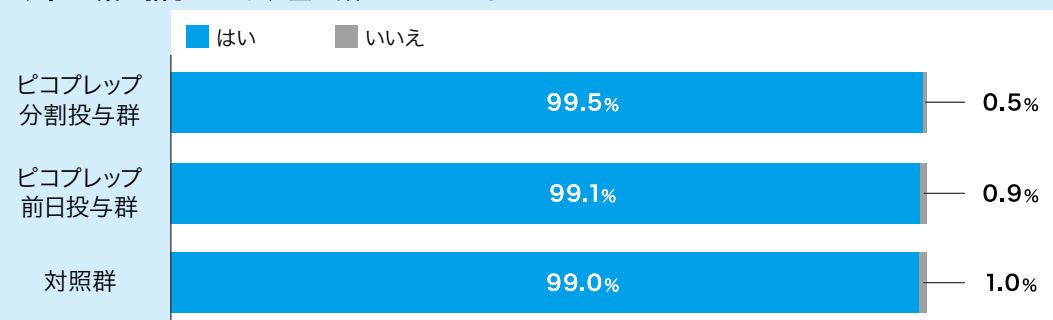
⑤患者質問票を用いた薬剤の受容性評価（副次評価）

大腸内視鏡検査当日の検査前に、患者質問票を用いて患者による薬剤の受容性を調査した。

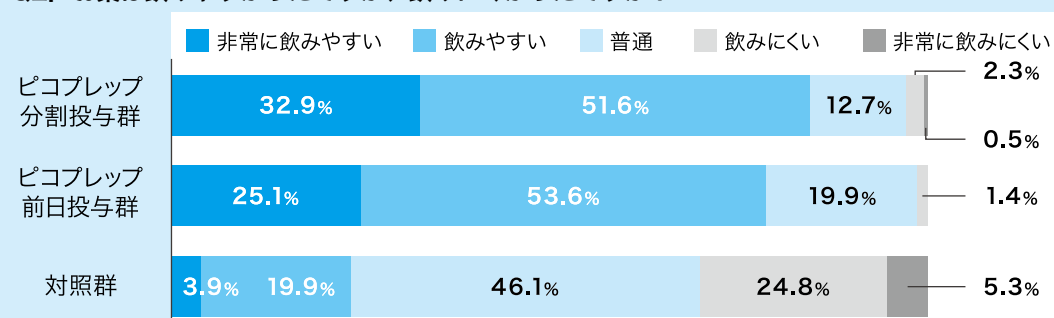
飲みやすさに関する問い（Q2）に対し「非常に飲みやすい」「飲みやすい」と回答した患者の割合は、ピコプレップ両群で約80%であった。全般的印象（Q3）、味（Q4）及び量（Q5）に対し「大変良い」「良い」（Q3、Q4）あるいは「問題ない」（Q5）と回答した患者の割合は、前日投与群の味に関する問い（Q4）を除いて70%を超えていた。

