

## 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

処方箋医薬品：注意－医師等の処方箋により使用すること

慢性便秘症治療薬

# モビコール® 配合内用剤

MOVICOL®

剤形	経口液用製剤(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	含量：1包(6.8523g)中 マクロゴール4000 6.5625g 塩化ナトリウム 0.1754g 炭酸水素ナトリウム 0.0893g 塩化カリウム 0.0251g
一般名	該当しない
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：2018年9月21日 薬価基準収載年月日：2018年11月20日 発売年月日：2018年11月29日
開発・製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元：EAファーマ株式会社 販売：持田製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	持田製薬株式会社 くすり相談窓口 TEL 0120-189-522 03-5229-3906 FAX 03-5229-3955 受付時間 9:00～17:40(土・日、祝日、会社休日を除く) 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.mochida.co.jp/dis/index.html">http://www.mochida.co.jp/dis/index.html</a>

本IFは2018年9月作成の添付文書の記載に基づき作成した。

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.info.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か審査・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。
- ② IF 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]

- ① IF 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。
- ② IF 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。

# 目 次

<b>I. 概要に関する項目</b>	
1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的・製剤学的特性	2
<b>II. 名称に関する項目</b>	
1. 販売名	3
2. 一般名	3
3. 構造式又は示性式	3
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	4
7. CAS登録番号	4
<b>III. 有効成分に関する項目</b>	
1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法	6
4. 有効成分の定量法	6
<b>IV. 製剤に関する項目</b>	
1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	8
4. 製剤の各種条件下における安定性	8
5. 調製法及び溶解後の安定性	8
6. 他剤との配合変化(物理化学的变化)	9
7. 溶出性	9
8. 生物学的試験法	9
9. 製剤中の有効成分の確認試験法	9
10. 製剤中の有効成分の定量法	9
11. 力価	9
12. 混入する可能性のある夾雑物	9
13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報	9
14. その他	9
<b>V. 治療に関する項目</b>	
1. 効能又は効果	10
2. 用法及び用量	10
3. 臨床成績	11
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b>	
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	42
2. 薬理作用	42
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b>	
1. 血中濃度の推移・測定法	45
2. 薬物速度論的パラメータ	45
3. 吸収	46
4. 分布	46
5. 代謝	46
6. 排泄	47
7. トランスポーターに関する情報	48
8. 透析等による除去率	48

<b>VIII. 安全性(使用上の注意等)に関する項目</b>	
1. 警告内容とその理由	49
2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)	49
3. 効能又は効果に関連する使用上の注意とその理由	49
4. 用法及び用量に関連する使用上の注意とその理由	49
5. 慎重投与内容とその理由	49
6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法	49
7. 相互作用	50
8. 副作用	50
9. 高齢者への投与	52
10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与	52
11. 小児等への投与	53
12. 臨床検査結果に及ぼす影響	53
13. 過量投与	53
14. 適用上の注意	54
15. その他の注意	54
16. その他	54
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b>	
1. 薬理試験	55
2. 毒性試験	56
<b>X. 管理的事項に関する項目</b>	
1. 規制区分	59
2. 有効期間又は使用期限	59
3. 貯法・保存条件	59
4. 薬剤取扱い上の注意点	59
5. 承認条件等	59
6. 包装	60
7. 容器の材質	60
8. 同一成分・同効薬	60
9. 国際誕生年月日	60
10. 製造販売承認年月日及び承認番号	60
11. 薬価基準収載年月日	60
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	60
13. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	60
14. 再審査期間	60
15. 投薬期間制限医薬品に関する情報	60
16. 各種コード	61
17. 保険給付上の注意	61
<b>XI. 文 献</b>	
1. 引用文献	62
2. その他の参考文献	62
<b>XII. 参考資料</b>	
1. 主な外国での発売状況	63
2. 海外における臨床支援情報	63
<b>XIII. 備 考</b>	
その他の関連資料	71

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

MOVICOL<sup>®</sup>は、オランダの Norgine B.V. (Norgine 社) により開発されたポリエチレングリコールを主成分とした製剤である。英国にて成人(12歳以上)の慢性便秘症及び便塞栓症を適応として1995年12月に、小児(2歳～11歳)の慢性便秘症及び小児(5歳～11歳)の便塞栓症を適応として2002年10月に承認され、2016年2月現在では欧州を中心に37カ国で承認されている。

MOVICOL は、ポリエチレングリコール及び電解質を配合した製剤であり、ポリエチレングリコールの物理化学的性質による浸透圧効果により、腸管内の水分量を増加させ、腸管内の水分を保持することで、便中水分量の増加及び便容積の増大をもたらす結果、用量依存的に便の排出を促進すると考えられる<sup>1)</sup>。

海外のガイドラインでは、英国の NICE ガイドライン(2010年)に小児便秘症に対してポリエチレングリコール製剤をファーストラインとして使用することが記載されており、北米小児栄養消化器肝臓学会及び欧州小児栄養消化器肝臓学会のガイドライン(2014年)でも、小児便秘症治療にポリエチレングリコール製剤を用いることが推奨されている<sup>2,3)</sup>。成人に関しても、世界消化器病学会(WGO)のガイドライン(2010年)及び米国消化器病学会(AGA)のガイドライン(2013年)において、ポリエチレングリコール製剤が推奨されている<sup>4,5)</sup>。

本邦では、小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン(2013年)及び慢性便秘症診療ガイドライン(2017年)に、ポリエチレングリコール製剤の記載があるが、慢性便秘症に対する保険適応はなく開発が待望されていた<sup>6,7)</sup>。

本邦において、MOVICOL が慢性便秘症に対して未承認のため使用できない現状に鑑み、日本小児栄養消化器肝臓学会より、小児の慢性便秘症に対する開発要望が「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出された。その結果、2015年4月に開催された同会議にて「医療上の必要性が高い医薬品」として評価され、2015年5月に厚生労働省より味の素製薬株式会社(現、EA ファーマ株式会社)に開発要請がなされた。

以上の経緯を踏まえ、EA ファーマ株式会社は本邦において小児及び成人の慢性便秘症を適応としてモビコール<sup>®</sup>配合内用剤<sup>\*</sup>(以下、本剤)の開発を開始し、持田製薬株式会社との共同開発を経て、2018年9月に慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)の治療薬として、製造販売承認を取得した。

NICE : National Institute for Health and Care Excellence

WGO : World Gastroenterology Organisation

AGA : American Gastroenterological Association

\* 海外で発売されている MOVICOL の主成分であるポリエチレングリコール 3350 は日本の公定書での規格がないため、日本薬局方にあわせてマクロゴール 4000 に変更しているが、有効成分は同等である。

### 【効能又は効果】

慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

「モビコール」及び MOVICOL は Norgine グループの登録商標です。(なお、MOVICOL は、海外の製品を表しています)

# I. 概要に関する項目

## 2. 製品の治療学的・製剤学的特性

- (1) 海外のガイドラインにおいて、慢性便秘症の治療薬として推奨されている。  
海外のガイドラインでは、英国の NICE ガイドライン(2010 年)、北米小児栄養消化器肝臓学会及び欧州小児栄養消化器肝臓学会のガイドライン(2014 年)、世界消化器病学会(WGO)のガイドライン(2010 年)、及び米国消化器病学会(AGA)のガイドライン(2013 年)においてポリエチレングリコール製剤が推奨されている<sup>2-5)</sup>。
- (2) 慢性便秘症<sup>\*1</sup> に対して使用可能な国内初のポリエチレングリコール製剤である。小児(2 歳以上)<sup>\*2</sup> 及び成人において、使用可能である。
- (3) 主成分のポリエチレングリコールの浸透圧効果により、腸管内の水分量が増加する。その結果、便中水分量が増加し、便が軟化、便容積が増大することで、生理的に大腸の蠕動運動が活発化し排便が促される。なお、腸管内の電解質バランスを維持し、糞中水分の浸透圧を適切なレベルで保持するために、電解質が配合されている。
- (4) 水で溶解して服用し、適切な硬さの便がみられるまで適宜増減<sup>\*3</sup> が可能である。
- (5) 国内第Ⅲ相臨床試験において、早期から下記の優れた効果を示した。
- ① 成人及び小児を対象とした第Ⅲ相試験において、自発排便<sup>#</sup>回数が有意に増加した。
- ・成人を対象とした第Ⅲ相試験では、自発排便回数は、観察期間第 2 週の 1.60±0.94 回(Mean±SD)から検証期第 2 週の 5.85±2.87 回と増加した。検証期第 2 週からの自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は、本剤群では 4.25±2.93 回で、プラセボ群に比し有意に大きく、優越性が検証された(共分散分析:p<0.0001)。また、継続期(52 週間)各週の自発排便回数は、いずれの時点においても観察期間第 2 週と比較して有意な増加が認められた(差の 95%信頼区間より)。
  - ・小児を対象とした第Ⅲ相試験(一般臨床試験)では、自発排便回数は、観察期間第 2 週の 1.00±0.89 回から、投与期間第 2 週の 6.54±4.38 回と有意な増加が認められた(1 標本 t-検定:p<0.0001)。  
# 下剤/浣腸又は排便なしに発現する排便
- ② 成人及び小児を対象とした第Ⅲ相試験において、Bristol 便形状スケールに基づく便硬度において健常な糞便の形状とされるスケール 4 に近似した値で安定して推移した。
- ・成人を対象とした第Ⅲ相試験では、Bristol 便形状スケールに基づく便硬度の中央値は、観察期間第 2 週の 2.1±1.0(Mean±SD)から、検証期第 1 週 3.9±1.1、第 2 週 4.3±1.1 と増加し、健常な糞便の形状とされるスケール 4 に近似した。また、52 週の継続期中も、便硬度の中央値は、スケール 4 に近似した値で安定して推移した。
  - ・小児を対象とした第Ⅲ相試験(一般臨床試験)でも、便硬度の中央値は、観察期間第 2 週の 2.4±1.0 から、投与期間第 2 週では 4.5±0.8 に増加し、第 12 週までスケール 4 に近似した値で安定して推移した。
- (6) 承認時までの国内の臨床試験では 192 例中 33 例(17.2%)に副作用が認められている。主な副作用は下痢 7 例(3.6%)、腹痛 7 例(3.6%)であった。
- なお、重大な副作用としてショック、アナフィラキシー(頻度不明)があらわれることがある。

### \*1【効能又は効果】

慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

### \*3【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

### <用法及び用量に関連する使用上の注意>

本剤投与中は腹痛や下痢があらわれるおそれがあるので、症状に応じて減量、休薬又は中止を考慮し、本剤を漫然と継続投与しないよう、定期的に本剤の投与継続の必要性を検討すること。

### \*2【使用上の注意】

#### 4.小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

モビコール®配合内用剤

#### (2) 洋名

MOVICOL®

#### (3) 名称の由来

特になし

### 2. 一般名

#### (1) 和名(命名法)

表Ⅱ-1 参照

#### (2) 洋名(命名法)

表Ⅱ-1 参照

#### (3) ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式

表Ⅱ-1 参照

### 4. 分子式及び分子量

表Ⅱ-1 参照

### 5. 化学名(命名法)

表Ⅱ-1 参照

表Ⅱ-1. 各成分の一般名、構造式又は示性式、分子式及び分子量、化学名

一般名	構造式・分子式	分子量	化学名 (IUPAC 名)
マクロゴール 4000 (JAN) (ポリエチレングリコール 4000) Macrogol 4000 (JAN) (Polyethylene Glycol 4000 (PEG4000))	$\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$ ( $n:59\sim84$ )	2,600～ 3,800	Poly (oxy-1,2- ethanediyl)
塩化ナトリウム (JAN) Sodium Chloride (JAN)	NaCl	58.44	Sodium chloride
炭酸水素ナトリウム (JAN) Sodium Bicarbonate (JAN)	$\text{NaHCO}_3$	84.01	Sodium hydrogen carbonate
塩化カリウム (JAN) Potassium Chloride (JAN)	KCl	74.55	Potassium chloride



## Ⅱ. 名称に関する項目

---

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発コード:AJG555

### 7. CAS 登録番号

マクロゴール 4000 : 25322-68-3

塩化ナトリウム : 7647-14-5

炭酸水素ナトリウム : 144-55-8

塩化カリウム : 7447-40-7

## Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

### 1. 物理化学的性質

#### (1) 外観・性状

マクロゴール 4000 : 白色のパラフィン様の塊、薄片又は粉末で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがある。

塩化ナトリウム : 無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

炭酸水素ナトリウム : 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、特異な塩味がある。

塩化カリウム : 無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は塩辛い。

#### (2) 溶解性

マクロゴール 4000 : 水に極めて溶けやすく、メタノール又はピリジンに溶けやすく、エタノール(99.5)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

塩化ナトリウム : 水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

炭酸水素ナトリウム : 水にやや溶けやすく、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。

塩化カリウム : 水に溶けやすく、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。

#### (3) 吸湿性

炭酸水素ナトリウム : 湿った空気中で徐々に分解する。

その他 3 成分 : 情報がない。

#### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

マクロゴール 4000 : 凝固点 53～57℃

塩化ナトリウム : 融点 801℃、沸点 1,413℃<sup>8)</sup>

炭酸水素ナトリウム : 270～300℃で約 2 時間加熱すると炭酸ナトリウムになる。

塩化カリウム : 融点 768℃、沸点 1,411℃

#### (5) 酸塩基解離定数

炭酸水素ナトリウム : 第一電離定数  $4.57 \times 10^{-7}$ 、第二電離定数  $5.6 \times 10^{-11}$

その他 3 成分 : 情報がない。

#### (6) 分配係数

該当資料なし

#### (7) その他の主な示性値

##### 1) pH

マクロゴール 4000 : 4.0～7.5(1.0g を水 20mL に溶かした液)