また、再処方を希望（Q6）する患者の割合はピコプレップ両群で約90%であった。

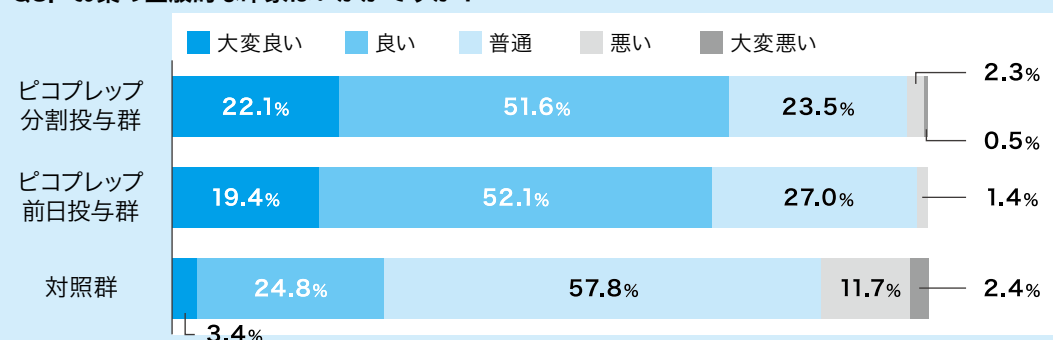
Q1. お薬を指示どおり、全て飲むことができましたか？



Q2. お薬は飲みやすかったですか、飲みにくかったですか？

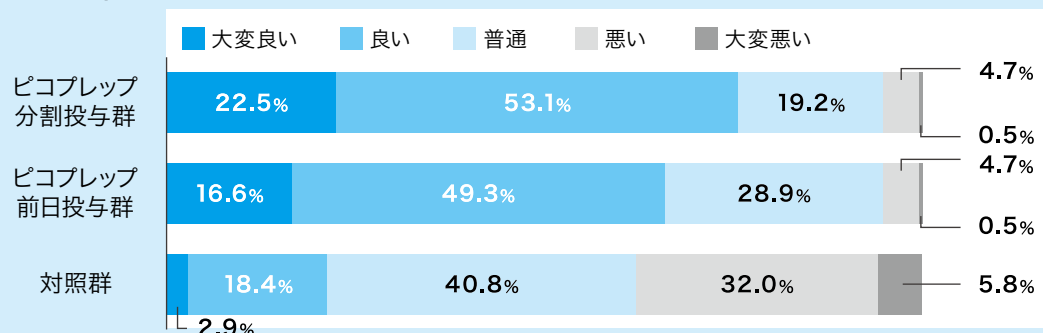


Q3. お薬の全般的な印象はいかがですか？

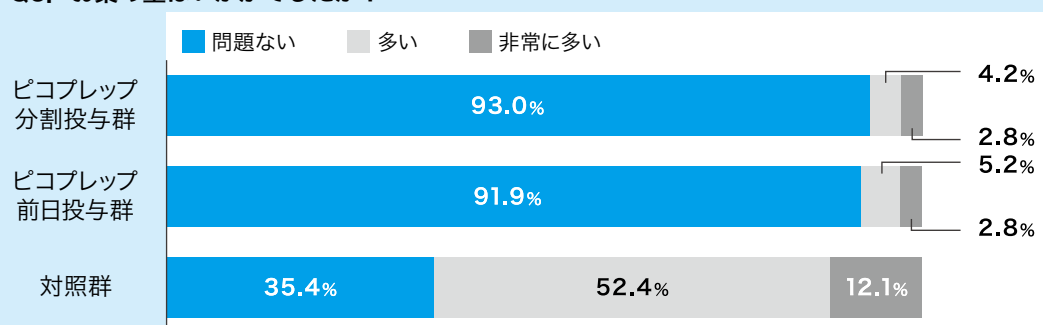
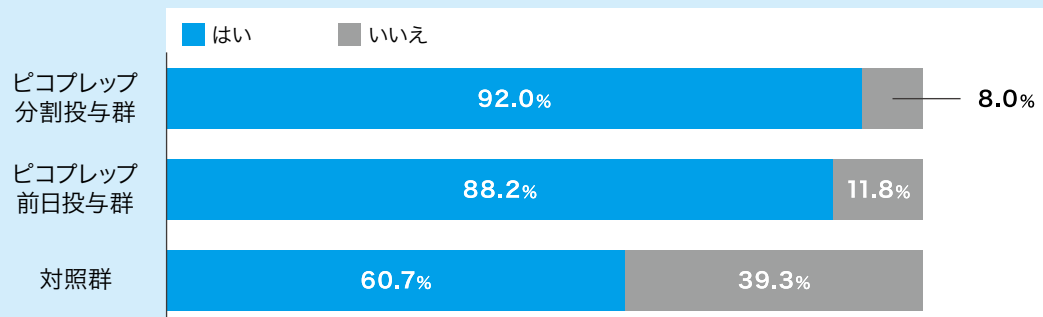


ピコプレップ分割投与群 n=214、ピコプレップ前日投与群 n=212、対照群 n=211

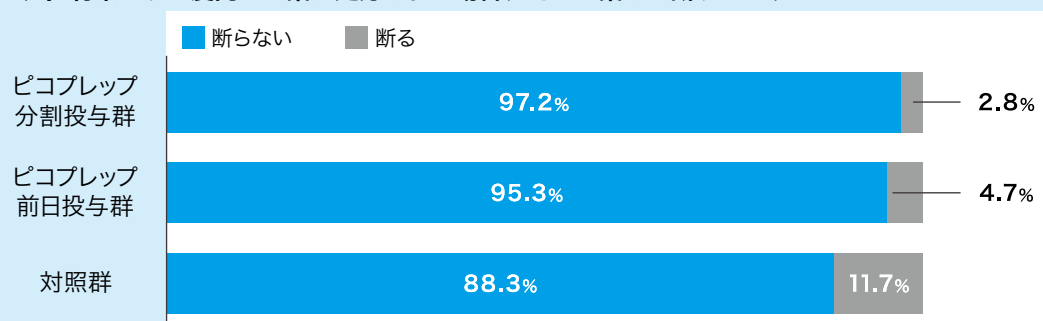
Q4. お薬の味はいかがでしたか？



Q5. お薬の量はいかがでしたか？

Q6. 将来もう一度大腸内視鏡検査が必要になった場合、医師にまた同じお薬を出してもらいたい
しますか？

Q7. 将来もう一度同じお薬が処方された場合、そのお薬をお断りしますか？



ピコプレップ分割投与群 n=214、ピコプレップ前日投与群 n=212、対照群 n=211

(3) 安全性

投与群別の副作用発現率は、ピコプレップ分割投与群では 8.9% (19/213 例)、ピコプレップ前日投与群では 9.5% (20/211 例)、対照群では 11.1% (23/208 例) であった。