炭酸水素ナトリウム : 7.9～8.4(1.0g を水 20mL に溶かした液)

塩化カリウム : 中性(水溶液(1→10))

塩化ナトリウム : 情報がない。

##### 2) 比重

塩化ナトリウム : 2.17

塩化カリウム : 1.98

炭酸水素ナトリウム : 2.20

マクロゴール 4000 : 情報がない。

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

---

#### 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

いずれの有効成分も日局の医薬品各条の確認試験法による。

#### 4. 有効成分の定量法

##### 1) マクロゴール 4000

日局の医薬品各条の平均分子量試験による。

##### 2) 塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム、塩化カリウム

日局の医薬品各条の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、外観及び性状

剤形の区別: 散剤

性状: 白色の粉末

#### (2) 製剤の物性

##### 1) 吸湿性

本品約 1 g を精密に量り、はかり瓶に入れて、各塩の飽和溶液で湿度を調整したデシケータ中に 7 日間保存し(25℃)、試験を行った。その結果、75%RH 以上で高い吸湿性を示した。

表IV-1. 吸湿性

相対湿度	吸湿率
43%RH	0.22%
53%RH	0.40%
69%RH	1.30%
75%RH	9.44%
84%RH	25.54%

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (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>

本品 1 包全量を 62.5mL の水に溶解した液の性質

表IV-2. 溶解液の性質

溶状	pH	浸透圧比	浸透圧	比重 (25℃)	粘度 (25℃)
無色澄明	7.5~9.5	0.9*	257 mOsm/L*	1.02*	2.54 mm <sup>2</sup> /s*

\*: 3 ロット平均

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分(活性成分)の含量

表IV-3. 有効成分(活性成分)の含量

成分名	1 包(6.8523g) 中
マクロゴール 4000	6.5625g
塩化ナトリウム	0.1754g
炭酸水素ナトリウム	0.0893g
塩化カリウム	0.0251g

## IV. 製剤に関する項目

(2) 添加物  
該当しない

(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

表IV-4. 安定性試験

安定性試験		保存条件	保存形態	期間	結果
長期保存試験		25℃、60%RH	アルミニウムラミネート袋、気密	36 ヶ月	変化なし
加速試験		40℃、75%RH	アルミニウムラミネート袋、気密	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	温度	50℃	アルミニウムラミネート袋、気密	3 ヶ月	変化なし
	湿度	25℃、90%RH	アルミニウムラミネート袋、開放	3 ヶ月	吸湿により固化し、見かけの含量が低下
	光	19,000lx、 5W/m <sup>2</sup>	ガラス皿	64 時間	変化なし

### 5. 調製法及び溶解後の安定性

#### (1) 調製法

##### 1) 調製方法

本品 1 包あたりコップ 1/3 程度(約 60mL)の水に溶解する。溶解後は速やかに服用すること。

##### 2) 保存時

やむを得ず保存する必要がある場合は、冷蔵庫に保存し、できるかぎり速やかに服用すること。

「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

#### (2) 溶解後の安定性

本品 1 包全量を 62.5mL の水に溶解した液の安定性

表IV-5. 溶解後の安定性試験

保存条件	保存形態	保存期間	結果
5℃	ポリエチレン容器	7 日	変化なし
25℃、60%RH	ポリエチレン容器	7 日	変化なし

## IV. 製剤に関する項目

---

### 6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

### 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

マクロゴール 4000 : 日局 一般試験法 液体クロマトグラフィーによる。  
ナトリウム塩 : 日局 一般試験法 液体クロマトグラフィーによる。  
カリウム塩 : 日局 一般試験法 液体クロマトグラフィーによる。  
塩化物 : 日局 一般試験法 定性反応「塩化物(1)」による。  
炭酸水素塩 : 炭酸水素塩の定性反応による。

### 10. 製剤中の有効成分の定量法

マクロゴール 4000 : 日局 一般試験法 液体クロマトグラフィーによる。  
ナトリウム : 日局 一般試験法 液体クロマトグラフィーによる。  
カリウム : 日局 一般試験法 液体クロマトグラフィーによる。  
塩素 : 滴定法による。  
炭酸水素 : 滴定法による。

### 11. 力価

該当しない

### 12. 混入する可能性のある夾雑物

マクロゴール 4000 の分解物として有機酸(ギ酸、グリコール酸等)がある。

### 13. 注意が必要な容器・外観が特殊な容器に関する情報

該当しない

### 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

慢性便秘症(器質的疾患による便秘を除く)

### 2. 用法及び用量

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

#### <用法及び用量に関連する使用上の注意>

本剤投与中は腹痛や下痢があらわれるおそれがあるので、症状に応じて減量、休薬又は中止を考慮し、本剤を漫然と継続投与しないよう、定期的に本剤の投与継続の必要性を検討すること。

(解説)

国内臨床試験において、本剤投与中に「腹痛」及び「下痢」が一定の割合で認められ、減量又は休薬等の適切な処置を行うことで回復していることから、本剤投与中に「腹痛」及び「下痢」が発現した場合には症状に応じて減量又は休薬等の適切な処置を行うとともに、不必要な薬剤の曝露を防ぐため、漫然と継続投与しないよう、本使用上の注意を設定した。

#### <参考> 増量する場合の投与日の間隔

1日目	2日目	3日目以降
投与開始日または増量した日	増量不可	増量可能

投与量を増やす場合には1日おき、またはそれ以上の間隔をあげ、2日続けての増量は行わない。

## V. 治療に関する項目

### 3. 臨床成績

#### (1) 臨床データパッケージ

試験の種類	試験番号	対象	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン
第Ⅰ相試験	91020-1	外国人健康志願者	○	—	—	非盲検クロスオーバー
第Ⅱ相試験	91020/2	外国人慢性特発性便秘患者(成人 16 歳以上)	○	○	—	パート A: 二重盲検プラセボ対照クロスオーバー、第Ⅰ期及び第Ⅱ期 15 日間 パート B: 非盲検、3 ヶ月間
第Ⅱ相試験	91020/3	外国人軽度便秘患者(高齢者)	○	○	—	非盲検、最長 12 週間
第Ⅲ相試験	91020/4	外国人慢性特発性便秘患者(成人 18 歳以上)	○	○	—	パート A: 無作為化実薬対照、1 ヶ月間 パート B: 65 歳以下の患者(非盲検)、65 歳を超える患者(無作為化実薬対照)、2 ヶ月間
第Ⅲ相試験 <sup>9)</sup>	AJG555/CT1	日本人慢性便秘患者(15 歳以上)	◎	◎	—	二重盲検プラセボ対照、2 週間 + 非盲検、52 週間
第Ⅱ相試験 <sup>10)</sup>	99/05	外国人便秘/便塞栓患者(小児)	○	○	—	パート A: 非盲検、最長 9 日間 パート B: 無作為化二重盲検実薬対照、12 週間
第Ⅲ相試験 <sup>11)</sup>	2000/01	外国人慢性便秘患者(小児)	○	○	—	二重盲検プラセボ対照クロスオーバー、第Ⅰ期 2 週、第Ⅱ期(ウォッシュアウト)2 週、第Ⅲ期 2 週 + 非盲検、最長 8 週間
第Ⅲ相試験 <sup>12)</sup>	MOV-99/04	外国人慢性便秘患者(小児)	○	○	—	非盲検、12 週間
第Ⅲ相試験 <sup>13)</sup>	AJG555/CT2	日本人慢性便秘患者(小児)	◎	◎	—	非盲検、12 週間

◎: 評価資料    ○: 参考資料    —: 非検討もしくは評価対象とせず



## V. 治療に関する項目

### (2) 臨床効果

#### 1) 国内第Ⅲ相試験(AJG555/CT1、検証期:プラセボ対照試験)<sup>9)</sup>

自発排便\*回数が平均3回/週未満の状態が6ヵ月以上持続している15歳以上の慢性便秘症の患者156例を対象に、プラセボ又は本剤を排便状況により1日2~6包を2週間経口投与したとき、主要評価項目である「検証期第2週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量」は下表のとおりであり、本剤のプラセボ群に対する優越性が検証された(表V-1、図V-1)。

\* 下剤/浣腸又は排便なしに発現する排便。本試験においては、救済薬使用後24時間以内の排便は自発排便としない。

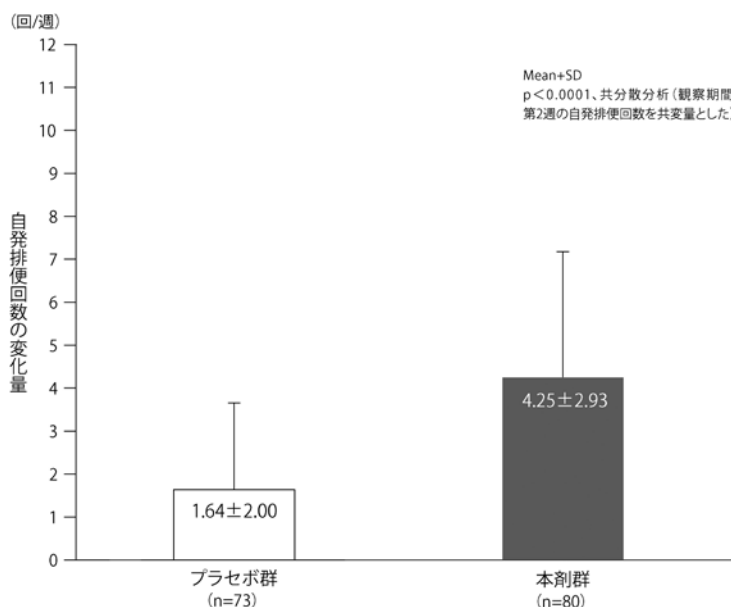
表V-1. 検証期第2週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(FAS)

(Mean±SD)

投与群	自発排便回数(回)		変化量	変化量の群間差 <sup>注1)</sup> [95%信頼区間]	p値 <sup>注1)、2)</sup>
	観察期間第2週	検証期第2週			
プラセボ群	1.39±0.87 (76例)	3.07±2.16 (73例)	1.64±2.00 (73例)	2.66 [1.86 - 3.45]	p<0.0001
本剤群	1.60±0.94 (80例)	5.85±2.87 (80例)	4.25±2.93 (80例)		

注1) 観察期間第2週の自発排便回数を共変量とした共分散分析

注2) 有意水準両側 5%



図V-1. 検証期第2週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(FAS)

9) 社内資料(成人国内第Ⅲ相試験)[承認時評価資料]

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

## V. 治療に関する項目

### 2) 国内第Ⅲ相試験(AJG555/CT1、継続期:長期投与試験)<sup>9)</sup>

第Ⅲ相試験(検証期)を終了した患者 153 例が 2 週間の休薬後、引き続き本剤 1 日 2~6 包を 52 週間経口投与する継続期に移行した。52 週までの 7 日あたりの自発排便回数及び完全自発排便\*回数の平均値の推移は下図のとおりであった(図 V-2)。

\* 残便感のない自発排便

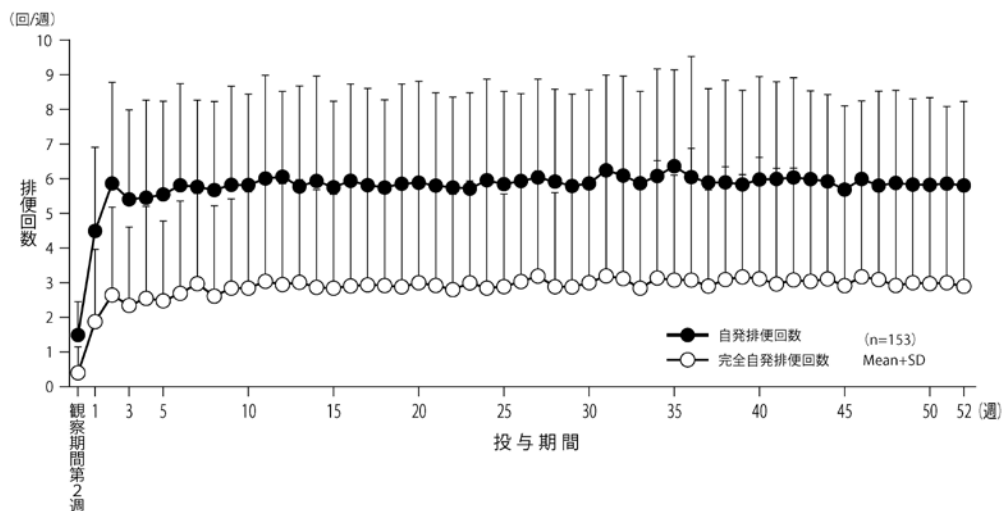


図 V-2. 自発排便回数、完全自発排便回数の推移(FAS)

9) 社内資料(成人国内第Ⅲ相試験)[承認時評価資料]