主な副作用は、血中マグネシウム増加 (ピコプレップ分割投与群 0.9%、ピコプレップ前日投与群 2.8%)、悪心 (1.4%、0.9%)、直腸炎 (1.4%、0.9%) であった。死亡例及び重篤例は認められなかった。

2. 高齢者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験(海外データ、C-01 試験)⁴⁾

(1) 試験概要

試験デザイン	前向き、観察試験
目的	ピコプレップの高齢者における腸管洗浄の効果、ピコプレップに対する患者の受容性、安全性を評価する。
対象	70 歳以上の外来での大腸内視鏡検査を予定している患者 49 例 ^{*1} (男性 25 例、女性 24 例) ^{*1} 試験を完了した 50 例のうち 1 例は、試験 7 ヶ月後に死亡し、当局による調査に対する同意が取得できなかったため、解析から除外した。 <参考>プロトコル違反での脱落数 全体として 79 例の患者が組み入れられ、このうち 50 例が試験を完了した。 試験を中止した 29 例の中止理由別の内訳は、ベースラインの GFR 低下により除外基準に抵触が 11 例、同意撤回が 8 例、治験実施計画書からの重大な逸脱が 10 例 (対象年齢を 75 歳以上から 70 歳以上に引き下げる変更前に組み入れられた 70～74 歳の患者 7 例、服薬不順守 2 例、詳細不明 1 例) であった。
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、ピサコジル錠 (経口剤は国内未承認) 5 mg 2 錠を経口投与した。 ・前日投与群：大腸内視鏡検査を 8 時～11 時に予定している場合 ピコプレップを検査前日の 16 時に 1 包目、22 時に 2 包目を投与した。 ・分割投与群：大腸内視鏡検査を 11 時～14 時に予定している場合 ピコプレップを検査前日の 20 時に 1 包目、検査当日の 6 時に 2 包目を投与した。 ピコプレップは水 150～200 mL に 1 包を溶解した。検査前日から検査 2 時間前まで、透明な飲料を最大 4 L 飲用した。
評価項目	有効性評価項目 主要評価項目：Ottawa スケール及び Aronchick スケール ⁵⁾ ^{*2} を用いて評価した腸管洗浄効果 副次評価項目：患者質問票を用いた薬剤の受容性評価 ^{*3} 安全性評価項目 有害事象、臨床検査値、体重の変化、心電図 QTc 間隔 等 ^{*2} 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 4 段階でスコア化した。 ^{*3} 1～5 (飲みやすさ 1:Very Easy、5:Very Difficult、味 1:Excellent、5:Bad) の評価スケールで評価した。
解析計画	臨床検査 (血液検査及び尿検査) 及び循環動態の測定値について、平均値、SD、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 t 検定で比較し、平均値、標準誤差及び 95%信頼区間を算出した。

4) 社内資料：高齢者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験 (承認時評価資料) [フェリング依頼実施治験]

【用法・用量】

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

検査又は手術の前日と当日に分けて 2 回投与する場合

検査又は手術の前日は低残渣食、当日は透明な飲料のみとし、検査又は手術前日の夜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。

(2) 有効性

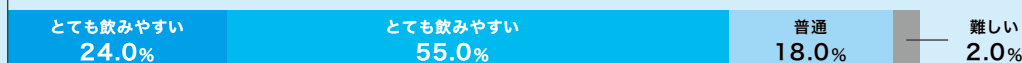
①腸管洗浄効果（主要評価）

高齢者（70～85歳）のピコプレップによる腸管洗浄効果として、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。

②患者によるピコプレップに対する薬剤の受容性評価（副次評価）

ピコプレップ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。
また、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。

Q. ピコプレップの飲みやすさはいかがでしたか？



Q. ピコプレップの味はいかがでしたか？



(3) 安全性

臨床的に問題となる有害事象（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、血中ナトリウムの低下（126 mmol/L）1例が認められた。

【使用上の注意】

- 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること）
（8）高齢者〔「5. 高齢者への投与」の項参照〕
- 重要な基本的注意
 - 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。
 - 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。
- 高齢者への投与
 - 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。
 - 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。