### 3) 国内第Ⅲ相試験(AJG555/CT2、小児対象一般臨床試験)<sup>13)</sup>

自発排便回数が平均 2 回/週以下の状態が 2 ヶ月以上持続している 2 歳以上 14 歳以下の慢性便秘症の患者 39 例を対象に、排便状況により 2 歳以上 11 歳以下:1 日 1~4 包、12 歳以上 14 歳以下:1 日 2~6 包を 12 週間経口投与した。主要評価項目である「投与期間第 2 週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量」は表 V-2 のとおりであった。また、12 週までの 7 日あたりの自発排便回数の平均値の推移は図 V-3 のとおりであった。

表 V-2. 投与期間第 2 週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量 (FAS)

投与群	自発排便回数(回)		変化量
	観察期間第 2 週	投与期間第 2 週	
本剤群	1.00 ± 0.89 (39 例)	6.54 ± 4.38 (39 例)	5.54 ± 4.55

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

## V. 治療に関する項目

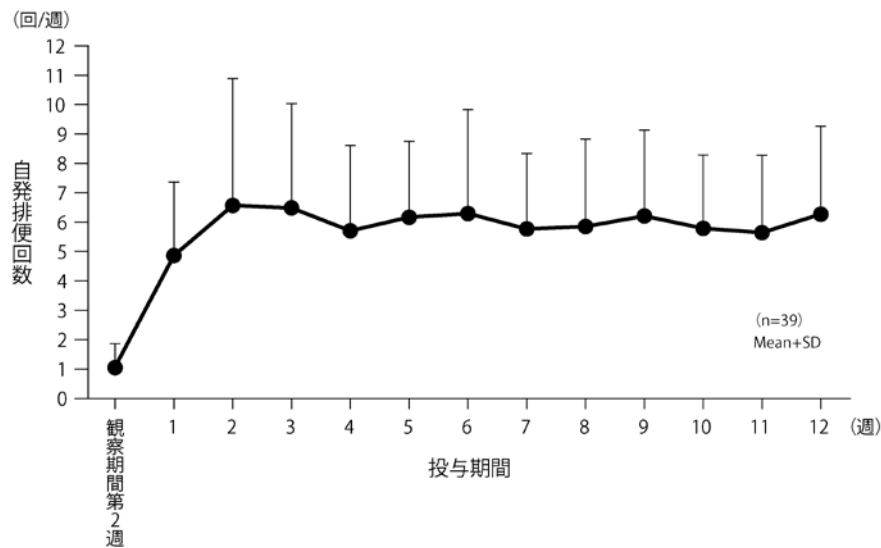


図 V-3. 自発排便回数の推移

13) 社内資料(小児国内第Ⅲ相試験)[承認時評価資料]

### (3) 臨床薬理試験

該当資料なし

### (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

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

## V. 治療に関する項目

### 2) 比較試験

国内第Ⅲ相試験(AJG555/CT1、検証期:プラセボ対照試験、継続期:長期投与試験)<sup>9)</sup>

#### 【試験の概要】

目的	慢性便秘患者を対象に本剤又はプラセボを2週間経口投与し、検証期第2週の自発排便 <sup>*1</sup> 回数の観察期間第2週からの変化量を有効性の主要評価項目として本剤のプラセボに対する優越性を二重盲検試験により検証するとともに安全性について検討する。さらに、本剤を52週間投与したときの安全性及び有効性について非盲検試験により検討する。									
試験デザイン	プラセボ対照無作為化二重盲検多施設共同並行群間比較試験+非盲検長期継続投与試験									
対象	慢性便秘患者									
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>慢性便秘症の患者</li> <li>同意取得時の6ヵ月以上前から自発排便回数が平均3回/週未満である患者</li> <li>同意取得時の6ヵ月以上前から自発排便に関連した以下の症状を1つ以上有している患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>(ア) 排便の25%以上にいきみがある</li> <li>(イ) 排便の25%以上に兎糞状便又は硬便がある</li> <li>(ウ) 排便の25%以上に残便感がある</li> </ul> </li> <li>20歳以上(同意取得時)の患者の場合、5年以内に実施された大腸内視鏡検査又は注腸X線造影検査にて、大腸内に器質的に問題となる病変のないことが確認された患者</li> <li>年齢:15歳以上(同意取得時)</li> <li>2週間の観察期間の自発排便回数が6回未満の患者 等</li> </ul>									
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>便塞栓を有する患者</li> <li>腸管穿孔を有する患者又は既往歴のある患者</li> <li>消化管閉塞を有する患者又は既往歴のある患者</li> <li>麻痺性イレウスを有する患者</li> <li>巨大結腸症を合併している患者</li> <li>ヒルシュスプルング病を合併している患者</li> <li>器質性便秘の患者又は疑われる患者</li> <li>症候性便秘、薬剤性便秘の患者又は疑われる患者</li> <li>結腸通過時間遅延型便秘の患者又は疑われる患者</li> <li>便排泄障害型便秘の患者又は疑われる患者</li> <li>脱腸を有する患者又は既往歴のある患者</li> <li>単純な虫垂切除以外の開腹手術歴のある患者 等</li> </ul>									
試験方法	<p>本剤6.9g包及びプラセボ6.9g包は1包を約62.5mLの水に溶解し、経口投与する。</p> <p>2週間の観察期間終了後、本登録日から本剤又はプラセボの投与を開始し、2週間投与する(検証期)。その後2週間休薬した後、本剤を52週間投与する(継続期)。</p> <p>検証期、継続期ともに1日1回2包投与から開始し、患者の状態により投与量を調節する。なお、投与量の増量及び減量は2包/回/日単位で行い、増量の場合は1日おきとし、投与量の上限は1日6包とする。投与のタイミングは、以下のとおり投与量に応じて1日1回又は1日2回とし、1日2回の場合は朝、夕に投与する。</p> <p>継続期において、来院時の直前2週間の完全自発排便<sup>*2</sup>回数が6回以上の場合、2包減量するか投与を休止する。投与休止後、1週間の自発排便回数が3回未満となった場合は休止前の投与量で投与を再開する。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="3">投与量及びタイミング</th> </tr> <tr> <th>2包</th> <th>4包</th> <th>6包</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2包×1回/日</td> <td>2包×2回/日 朝・夕</td> <td>(2包×1回、4包×1回)/日 朝・夕</td> </tr> </tbody> </table>	投与量及びタイミング			2包	4包	6包	2包×1回/日	2包×2回/日 朝・夕	(2包×1回、4包×1回)/日 朝・夕
投与量及びタイミング										
2包	4包	6包								
2包×1回/日	2包×2回/日 朝・夕	(2包×1回、4包×1回)/日 朝・夕								

\*1 自発排便 : 下剤/浣腸又は摘便なしに発現する排便。本試験においては、救済薬使用後24時間以内の排便は自発排便としない。

\*2 完全自発排便 : 残便感のない自発排便

## V. 治療に関する項目

救済薬	仮登録から最終の観測・検査まで、連続して72時間以上排便が認められない場合に限り、ピサコジル坐剤 10mg を救済薬として使用することを可とする。救済薬を1回使用しても排便が認められない場合には、試験継続の可否を医師が判断する。ただし、本剤又はプラセボ投与開始前日及び投与開始2日間の救済薬の使用は禁止する。
患者数	<p>《検証期》</p> <p>最大の解析対象集団 FAS: 本剤群 80 例、プラセボ群 76 例 (合計 156 例)</p> <p>安全性解析対象集団: 本剤群 80 例、プラセボ群 76 例 (合計 156 例)</p> <p>《継続期》</p> <p>最大の解析対象集団 FAS: 本剤群 153 例</p> <p>安全性解析対象集団: 本剤群 153 例</p>
主要評価項目	検証期第2週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量
副次評価項目	<p>《検証期》</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 検証期第1週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量</li> <li>・ 検証期第1週及び第2週の完全自発排便回数の観察期間第2週からの変化量</li> <li>・ 検証期第1週及び第2週の自発排便回数及び完全自発排便回数におけるレスポonder<sup>*3</sup>の割合</li> <li>・ 初回自発排便発現までの日数</li> <li>・ 救済薬の使用状況</li> <li>・ Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度 等</li> </ul> <p>《継続期》</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 継続期各週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量</li> <li>・ 継続期各週の完全自発排便回数の観察期間第2週からの変化量</li> <li>・ 継続期各週の自発排便回数におけるレスポonderの割合</li> <li>・ 継続期各週の完全自発排便回数におけるレスポonderの割合</li> <li>・ 救済薬の使用状況</li> <li>・ Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度</li> <li>・ 本剤投与包数</li> <li>・ 本剤休薬日数 等</li> </ul>
安全性	有害事象、臨床検査、バイタルサイン
解析方法	主要評価項目の主解析は、「検証期第2週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量」に正規分布を仮定し、観察期間第2週の自発排便回数を共変量とした共分散分析 (ANCOVA) を適用する。解析結果として共分散分析で調整された「自発排便回数の変化量の差」の推定値、95%信頼区間、p 値を算出する。

\*3 レスポonder : 1週間あたりの排便回数が、観察期間第2週より1回以上改善し、かつ3回以上である患者をレスポonderとする。

9) 社内資料(成人国内第Ⅲ相試験) [承認時評価資料]

### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

### 【使用上の注意】

#### 6. 適用上の注意

##### (1) 調製方法

本品1包あたりコップ1/3程度(約60mL)の水に溶解する。溶解後は速やかに服用すること。

## V. 治療に関する項目

### 【主要評価項目】

- 検証期第2週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(FAS)

検証期第2週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(Mean±SD)は、プラセボ群 1.64±2.00 回、本剤群 4.25±2.93 回であり、観察期間第2週の自発排便回数を共変量とした共分散分析を行った結果、本剤群のプラセボ群に対する優越性が検証された(共分散分析:p<0.0001)(表V-3、図V-4)。

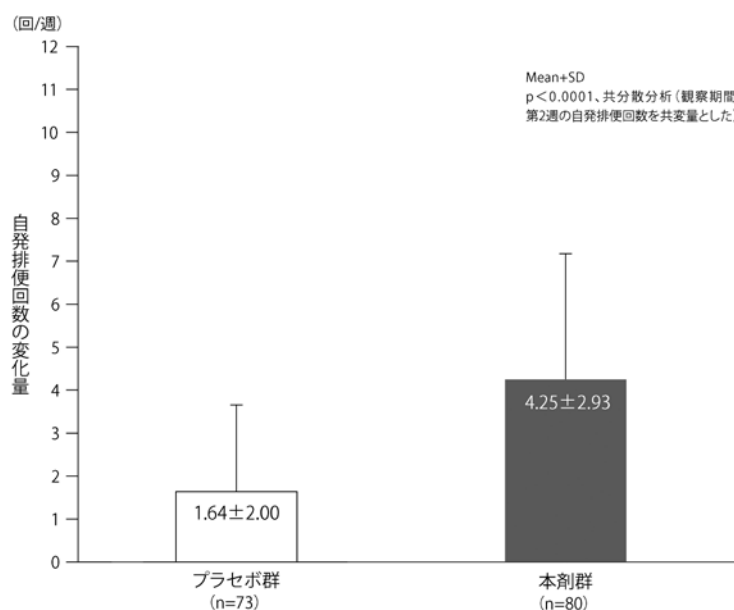
表V-3. 検証期第2週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(FAS)

(Mean±SD)

投与群	自発排便回数(回)		変化量	変化量の群間差 <sup>注1)</sup> [95%信頼区間]	p値 <sup>注1)、2)</sup>
	観察期間第2週	検証期第2週			
プラセボ群	1.39±0.87 (76例)	3.07±2.16 (73例)	1.64±2.00 (73例)	2.66 [1.86 - 3.45]	p<0.0001
本剤群	1.60±0.94 (80例)	5.85±2.87 (80例)	4.25±2.93 (80例)		

注1) 観察期間第2週の自発排便回数を共変量とした共分散分析

注2) 有意水準両側 5%



図V-4. 検証期第2週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(FAS)

### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

## V. 治療に関する項目

### 【副次評価項目】

#### 《検証期》

##### ①検証期第1週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(FAS)

検証期第1週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(Mean±SD)は、プラセボ群 1.39±1.88 回、本剤群 3.33±2.53 回であり、本剤群の変化量はプラセボ群に対して有意に大きかった(差の95%信頼区間より)(表V-4)。

表V-4. 検証期第1週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(FAS)

(Mean±SD)

投与群	観察期間第2週 [95%信頼区間]	検証期第1週 [95%信頼区間]	変化量 [95%信頼区間]
プラセボ群 (回/週)	1.39±0.87 [1.20 - 1.59] (n=76)	2.79±1.99 [2.34 - 3.24] (n=76)	1.39±1.88 [0.97 - 1.82] (n=76)
本剤群 (回/週)	1.60±0.94 [1.39 - 1.81] (n=80)	4.93±2.49 [4.37 - 5.48] (n=80)	3.33±2.53 [2.76 - 3.89] (n=80)
両群間の差 (回/週)	0.21 [-0.08 - 0.49]	2.14 [1.42 - 2.85]	1.93 [1.22 - 2.64]

##### ②検証期第1週及び第2週の完全自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(FAS)

検証期第1週及び第2週の完全自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(Mean±SD)は、それぞれ、プラセボ群 0.74±1.39 回、0.92±1.65 回、本剤群 1.23±1.68 回、1.76±2.21 回であり、本剤群の変化量はプラセボ群に対して検証期第2週で有意に大きかった(差の95%信頼区間より)(表V-5)。

表V-5. 検証期第1週及び第2週の完全自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(FAS)

(Mean±SD)

投与群	観察期間第2週 [95%信頼区間]	検証期第1週[95%信頼区間]		検証期第2週[95%信頼区間]	
			変化量		変化量
プラセボ群 (回/週)	0.38±0.67 [0.23 - 0.54] (n=76)	1.12±1.57 [0.76 - 1.48] (n=76)	0.74±1.39 [0.42 - 1.05] (n=76)	1.32±1.85 [0.88 - 1.75] (n=73)	0.92±1.65 [0.53 - 1.30] (n=73)
本剤群 (回/週)	0.41±0.74 [0.25 - 0.58] (n=80)	1.64±1.88 [1.22 - 2.06] (n=80)	1.23±1.68 [0.85 - 1.60] (n=80)	2.18±2.37 [1.65 - 2.70] (n=80)	1.76±2.21 [1.27 - 2.25] (n=80)
両群間の差 (回/週)	0.03 [-0.19 - 0.26]	0.52 [-0.03 - 1.07]	0.49 [0.00 - 0.98]	0.86 [0.18 - 1.54]	0.84 [0.22 - 1.47]

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

## V. 治療に関する項目

### ③検証期第1週及び第2週の自発排便回数におけるレスポonderの割合 (FAS)

検証期第1週の自発排便回数におけるレスポonderの割合は、プラセボ群 50.0% (38/76 例)、本剤群 80.0% (64/80 例)、検証期第2週は、プラセボ群 56.2% (41/73 例)、本剤群 86.3% (69/80 例)であり、検証期第1週、第2週ともに、本剤群の自発排便回数におけるレスポonderの割合はプラセボ群に対して有意に高かった (Fisher の正確検定: 検証期第1週、第2週ともに  $p < 0.0001$ ) (図 V-5)。

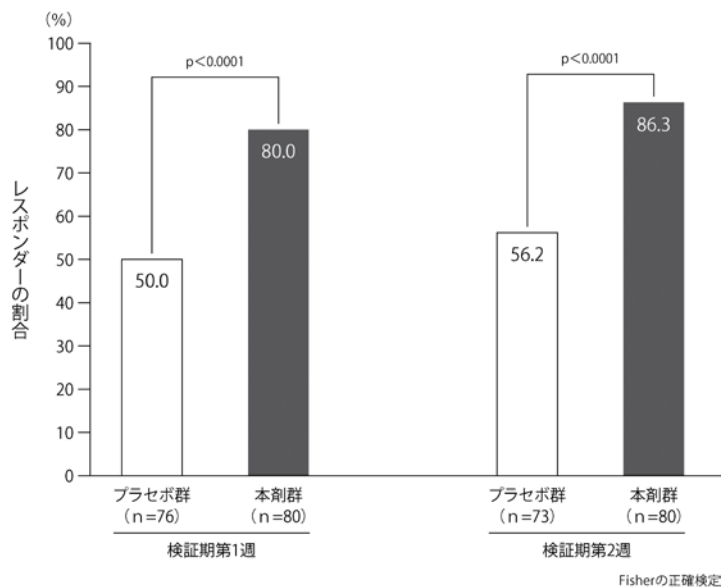


図 V-5. 自発排便回数におけるレスポonderの割合 (FAS)

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。



## V. 治療に関する項目

### ④ 検証期第1週及び第2週の完全自発排便回数におけるレスポonderの割合 (FAS)

検証期第1週の完全自発排便回数におけるレスポonderの割合は、プラセボ群 19.7% (15/76 例)、本剤群 23.8% (19/80 例)、検証期第2週は、プラセボ群 24.7% (18/73 例)、本剤群 37.5% (30/80 例) であり、検証期第1週、第2週とも、本剤群の完全自発排便回数におけるレスポonderの割合はプラセボ群に対して高かったが、有意差は認められなかった (Fisher の正確検定: 検証期第1週  $p=0.5667$ 、検証期第2週  $p=0.1162$ ) (図 V-6)。

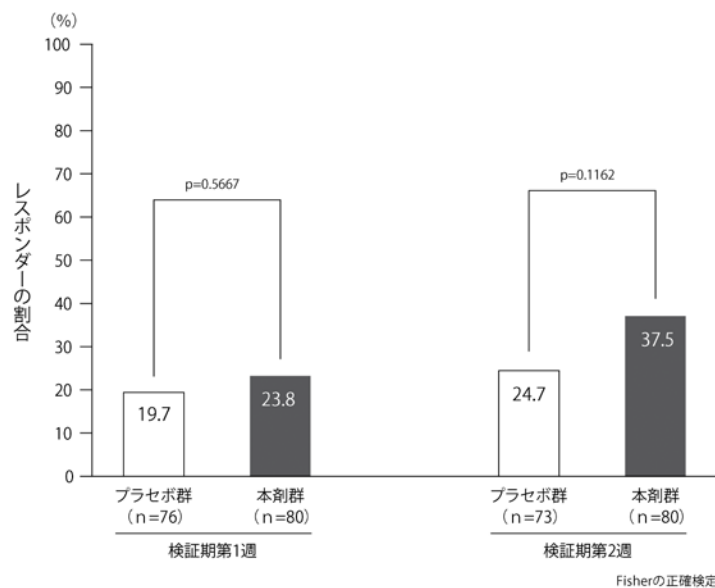


図 V-6. 完全自発排便回数におけるレスポonderの割合 (FAS)

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

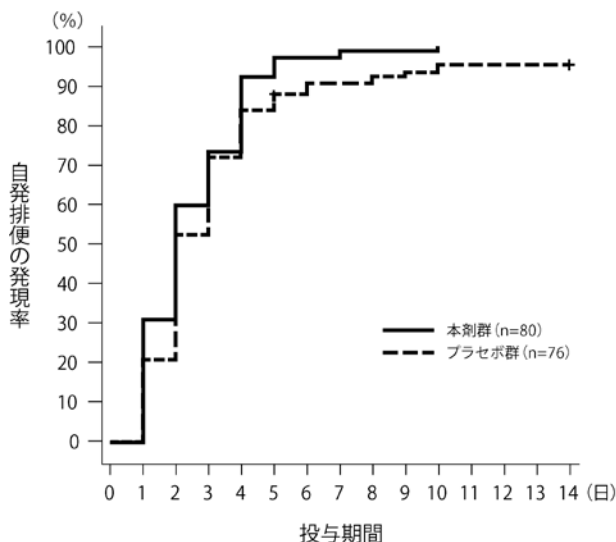
通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

## V. 治療に関する項目

### ⑤初回自発排便発現までの日数(FAS)

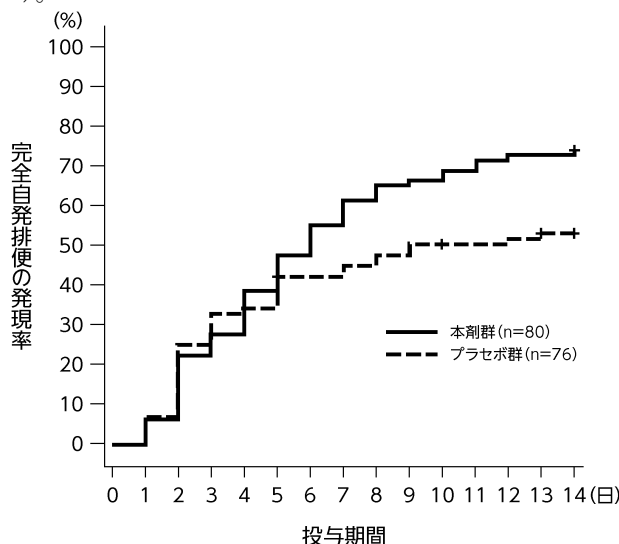
検証期第2週までの自発排便の発現率は、プラセボ群 94.7% (72/76 例)、本剤群 100.0% (80/80 例)であった。初回自発排便発現までの日数の中央値(Kaplan-Meier 法による推定)は、プラセボ群、本剤群ともに2.0日であり、両群の間に有意差は認められなかった(Log-rank 検定:  $p=0.0757$ ) (図V-7)。



図V-7. 初回自発排便をイベントとした Kaplan-Meier 法による推定 (FAS)

### ⑥初回完全自発排便発現までの日数(FAS)

検証期第2週までの完全自発排便の発現率は、プラセボ群 52.6% (40/76 例)、本剤群 73.8% (59/80 例)であった。初回完全自発排便発現までの日数の中央値(Kaplan-Meier 法による推定)は、プラセボ群 9.0日、本剤群 6.0日であり、初回完全自発排便発現までの日数は本剤群のほうが有意に短かった(Log-rank 検定:  $p=0.0293$ ) (図V-8)。



図V-8. 初回完全自発排便をイベントとした Kaplan-Meier 法による推定 (FAS)

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

## V. 治療に関する項目

### ⑦救済薬の使用状況 (FAS)

観察期間第1週及び第2週に救済薬(ピサコジル坐剤 10mg)を使用した患者の割合は、それぞれ、プラセボ群 27.6% (21/76 例) 及び 23.7% (18/76 例)、本剤群 18.8% (15/80 例) 及び 21.3% (17/80 例) であった。検証期第1週及び第2週では、それぞれ、プラセボ群 14.5% (11/76 例) 及び 14.7% (11/75 例)、本剤群 5.0% (4/80 例) 及び 6.3% (5/80 例) であった。

### ⑧Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度 (FAS)

1週間あたりの Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値 (Mean±SD) は、観察期間第2週においてプラセボ群 2.2±1.1、本剤群 2.1±1.0、検証期第1週においてプラセボ群 2.8±1.2、本剤群 3.9±1.1 であった。また、検証期第2週においてプラセボ群 3.3±1.4、本剤群 4.3±1.1 であり、検証期第1週及び第2週における本剤群の便硬度の中央値はプラセボ群より高く、便硬度として健全な糞便とされる Bristol 便形状スケール 4<sup>7)</sup> に近似した (図 V-9)。

Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値のスコア分類別割合は、検証期第1週、第2週ともにプラセボ群に対して本剤群で有意な改善が認められた (Wilcoxon 順位和検定: 検証期第1週、第2週ともに  $p < 0.0001$ ) (表 V-6)。

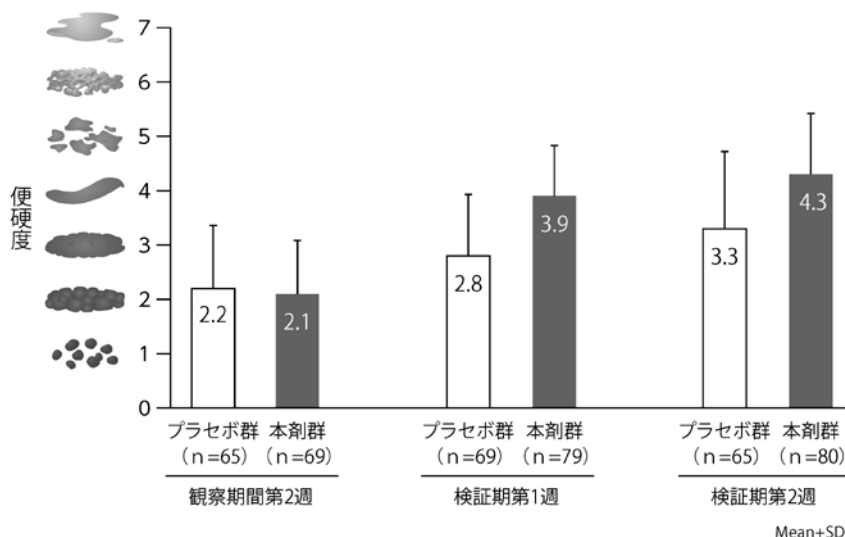


図 V-9. Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値 (FAS)

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

## V. 治療に関する項目

表 V-6. Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度 (中央値) のスコア分類別の割合 (FAS)

		n	スコア							Wilcoxon 順位和検定
			1	2	3	4	5	6	7	
観察期間 第2週	プラセボ群	65	23 (35.4)	20 (30.8)	14 (21.5)	5 (7.7)	3 (4.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	本剤群	69	24 (34.8)	21 (30.4)	19 (27.5)	4 (5.8)	1 (1.4)	0 (0.0)	0 (0.0)	
検証期 第1週	プラセボ群	69	11 (15.9)	18 (26.1)	15 (21.7)	22 (31.9)	3 (4.3)	0 (0.0)	0 (0.0)	
	本剤群	79	3 (3.8)	4 (5.1)	20 (25.3)	29 (36.7)	20 (25.3)	3 (3.8)	0 (0.0)	p<0.0001
検証期 第2週	プラセボ群	65	7 (10.8)	12 (18.5)	16 (24.6)	19 (29.2)	8 (12.3)	2 (3.1)	1 (1.5)	
	本剤群	80	1 (1.3)	6 (7.5)	4 (5.0)	35 (43.8)	25 (31.3)	9 (11.3)	0 (0.0)	p<0.0001