副作用一覧

副作用発現状況（国内第Ⅲ相臨床試験）

副作用	ピコブレップ 分割投与群（n=213）	ピコブレップ 前日投与群（n=211）	合計 （n=424）
副作用発現例数	19 (8.9)	20 (9.5)	39 (9.2)
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 version 17.0

例数 (%)

ピコプレップの活性成分は既承認の腸管洗浄剤であることから、日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（薬物動態検討試験）は実施しなかった。

（１）血中濃度推移

①ピコスルファート及びマグネシウムの血中濃度（外国人データ）⁶⁾

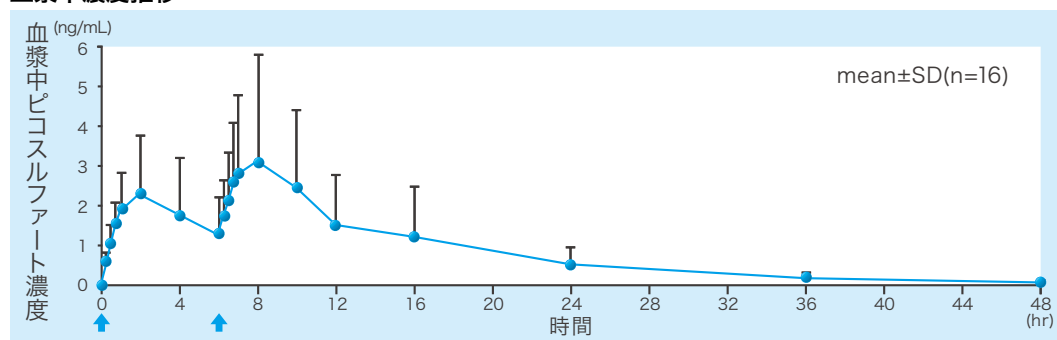
外国人健康成人 16 例にピコプレップ 2 包を 6 時間空けて分割投与した際のピコスルファート及びマグネシウムの体内動態を測定した。

●ピコスルファート

薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下の通りであった。また、活性代謝物 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。

^{*} ピコスルファートは大腸内の細菌により、活性を有する bis(p-hydroxyphenyl)-2-pyridylmethane (BHPM) に代謝される

血漿中濃度推移



薬物動態パラメータ（2 包目投与後）

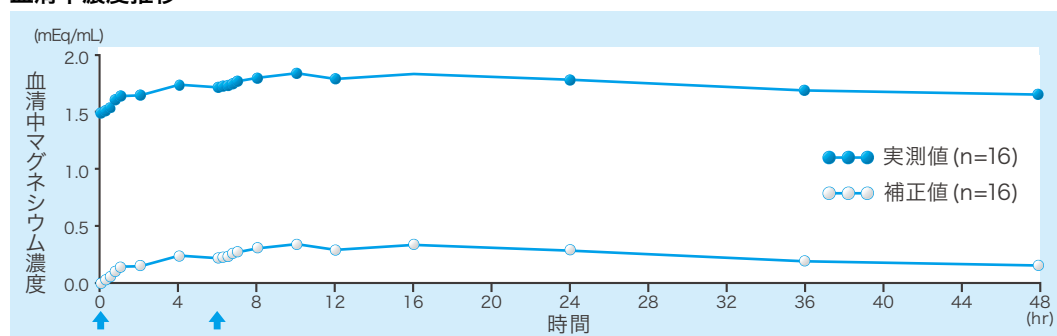
C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr) [*]	AUC _{0-∞} (ng · hr/mL)	t _{1/2} (hr)
3.2±2.6	8.00 (2.0-10.0)	40.0±32.5	7.4±3.2

^{*} 中央値（最小 - 最大）

●マグネシウム

薬物動態パラメータ及び血清中濃度推移は以下の通りで、マグネシウム血清中濃度は基準値範囲内であった。

血清中濃度推移



薬物動態パラメータ（2 包目投与後）

C _{max} (mEq/mL)		T _{max} (hr)	
実測値	補正值 [*]	実測値	補正值 [*]
1.89±0.159	0.38±0.093	10.0 (4.0-16.1)	10.0 (4.0-16.1)

mean±SD
中央値（最小 - 最大）

^{*} 補正值は、実測値からベースライン値（ピコプレップ投与開始前の評価可能な最終測定値）を減じたものとし、負の値となった場合は 0 で置き換えた。

②マグネシウムの血中濃度（日本人）¹⁾

国内臨床試験において、ピコプレップを検査の前日と当日に分けて2回投与した患者（分割投与群）213例、検査の前日に2回投与した患者（前日投与群）211例の血清中マグネシウムの濃度の推移は、それぞれ以下のとおりであった。