<参考> Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度<sup>7),14)</sup>

スケール	便形状
1	硬くてコロコロの兔糞状の(排便困難な)便
2	ソーセージ状であるがでこぼこした(塊状の)便
3	表面にひび割れのあるソーセージ状の便
4	表面がなめらかで柔らかいソーセージ状、あるいは蛇のようなとぐろを巻く便
5	はっきりとした断端のある柔らかい半分固形の(容易に排便できる)便
6	端がほぐれて、ふにゃふにゃの不定形の小片便、泥状の便
7	水様で、固形物を含まない液体状の便

**【用法及び用量】**

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

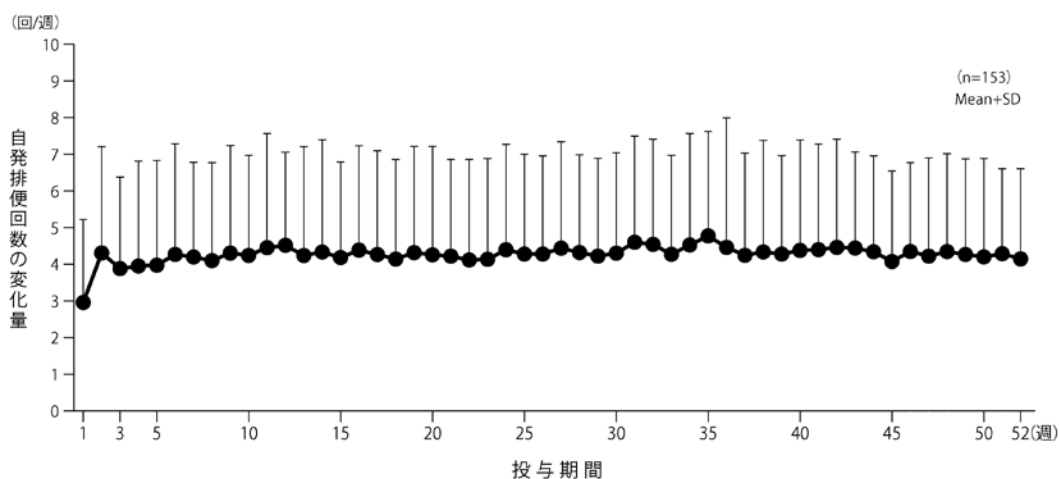
通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

## V. 治療に関する項目

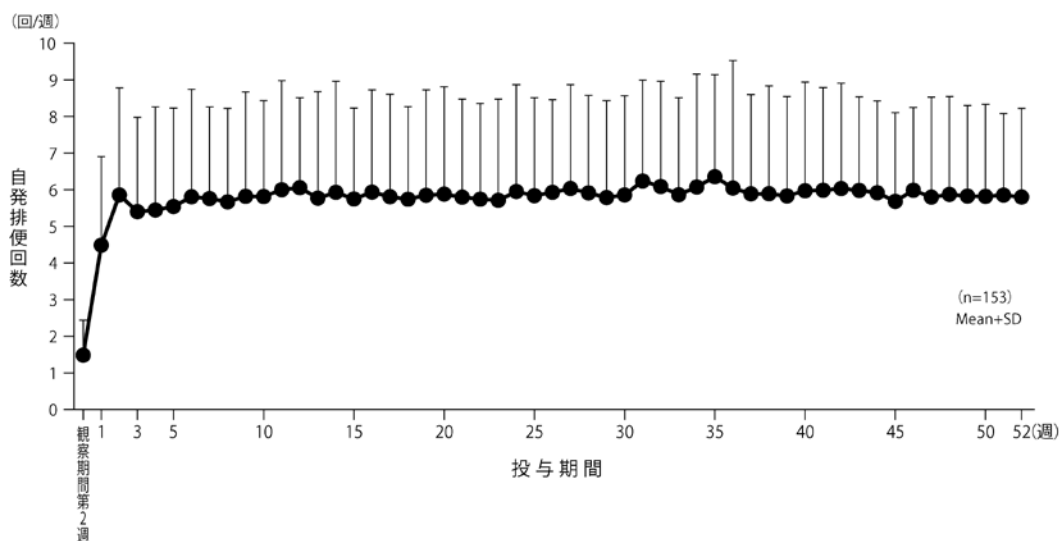
### 《継続期》

#### ①継続期各週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(FAS)

自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(Mean±SD)は、継続期第1週 2.98±2.27回、第2週 4.34±2.89回で第2週まで増加傾向を示し、第2週以降は3.89～4.82回で第52週まで推移した。継続期第1週から継続期第52週までの自発排便回数は、いずれの時点においても観察期間第2週と比較して有意な増加が認められた(差の95%信頼区間より)(図V-10、11)。



図V-10. 自発排便回数の観察期間第2週からの変化量の推移(FAS)



図V-11. 自発排便回数の推移(FAS)

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

## V. 治療に関する項目

### ②継続期各週の完全自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(FAS)

完全自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(Mean±SD)は、継続期第1週 1.42±1.89回であり、第1週以降、1.42~2.78回で第52週まで推移した。継続期第1週から継続期第52週までの完全自発排便回数は、いずれの時点においても観察期間第2週と比較して有意な増加が認められた(差の95%信頼区間より)(図V-12、13)。

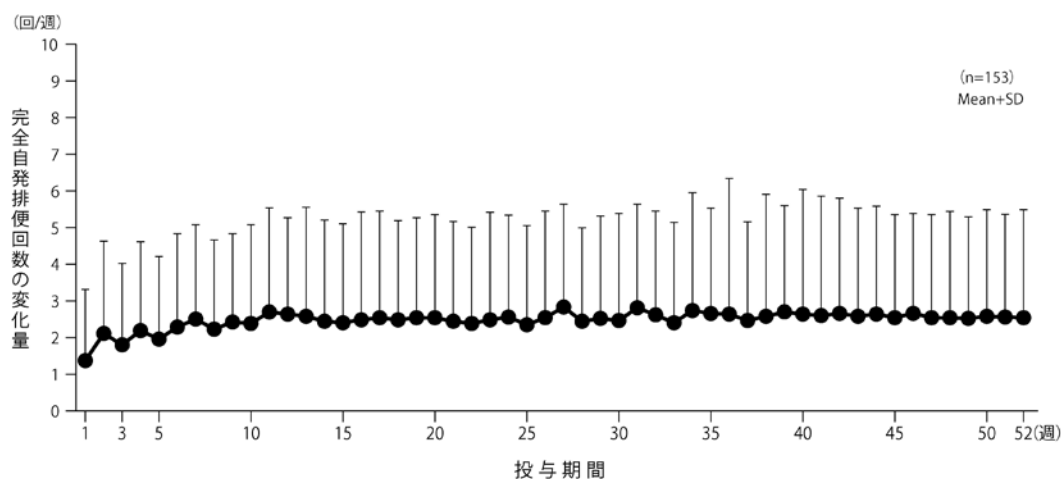


図 V-12. 完全自発排便回数の観察期間第2週からの変化量の推移(FAS)

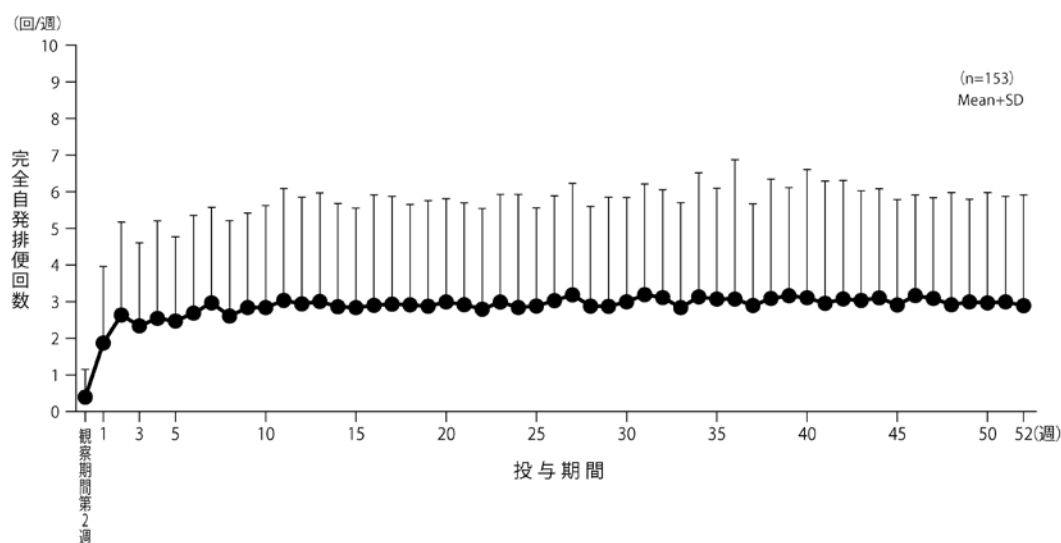


図 V-13. 完全自発排便回数の推移(FAS)

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

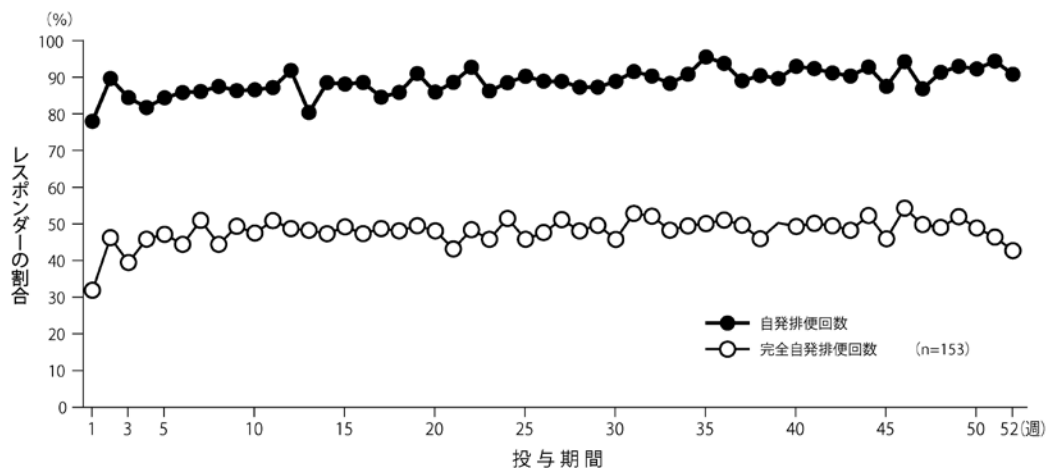
通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

## V. 治療に関する項目

### ③継続期各週の自発排便回数及び完全自発排便回数におけるレスポonderの割合 (FAS)

自発排便回数におけるレスポonderの割合は、継続期第1週 78.4%であり、第1週以降は 78.4~94.0%で第52週まで推移した(図V-14)。

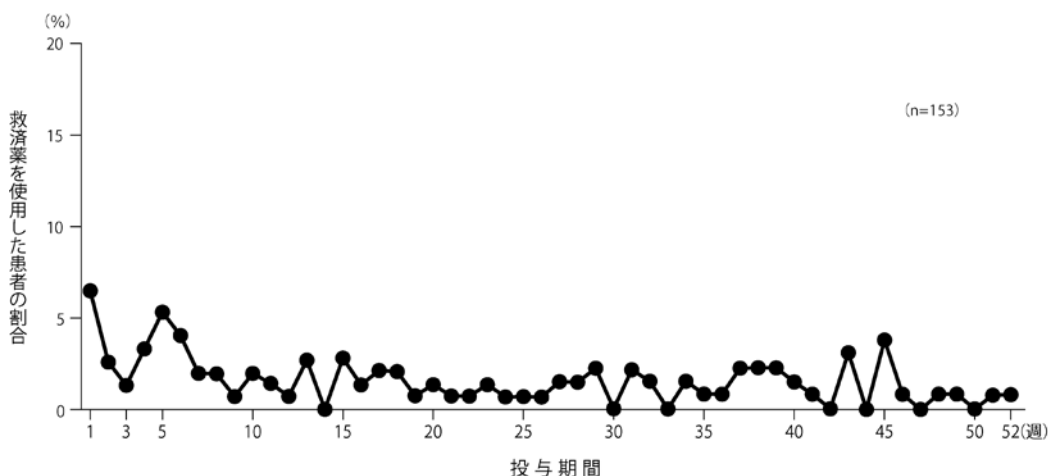
完全自発排便回数におけるレスポonderの割合は、継続期第1週 32.0%であり、第1週以降は 32.0~54.6%で第52週まで推移した(図V-14)。



図V-14. 自発排便回数及び完全自発排便回数におけるレスポonderの割合の推移 (FAS)

### ④継続期の救済薬の使用状況 (FAS)

救済薬(ピサコジル坐剤 10mg)を使用した患者の割合は、継続期第1週 6.5%、第2週 2.6%、第4週 3.3%、第12週 0.7%、第24週 0.7%、第52週 0.8%であった。観察期間第1週及び第2週に救済薬を使用した検証期本剤群の患者の割合 18.8%及び 21.3%と比較して、救済薬を使用した患者の割合は減少し、第2週以降、第52週まで安定した推移を示した(図V-15)。



図V-15. 救済薬を使用した患者の割合の推移 (FAS)

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

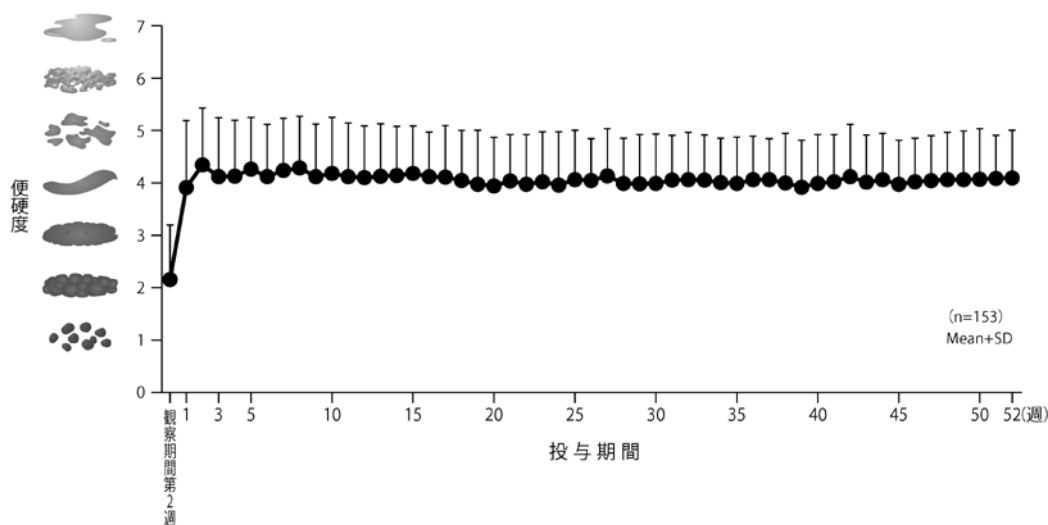
## V. 治療に関する項目

### ⑤継続期の Bristol 便形状スケール\*に基づいた便硬度(FAS)

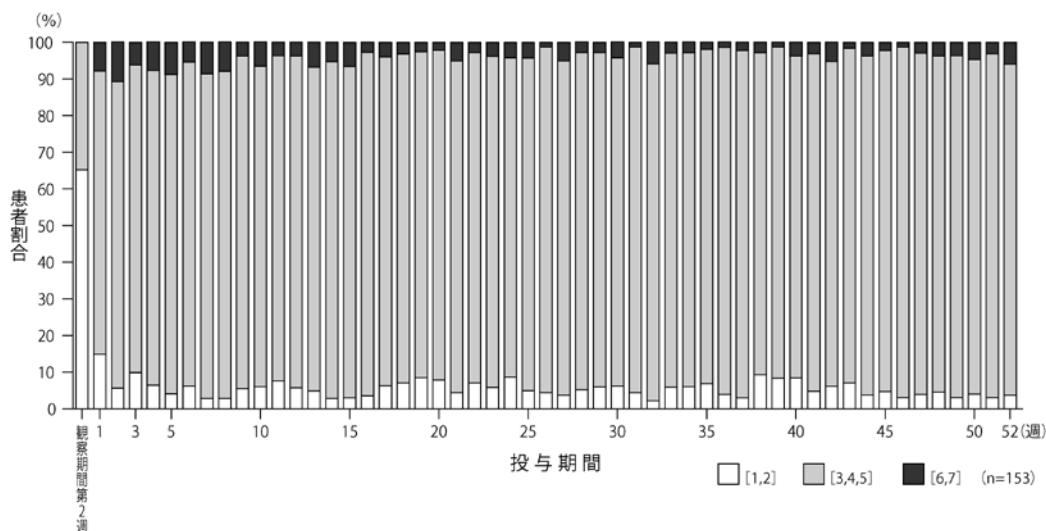
1週間あたりの Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値(Mean±SD)は、観察期間第2週 2.14±1.06、継続期第1週 3.93±1.25 であり、第1週以降は 3.91~4.36 で第52週まで健常な糞便の便形状とされるスケール4に近似した値で安定して推移した(図V-16)。

1週間あたりの Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値を[1,2]、[3,4,5]、[6,7]に分類した場合の割合は、観察期間第2週に対し、継続期第1週より[1,2]の分類が減少するとともに、[3,4,5]及び[6,7]の分類の増加が認められた(図V-17)。

\*:p23の<参考>を参照



図V-16. Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値の推移(FAS)



図V-17. Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値スコアを3分類した場合の割合(FAS)

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。



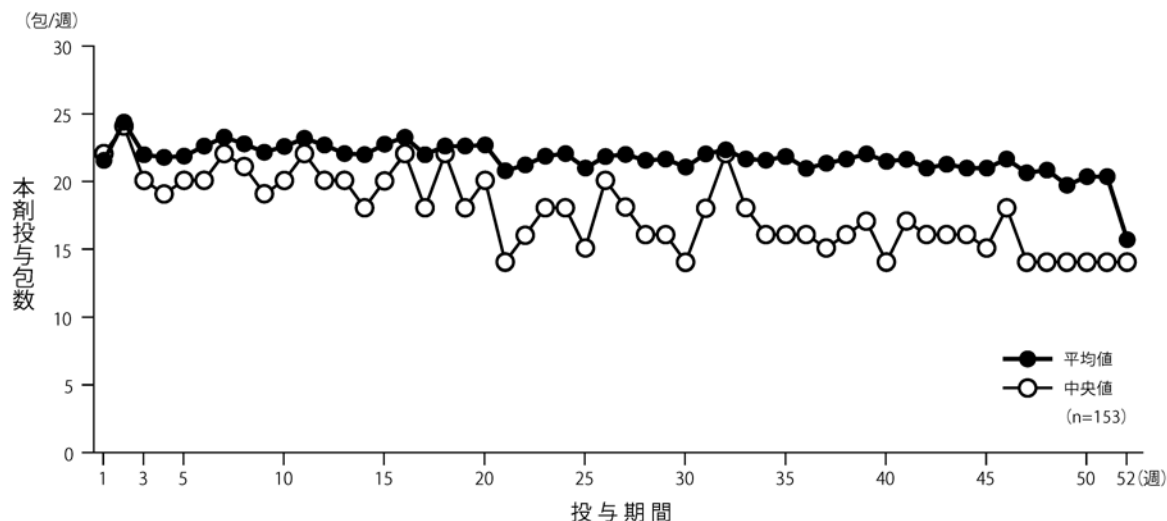
## V. 治療に関する項目

### ⑥継続期の本剤投与包数(FAS)

1週間あたりの本剤投与包数(Mean±SD)は、継続期第1週21.5±7.3包であり、第1週以降は第51週まで19.7~24.3包で推移した(図V-18)。

第52週は規定日(365日目)以前に最終来院\*した患者がおり、週あたりの投与日数が7日を満たさない患者が含まれた。そのため、15.7±13.4包と他の週に比べ本剤の投与包数が少なかった。

\*:投与期間中の来院の許容範囲は±7日と規定されていた。



図V-18. 本剤投与期間の各週毎の投与包数の推移(FAS)

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

## V. 治療に関する項目

### ⑦継続期の本剤休薬日数(FAS)

電子患者日誌によって、朝夜どちらの服薬も 0 あるいは未入力であった場合を休薬とすると、継続期では、143 例に 55.2±80.4 日 (Mean±SD) の本剤の休薬がみられた。そのうち、症状の改善に伴い、医師の指示により休薬した患者は 23 例であり、休薬日数の平均値は 60.2 日、中央値は 17.0 日であった(表 V-7)。また、症状改善による休薬開始週数と休薬 1 回あたりの休薬期間を患者別に示した(図 V-19)。

表 V-7. 本剤休薬日数(FAS)

	例数	平均日数	標準偏差	最大値	第 3 四分位点	中央値	第 1 四分位点	最小値
全ての本剤休薬	143	55.2	80.4	344	68.0	17.0	5.0	1
症状改善による休薬	23	60.2	84.1	344	83.0	17.0	11.0	7

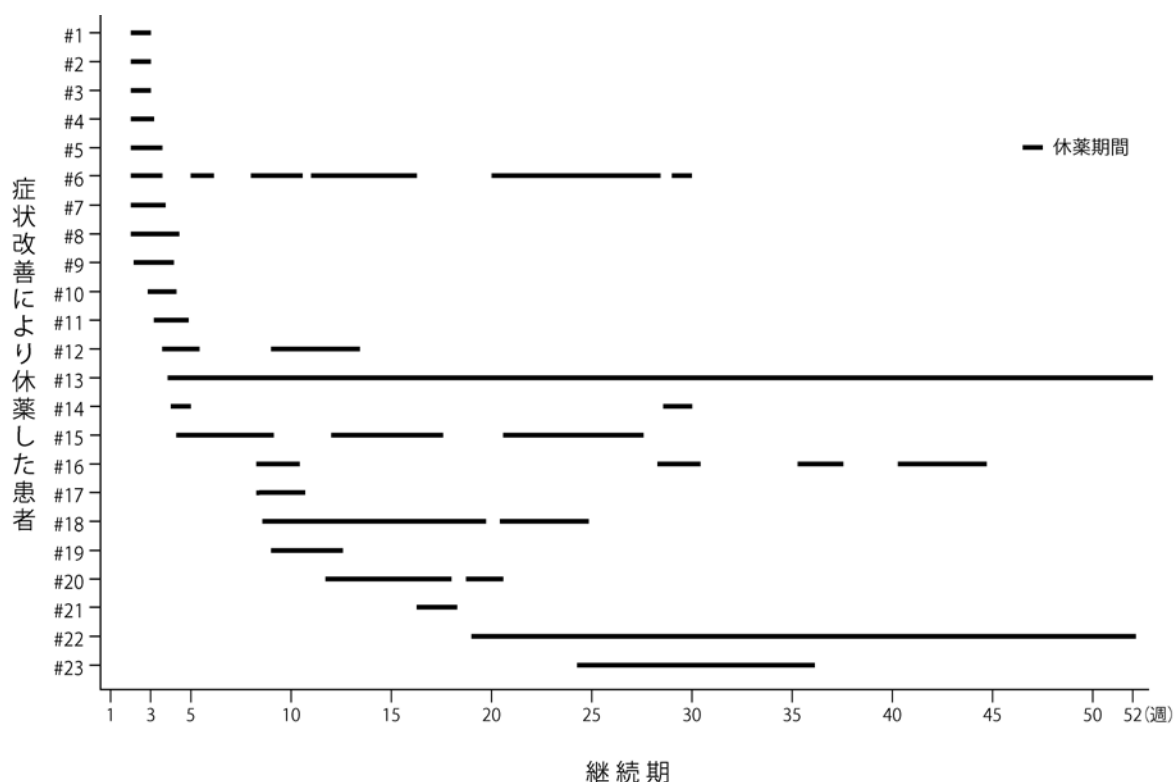


図 V-19. 症状改善により休薬した患者別の休薬期間

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

## V. 治療に関する項目

### 【安全性】

#### • 副作用

検証期における有害事象の発現率は、プラセボ群 19.7% (15/76 例)、本剤群 20.0% (16/80 例)、副作用の発現率は、プラセボ群 5.3% (4/76 例)、本剤群 7.5% (6/80 例)であった。2%以上発現した副作用は本剤群の腹部膨満 2.5% (2 例/80 例)のみであり、投与中止に至った副作用は、本剤群の湿疹 1.3% (1/80 例)のみであった。

全期間(検証期から継続期第 52 週まで)の有害事象<sup>注)</sup>の発現率は 78.8% (123/156 例)であり、副作用<sup>注)</sup>の発現率は 21.2% (33/156 例)であった。2%以上発現した副作用は、腹痛 4.5% (7 例)、下痢 3.8% (6 例)、悪心 3.2% (5 例)、腹部膨満 2.6% (4 例)の 4 事象であった。死亡に至った副作用、死亡以外の重篤な副作用の発現は認められなかった。投与中止に至った副作用は、腹部不快感、悪心、湿疹、紅斑、各 0.6% (各 1/156 例)の 4 事象であった。

2%以上発現した副作用について、検証期の 1 日目から 90 日ごとに区分した場合の時期別初回発現率を以下の表に示した。いずれの副作用も、1~90 日に 2%以上の発現率を示したが、91 日以降は 2%以上の発現は認められなかった(表 V-8)。

注): 全期間の有害事象および副作用は検証期のプラセボ群で発現した事象を含む。

表 V-8. 主な副作用の時期別初回発現率

投与開始からの日数	腹痛	下痢	悪心	腹部膨満
1~90 日	5 (3.2)	6 (3.8)	4 (2.6)	4 (2.6)
91~180 日	1 (0.6)	—	1 (0.6)	—
181~270 日	—	—	—	—
271~360 日	1 (0.6)	—	—	—
361 日~	—	—	—	—

(N=156)

#### • 臨床検査、バイタルサイン

全期間(検証期から継続期第 52 週まで)の血液学的検査値、血液生化学的検査、尿検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。バイタルサイン(収縮期血圧、拡張期血圧、体重及び脈拍数)のいずれの項目についても、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