	血清中マグネシウム濃度（mmol/L）		
	スクリーニング時*	大腸内視鏡検査当日	検査1～2日後
ピコプレップ分割投与群（n=213）	0.88±0.06	1.03±0.07	0.87±0.07
ピコプレップ前日投与群（n=211）	0.89±0.07	1.03±0.08	0.86±0.07

*検査日の21日前～10日前

mean±SD

（2）吸収

●ピコスルファート

ピコスルファートは、消化管からほとんど吸収されない⁷⁾。

●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⁸⁾。

（3）分布

●ピコスルファート（ラット）

ラットにピコスルファートを経口投与した際のピコスルファート及び活性代謝物 BHPM の全身的な分布は明確になっていないが、全身曝露は低く、経口投与されたピコスルファートの多くは未変化体又は BHPM として消化管内に分布する^{9)～11)}。

●マグネシウム

<参考>

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⁸⁾。

（4）代謝

●ピコスルファート

ピコスルファートは経口投与後、ほとんど吸収されことなく大腸に未変化体のまま到達し、その一部は大腸内の細菌により、活性代謝物である BHPM に代謝される^{12)～14)}。全身循環系に移行した BHPM の多くは、グルクロン酸抱合又は硫酸抱合を受ける。

●マグネシウム

該当しない。

(5) 排泄

●ピコスルファート

(外国人データ)⁶⁾

外国人健康成人 16 例にピコブレップ 2 包を 6 時間空けて分割投与した際に、ピコスルファートは未変化体として投与量の約 0.11% が尿中に排泄され、多くは糞中に排泄された。

(ラット)^{10)、11)}

ラットにピコスルファート 100 mg/kg を単回経口投与した時の、糞中回収率はピコスルファート 73.8%、BHPM 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 が検出された。また、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。

●マグネシウム⁸⁾

<参考>

食事等によって吸収されたマグネシウムは、内在性マグネシウムも含め尿中排泄が 100 mg/ 日、糞中排泄が 270 mg/ 日といわれている。

(6) 薬物動態学的薬物相互利用 [115030 試験] [113031 試験] (*in vitro*)^{15)、16)}

ヒト肝ミクロソームにおける主要な薬物代謝酵素 (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。

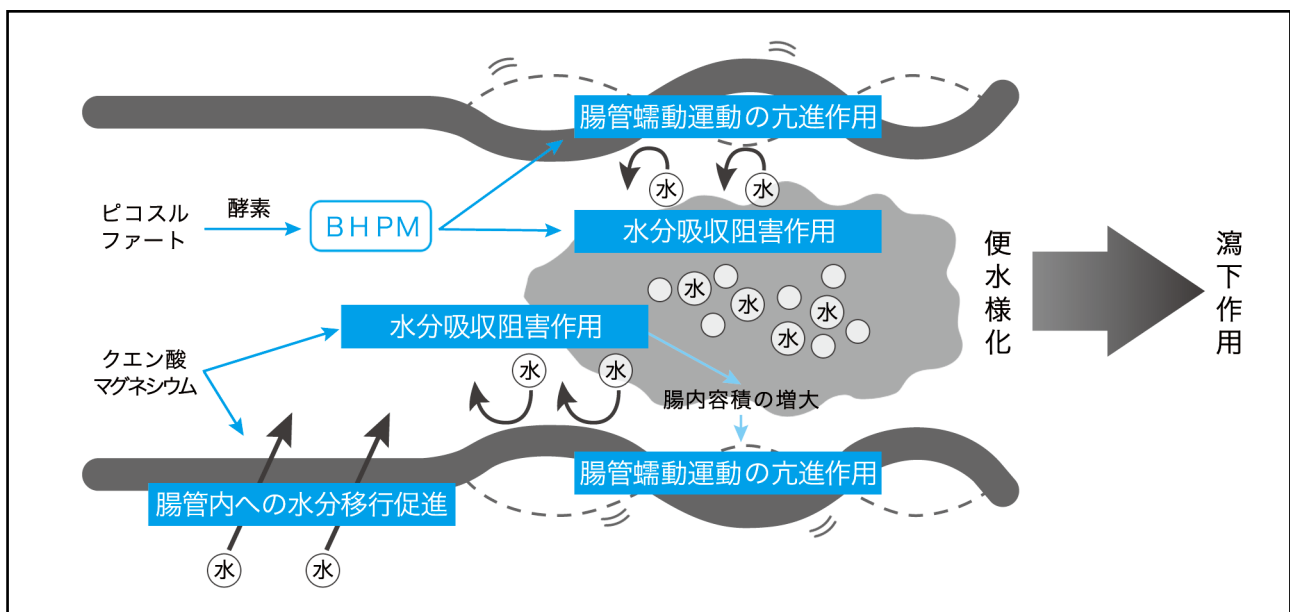
さらに、ヒト肝培養細胞において、ピコスルファートは CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A4/5 に対する酵素誘導活性を示さなかった。

作用機序

刺激性下剤であるピコスルファートは、大腸内の細菌より分泌される酵素アリ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^{12) ~ 14)、17)}。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。

塩類下剤であるマグネシウムは、吸収されないまま腸に留まることで浸透圧を上げ水分を貯留し蠕動運動を刺激する。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、腸管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¹⁸⁾。

ピコプレップの作用機序



薬効を裏付ける試験

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。

●ピコスルファート

腸管蠕動運動の亢進作用（ラット）⁹⁾

ラットに、6%炭末懸濁液 1 mL を経口投与する 2 時間又は 3 時間前にピコスルファート 50 mg/kg (n=10) を単回経口投与した場合、腸管内容物輸送時間はそれぞれ 19%及び 36%短縮された。

インクを指標にした腸管内容物輸送時間の評価では、ピコスルファート 25 mg/kg (n=10) 及び 50 mg/kg (n=10) とインディアンインクの混合物を投与した場合に、糞中にインクが排出されるまでの時間はそれぞれ約 400 分及び 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 50 mg/kg をインク投与の 3 時間前に投与した場合、インクは約 285 分後に糞中に排出された。

以上の結果から、ピコスルファートの腸管蠕動運動の亢進作用が示された。

水分吸収阻害作用（ラット）^{9)、19)}

ピコスルファートを 100 mg/kg (n=10) 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。

●クエン酸マグネシウム¹⁸⁾

<参考>

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。

一般薬理試験及び毒性試験

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の1日最大投与量は、既承認の用量の範囲内であることから、新たな安全性薬理試験は実施せず、本剤の反復投与毒性試験結果及び公知の情報に基づき評価した。

(1) 単回投与毒性試験

ピコスルファートをラット²⁰⁾又はマウス²¹⁾に単回投与したとき、LD₅₀値は以下の通りであった。

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

ラットにおいて、ピコスルファート 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⁹⁾。

(2) 反復投与毒性試験

ピコブレップをラット及びイヌに反復投与したとき、無毒性量は以下の通りであった。また、ラット及びイヌへ投与した最大用量は、臨床用量 230 mg/kg (1日2回) (体重 70kg) のそれぞれ約 9 及び 4 倍に相当するが、いずれも毒性所見は認められなかった。

動物種	投与経路	投与期間	投与量*・頻度	無毒性量*
ラット	経口投与	28日間	230、750、2000 mg/kg/ 回×2回/日	> 4000 mg/kg/ 日
イヌ	経口投与	28日間	230、500、1000 mg/kg/ 回×2回/日	> 2000 mg/kg/ 日

* 配合内用剤としての投与量を示す

1) ラットにおける 28 日間反復強制経口投与毒性試験²²⁾

SD ラット (雄雌各 n=10 / 群) にピコブレップ 230、750 及び 2000 mg/kg を 1 日 2 回 (BID) 28 日間反復経口投与した。試験期間中、死亡例は認められなかった。750 mg/kg (BID) 以上で、ピコブレップに関連した事象として軟便、下痢、被毛汚染が認められたが、投与中止により回復した。2000 mg/kg (BID) の雌において脱毛が認められた。また、750 mg/kg (BID) の雌及び 2000 mg/kg (BID) 群の雌雄において、ピコブレップの薬理効果により二次的に発現した事象として摂餌量減少、平均体重及び平均体重増加量の減少が見られたが、投与中止により回復した。以上より、無毒性量は 4000 mg/kg/ 日と考えられた。

2) イヌにおける 28 日間反復強制経口投与毒性試験²³⁾

イヌ (雄雌各 n=3 / 群) にピコブレップ 230、500 及び 1000 mg/kg を 1 日 2 回 (BID) 28 日間反復経口投与した。試験期間中、死亡例は認められなかった。230 mg/kg (BID) 以上で、ピコブレップの薬理作用に基づく軟便や下痢が用量依存的に認められたが、投与中止により回復した。以上より、無毒性量は 2000 mg/kg/ 日と考えられた。

(3) 遺伝毒性試験²⁴⁾

細菌を用いた復帰突然変異試験、マウスリンパ腫を用いたマウスリンフォーマ試験及びマウス骨髄細胞を用いた小核試験の結果、ピコスルファートは遺伝毒性及び染色体異常誘発能を示さなかった。