### 3) 安全性試験

長期投与試験は、国内第Ⅲ相試験(AJG555/CT1)<sup>9)</sup>の継続期で実施した。

「3. (5) 検証的試験 2) 比較試験」の項参照

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

## V. 治療に関する項目

### 4) 患者・病態別試験

国内第Ⅲ相試験(AJG555/CT2、小児対象一般臨床試験)<sup>13)</sup>

#### 【試験の概要】

目的	小児慢性便秘患者を対象に、本剤を 2 週間経口投与したときの有効性及び安全性について検討する。さらに、12 週間投与時の安全性及び有効性についても検討する。														
試験デザイン	ベースライン対照非盲検多施設共同試験														
対象	小児慢性便秘患者														
主な登録基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>慢性便秘症の患者</li> <li>同意取得時の 2 ヶ月以上前から自発排便<sup>*1</sup>回数が平均 2 回/週以下である患者</li> <li>同意取得時の 2 ヶ月以上前から自発排便に関連した以下の症状を 1 つ以上有している患者               <ul style="list-style-type: none"> <li>(ア) 排便の 25% 以上にいきみがある。</li> <li>(イ) 排便の 25% 以上に兎糞状便又は硬便がある。</li> <li>(ウ) 排便の 25% 以上に肛門出血がある。</li> <li>(エ) 排便の 25% 以上に排便時痛がある。</li> </ul> </li> <li>年齢: 2 歳以上 14 歳以下 (同意取得時)</li> <li>2 週間の観察期間の自発排便回数が 4 回以下の患者 等</li> </ul>														
主な除外基準	<ul style="list-style-type: none"> <li>器質性便秘の患者又は疑われる患者</li> <li>症候性便秘の患者又は疑われる患者</li> <li>薬剤性便秘の患者又は疑われる患者</li> <li>巨大結腸症を合併している患者、遺糞症の患者</li> <li>結腸通過時間遅延型便秘の患者又は疑われる患者</li> <li>便秘排泄障害型便秘の患者又は疑われる患者</li> <li>単純な虫垂切除以外の開腹手術歴のある患者</li> <li>腸管穿孔を有する患者又は既往歴のある患者</li> <li>麻痺性イレウスを合併している患者 等</li> </ul>														
試験方法	<p>本剤 6.9g 包 1 包を水約 62.5mL に溶解し、経口投与する。 2 週間の観察期間終了後、本登録日から本剤の投与を開始し、12 週間投与する。</p> <p>&lt; 2～11 歳 (同意取得時) の場合 &gt; 開始時の投与量は、年齢が 2～6 歳の患者では 1 日 1 回 1 包、年齢が 7～11 歳の患者では 1 日 1 回 2 包とし、患者の状態により投与量を調節する。なお、投与量の増量は 1 包/回/日単位で行い、増量の場合は 1 日おきとし、投与量の上限は 1 日 4 包とする。投与のタイミングは、以下のとおり投与量に応じて 1 日 1 回又は 1 日 2 回の投与とし、1 日 2 回の場合は朝、夕に投与する。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="4">投与量及びタイミング</th> </tr> <tr> <th>1 包</th> <th>2 包</th> <th>3 包</th> <th>4 包</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>1 包×1 回/日</td> <td>2 包×1 回/日</td> <td>(1 包×1 回、2 包×1 回)/日 朝・夕</td> <td>2 包×2 回/日 朝・夕</td> </tr> </tbody> </table>			投与量及びタイミング				1 包	2 包	3 包	4 包	1 包×1 回/日	2 包×1 回/日	(1 包×1 回、2 包×1 回)/日 朝・夕	2 包×2 回/日 朝・夕
投与量及びタイミング															
1 包	2 包	3 包	4 包												
1 包×1 回/日	2 包×1 回/日	(1 包×1 回、2 包×1 回)/日 朝・夕	2 包×2 回/日 朝・夕												

\*1 自発排便 : 下剤/浣腸又は摘便なしに発現する排便。本試験においては、救済薬使用後 24 時間以内の排便は自発排便としない。

## V. 治療に関する項目

試験方法 (続き)	<p>&lt;12~14歳(同意取得時)の場合&gt; 1日1回2包投与から開始し、患者の状態により投与量を調節する。なお、投与量の増量及び減量は2包/回/日単位で行い、増量の場合は1日おきとし、投与量の上限は1日6包とする。投与のタイミングは、以下のとおり投与量に応じて1日1回又は1日2回とし、1日2回の場合は朝、夕に投与する。</p> <table border="1" style="margin-left: auto; margin-right: auto;"> <thead> <tr> <th colspan="3">投与量及びタイミング</th> </tr> <tr> <th>2包</th> <th>4包</th> <th>6包</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>2包×1回/日</td> <td>2包×2回/日 朝・夕</td> <td>(2包×1回、4包×1回)/日 朝・夕</td> </tr> </tbody> </table>	投与量及びタイミング			2包	4包	6包	2包×1回/日	2包×2回/日 朝・夕	(2包×1回、4包×1回)/日 朝・夕
投与量及びタイミング										
2包	4包	6包								
2包×1回/日	2包×2回/日 朝・夕	(2包×1回、4包×1回)/日 朝・夕								
救済薬	<p>仮登録から最終の観察・検査まで、連続して72時間以上排便が認められない場合に限り、ピコスルファートナトリウム、グリセリン浣腸、ピサコジル坐剤のいずれか一つを救済薬として使用することを可とする。また、1剤目の救済薬で排便を認めない場合は、更に1剤の救済薬の使用を可とする。ただし、本剤投与開始日前日及び本剤投与開始2日間の救済薬の使用は禁止する。</p>									
患者数	<p>最大の解析対象集団 FAS: 本剤群 39例 安全性解析対象集団: 本剤群 39例</p>									
主要評価項目	投与期間第2週における自発排便回数の観察期間第2週からの変化量									
副次評価項目	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 投与期間各週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量</li> <li>・ 投与期間各週の完全自発排便*2回数の観察期間第2週からの変化量</li> <li>・ 投与期間各週の自発排便回数及び完全自発排便回数におけるレスポonder*3の割合</li> <li>・ 初回自発排便までの日数</li> <li>・ 救済薬の使用状況</li> <li>・ Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度</li> <li>・ 本剤投与包数 等</li> </ul>									
安全性	有害事象、臨床検査、バイタルサイン									
解析方法	<p>主要評価項目の主解析は投与期間第2週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量について、自発排便回数の変化量の差の要約統計量、95%信頼区間を算出し、変化量について対応のあるt-検定(1標本t-検定)を行う。安全性解析対象集団は本剤が1回以上投与された患者とした。なお、本剤投与回数については、年齢区分ごとにサブグループ解析を行なった。</p>									

\*2 完全自発排便 : 残便感のない自発排便

\*3 レスポonder : 1週間あたりの自発排便回数又は完全自発排便回数が、観察期間第2週より1回以上改善し、かつ3回以上である患者をレスポonderとする。

13) 社内資料(小児国内第Ⅲ相試験)[承認時評価資料]

### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

### 【使用上の注意】

#### 6. 適用上の注意

##### (1) 調製方法

本品1包あたりコップ1/3程度(約60mL)の水に溶解する。溶解後は速やかに服用すること。

## V. 治療に関する項目

### 【主要評価項目】

- 投与期間第2週における自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(FAS)

観察期間第2週及び投与期間第2週の自発排便回数(Mean±SD)は、それぞれ、1.00±0.89回及び6.54±4.38回であった。投与期間第2週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量は5.54±4.55回であり、投与期間第2週の自発排便回数は観察期間第2週と比較し有意な増加が認められた(1標本t-検定:p<0.0001)(表V-9)。

表V-9. 投与期間第2週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(FAS)

(Mean±SD)

投与群	例数	観察期間第2週	投与期間第2週	変化量	p値*
本剤群 (回/週)	39	1.00±0.89	6.54±4.38	5.54±4.55	p<0.0001

\* 1標本t-検定

### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

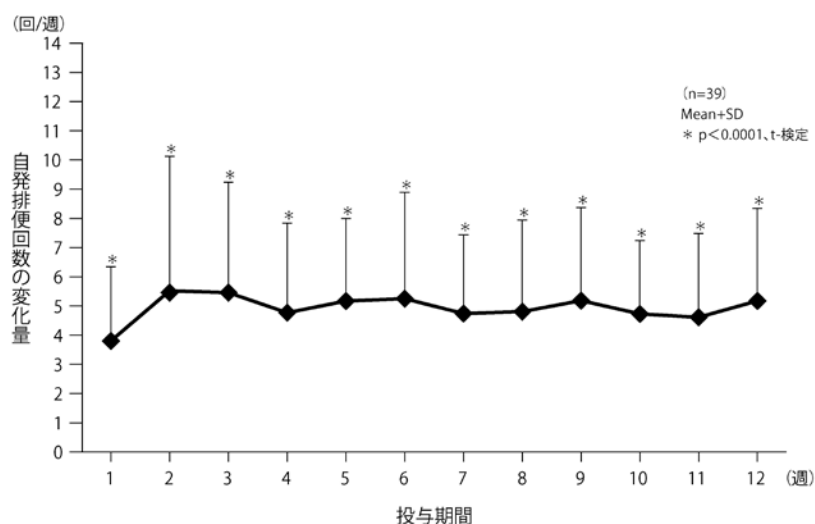
通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

## V. 治療に関する項目

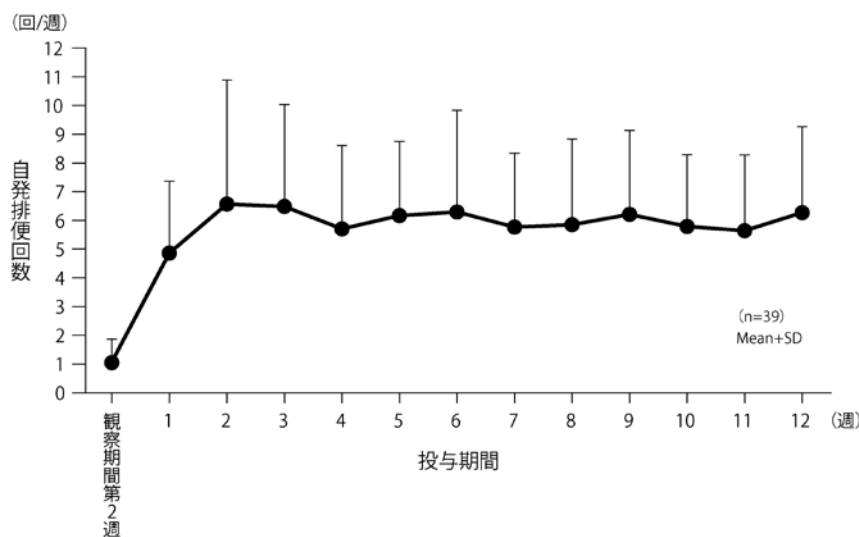
### 【副次評価項目】

#### ①投与期間各週の自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(FAS)

自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(Mean±SD)は、投与期間第1週 3.82±2.48回、第2週 5.54±4.55回であり、投与期間第2週以降は4.59~5.54回で第12週まで推移した。投与期間第1週以降の自発排便回数は、観察期間第2週と比較し有意な増加が認められた(1標本t-検定:投与期間各週において $p<0.0001$ ) (図V-20、21)。



図V-20. 自発排便回数の観察期間第2週からの変化量の推移(FAS)



図V-21. 自発排便回数の推移(FAS)

### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

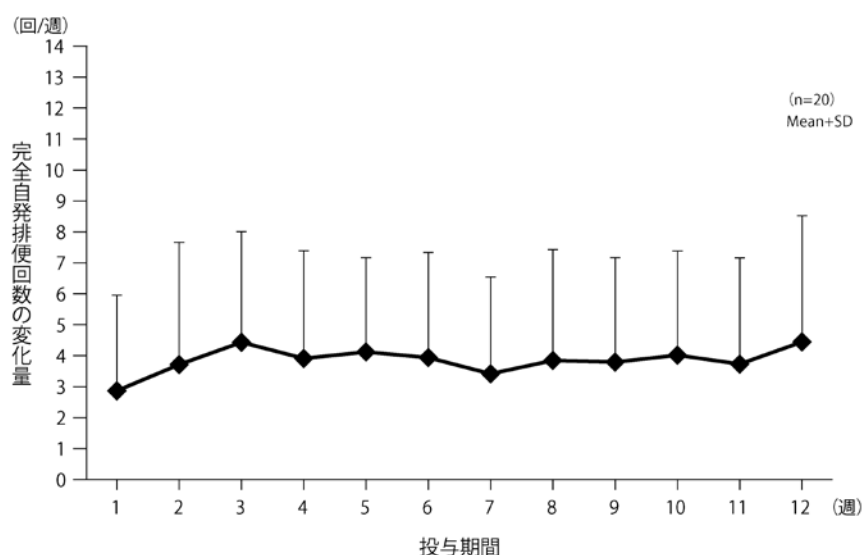
通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