(4) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び一般生殖毒性 (ラット)²⁵⁾

ラット (雄雌各 n=25 / 群) にピコプレップ 230、750 及び 2000 mg/kg (BID) を投与した結果、交尾及び受胎能に対する影響は最大用量 2000 mg/kg (BID) でも観察されなかった。父動物、母動物及び生殖毒性に関する無毒性量はいずれも 4000 mg/kg/ 日であると考えられた。

2) 胚・胎児発生毒性 (ラット)²⁶⁾

妊娠ラット (n=25 / 群) にピコプレップ 230、750 及び 2000 mg/kg (BID) を投与した結果、全ての母体において死亡例は認められず、ピコプレップによる胎児への影響も認められなかった。胚・胎児発生に対する無作用量は 4000 mg/kg/ 日であると考えられた。

3) 胚・胎児発生毒性 (ウサギ)²⁷⁾

妊娠ウサギ (n=20 / 群) にピコプレップ 230、460 及び 900 mg/kg (BID) を投与した。すべての投与群で母動物に対する毒性 (摂餌量の極度な減少、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と相関した。これらの毒性は、ピコプレップ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。母動物に対する無毒性量は求められなかった。母動物に対する顕著な毒性が見られた 900 mg/kg (BID) 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、平均同腹児数及び平均生存胎児数は減少し、平均吸収胚数及び着床後胚損失率は増加した。また、3 例の母動物から得られた 4 例の胎児において、骨形成遅延による骨格異常が認められた。

発生に対する無作用量は 920 mg/kg/ 日であると考えられた。

4) 発生並びに周産期及び出生後生殖毒性 (ラット)²⁸⁾

妊娠ラット (n=25 / 群) にピコプレップ 230、750 及び 2000 mg/kg (BID) を投与した結果、2000 mg/kg (BID) において授乳 2 ～ 4 日目の間に出生児の死亡が増加した。また、出生児の平均体重は対照群に比べて最大 15% 減少した。妊娠 6 日目から授乳 20 日目まで投与した F₀ 世代の母動物及び胎児に対する無毒性量は 1500 mg/kg/ 日であり、F₁ 世代の発生に対する無毒性量は 4000 mg/kg/ 日であると考えられた。

(5) がん原性試験

実施していない。

(6) 局所刺激性

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²⁹⁾。それら病理組織学的変化は、15 ～ 300mg/kg (BID) 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)²²⁾ 及びイヌ (雌雄各 n=3 / 群)²³⁾ を用いたピコプレップ 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。

製剤学的事項／取扱い上の注意／包装

製剤の安定性

ピコプレップの安定性

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	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	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。

溶解後の安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
溶解後 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

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。

取扱い上の注意

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）

貯 法：室温（1 ～ 30℃）

使用期限：外箱に表示（3 年）

包装

16.1 g × 20 包（アルミラミネート）

合わせて以下の付属品を封入している。

- ・ピコプレップ専用コップ（20 個）
- ・自宅持ち帰り用携帯袋（10 袋）
- ・ピコプレップ配合内用剤服用説明書（A4 両面、10 枚）

関連情報

関連情報

承認番号：22800AMX00428000

製造販売承認年月	2016年7月
薬価基準収載年月	2016年8月
販売開始年月	2016年8月
国際誕生年月	1980年12月

承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

投薬期間制限医薬品に関する情報：該当しない〔本剤は検査（手術）前に2回服用する〕

再審査期間満了年月又は再審査結果公表年月：2022年7月3日（再審査期間：2016年7月4日から6年間）



主要文献／製造販売業者の名称及び所在地

主要文献

- 1) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験（J-CLEAR）〔承認時評価資料〕〔フェリング・ファーマ依頼実施試験〕
- 2) Matsuda S, et al., Nanzan University Journal “Academia” – Information Systems and Mathematical Sciences.2011;1:63-68. [FP04460]
- 3) Rostom A, et al., Gastrointest Endosc. 2004;59(4):482-6. [FP03913]
- 4) 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）〔承認時評価資料〕〔フェリング依頼実施試験〕
- 5) Aronchick CA et al., Gastrointest Endosc. 2000;52(3):346-52. [FP03988]
- 6) 社内資料：米国第Ⅰ相臨床試験（000017 試験）
- 7) 第16改正 日本薬局方解説書 廣川書店 2011：C-3603-C-3607 [FP04496]
- 8) de Baaij JH, et al., Physiological reviews 95(1) 2015:1-46 [FP03527]
- 9) Pala G, et al., Arch int Pharmacodyn. 1966; 164: 356-369. [FP03868]
- 10) Perego R, et al., Arzneimittel Forsch-Drug Res. 1969;19:1889-1890. [FP03863]
- 11) Sund RB, et al., Acta Pharmacol Toxicol. 1981; 48: 73-80. [FP03862]
- 12) Forth W, et al., Naunyn-Schmiedberg's Arch Pharmacol. 1972; 274: 46-53. [FP03867]
- 13) Hillestad B, et al., Acta pharmacol.toxicol. 1982; 51: 388-394. [FP03865]
- 14) Jauch R, et al., Arzneimittel.Forsch.-Drug Res. 1975; 25: 1796-1800. [FP03861]
- 15) 社内資料：Inhibition of Cytochrome P450 in Human Liver Microsomes [115030 試験]
- 16) 社内資料：Induction of Cytochrome P450 in Cultured Human Hepatocytes [113031 試験]
- 17) Herxheimer A, Drug Ther Bull. 1976;14:104. [FP03866]
- 18) Pankaj J. P. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. McGRAW-HILL; Chapter 37; P.992. [FP04239]
- 19) Gálvez J, et al., J Pharm Pharmacol. 1993;45:157-159. [FP03869]
- 20) 蒔田徳太郎，他，奈良医学雑誌．1977;28(2):258-274 [FP04470]
- 21) Kast A., et al., 医薬品研究．1977;8(3):341-365 [FP04495]
- 22) 社内資料：ラット 28 日間反復投与毒性試験 [00052 試験]
- 23) 社内資料：イヌ 28 日間反復投与毒性試験 [00053 試験]
- 24) 社内資料：遺伝毒性試験 [783137 試験] [783142 試験] [783158 試験]
- 25) 社内資料：ラット受胎能及び一般生殖毒性試験 [00048 試験]
- 26) 社内資料：ラット胚・胎児発生毒性試験 [00045 試験]
- 27) 社内資料：ウサギ胚・胎児発生毒性試験 [00047 試験]
- 28) 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]
- 29) 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]

製造販売元（輸入）・資料請求先

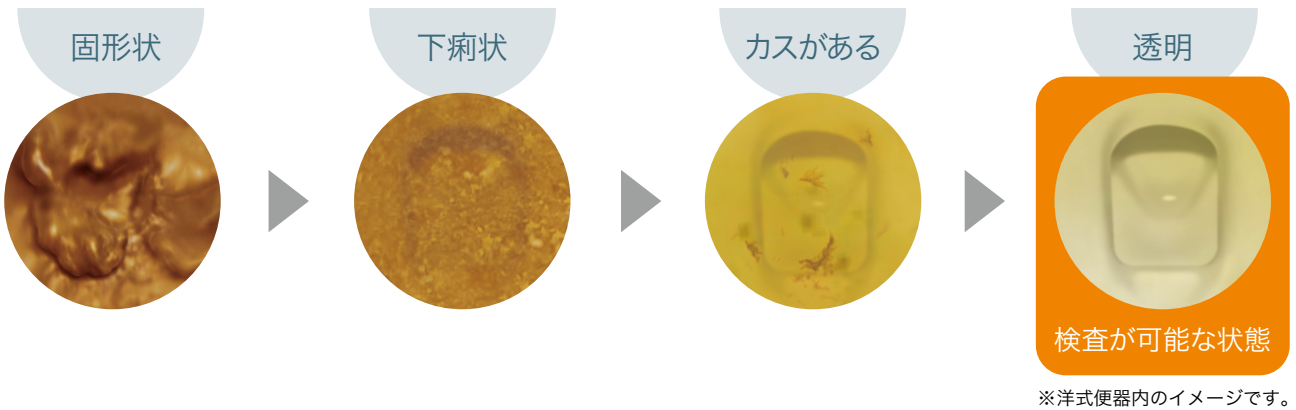
主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください

フェリング・ファーマ 株式会社

東京都港区虎ノ門 2-3-17 くすり相談室 電話 0120(093)168
F A X 03(3596)1107

排便の変化

大腸内視鏡検査及び大腸手術の前処理の完了確認として、便の状態を観察する。カスや濁りがある状態では完了していないが、排泄物にカスがなくなり、透明感のある液状になれば完了となる。



低残渣食

消化しやすく、カスが残りにくい食事内容

○ 適しているもの



・細かく刻み、やわらかく調理して、よくかんで食べてください。
・販売されている検査食(消化のよい食事のセット)もあります。

✕ 避けたほうがよいもの



・食物せんいの多い食材、のりやゴマ、小さい種のある果物などは大腸のひだのすきまに残りやすいため、避けてください。

患者指導箋一覧

ピコプレップ服用方法

- ・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)



ピコプレップ製品ホームページのご案内

患者指導箋や医療関係者向け資料などを PDF にて掲載し、合わせて取り寄せ依頼も行えます。

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



本資料は「医療用医薬品製品情報概要等に関する作成要領」に則り作成しています。