## V. 治療に関する項目

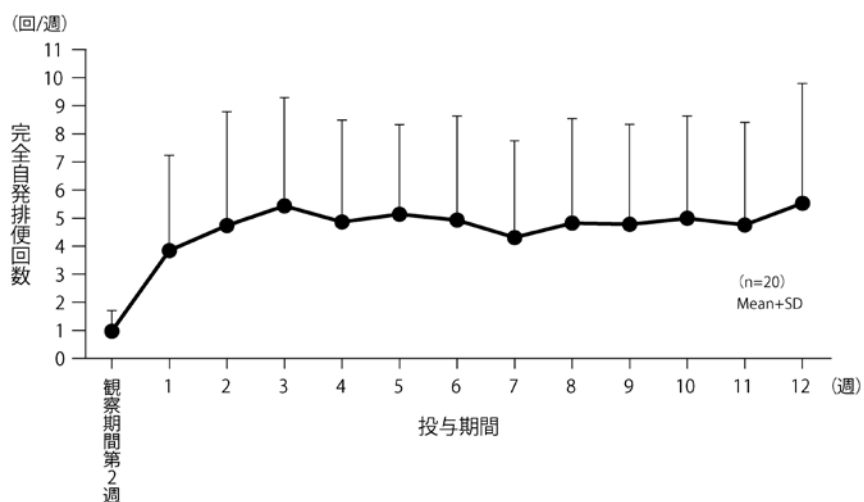
### ②投与期間各週の完全自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(FAS)

完全自発排便回数の観察期間第2週からの変化量(Mean±SD)は、投与期間第1週 2.85±3.07回、第2週 3.75±3.91回であり、第2週以降は3.40~4.46回で第12週まで推移した。投与期間第1週以降の完全自発排便回数は、観察期間第2週と比較し有意な増加が認められた(差の95%信頼区間より)(図V-22、23)。

※ 完全自発排便回数は完全排便感の意思表示可能な20例の患者のデータをもとに解析した。



図V-22. 完全自発排便回数の観察期間第2週からの変化量の推移(FAS)



図V-23. 完全自発排便回数の推移(FAS)

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。



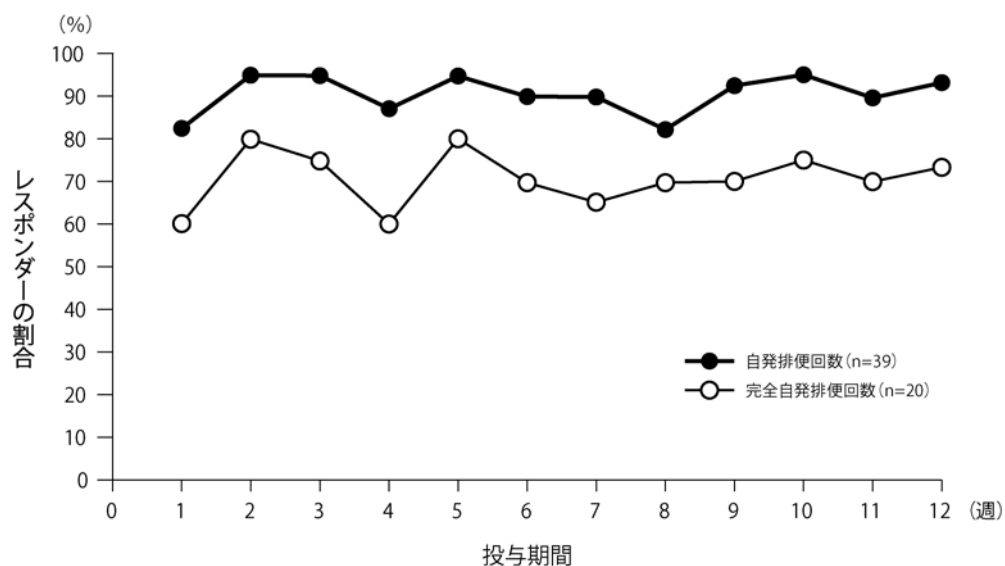
## V. 治療に関する項目

### ③投与期間各週の自発排便回数及び完全自発排便回数におけるレスポンドーの割合 (FAS)

自発排便回数におけるレスポンドーの割合は、投与期間第1週 82.1% (32/39 例) であり、82.1~94.9%で第12週まで推移した(図V-24)。

完全自発排便回数におけるレスポンドーの割合は、投与期間第1週 60.0% (12/20 例) であり、60.0~80.0%で第12週まで推移した(図V-24)。

※ 完全自発排便回数は完全排便感の意思表示可能な20例の患者のデータをもとに解析した。



図V-24. 自発排便回数及び完全自発排便回数におけるレスポンドーの割合の推移 (FAS)

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

## V. 治療に関する項目

### ④初回自発排便発現までの日数(FAS)

自発排便の発現率は 100% (39/39 例)であった。初回自発排便発現までの日数の中央値 (Kaplan-Meier 法による推定)は 2.0 日 (95%信頼区間:2.0~3.0 日)であった (図 V-25)。

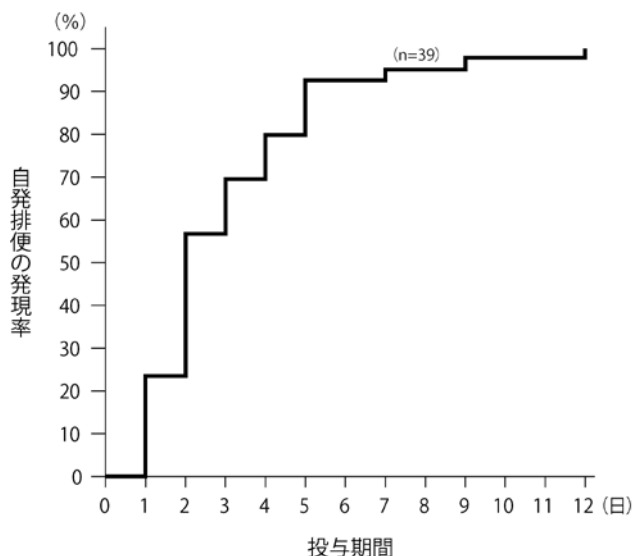


図 V-25. 初回自発排便をイベントとした Kaplan-Meier 法による推定 (FAS)

### ⑤初回完全自発排便発現までの日数(FAS)

完全自発排便の発現率は 90% (18/20 例)であった。初回完全自発排便発現までの日数の中央値 (Kaplan-Meier 法による推定)は 3.0 日 (95%信頼区間:1.0~6.0 日)であった (図 V-26)。

※ 完全自発排便回数は完全排便感の意思表示可能な 20 例の患者のデータをもとに解析した。

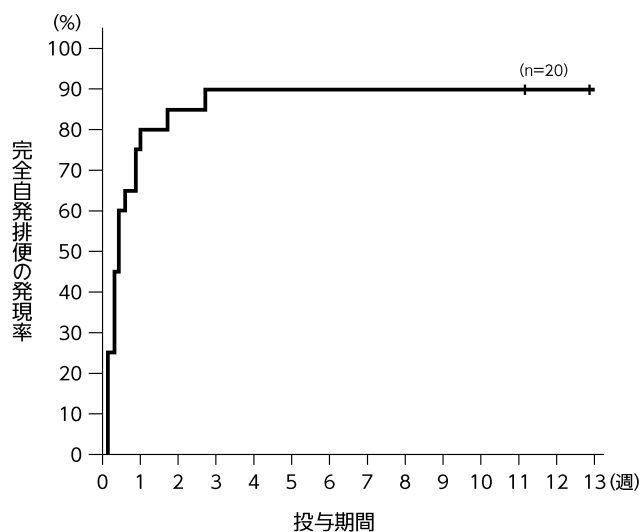


図 V-26. 初回完全自発排便をイベントとした Kaplan-Meier 法による推定 (FAS)

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

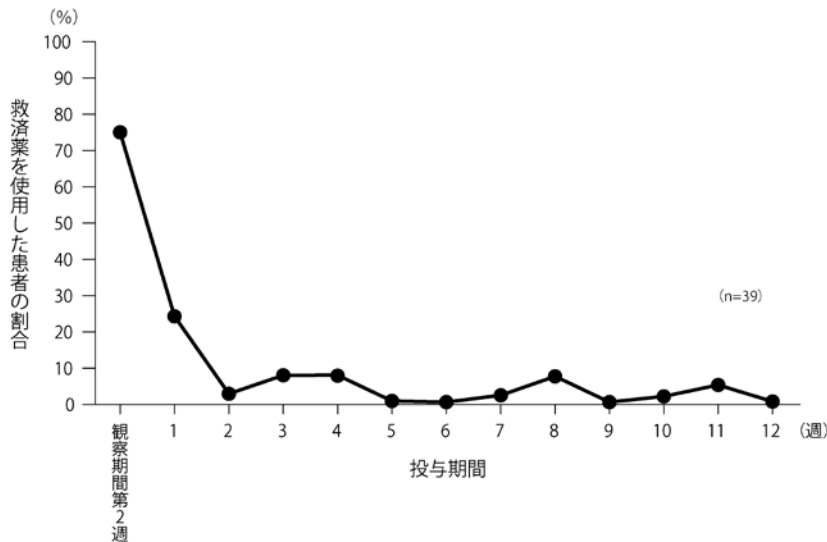
通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

## V. 治療に関する項目

### ⑥救済薬の使用状況 (FAS)

救済薬(ピコスルファートナトリウム、グリセリン浣腸、ピサコジル坐剤)を使用した患者の割合は、観察期間第2週 74.4%、投与期間第1週 23.1%、第2週 2.6%であり、投与期間第1週より救済薬を使用した患者の割合は減少し、第2週以降、第12週まで安定した推移を示した(図V-27)。



図V-27. 救済薬を使用した患者の割合の推移 (FAS)

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

## V. 治療に関する項目

### ⑦Bristol 便形状スケール\*に基づいた便硬度(FAS)

1 週間あたりの Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値 (Mean±SD) は、観察期間第 2 週 2.4 ±1.0、投与期間第 1 週 4.1±1.2、第 2 週 4.5±0.8 であり、第 2 週以降は 4.2~4.5 で第 12 週まで健常な糞便の形状とされるスケール 4 に近い値で安定して推移した (図 V-28)。また、1 週間あたりの Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値を [1,2]、[3,4,5]、[6,7] に分類した場合の割合は、観察期間第 2 週に対して、投与期間第 1 週より [1,2] の分類が減少するとともに、[3,4,5] 及び [6,7] の分類の増加が認められた (図 V-29)。

\*:p23 の<参考>を参照

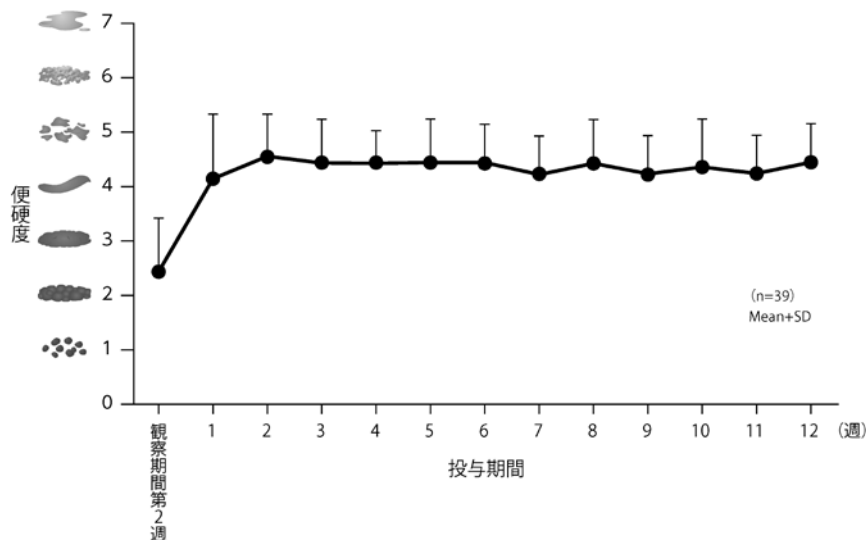


図 V-28. Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値の推移 (FAS)

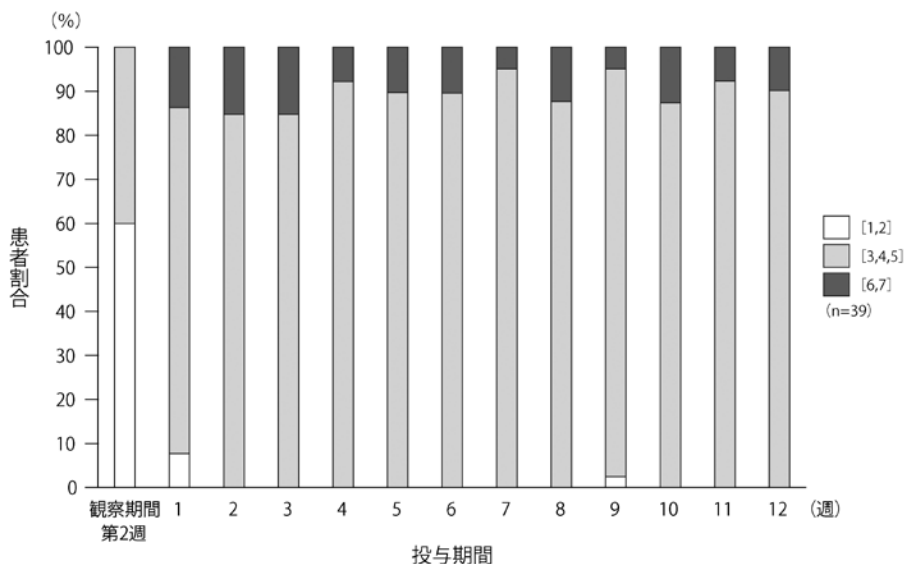


図 V-29. Bristol 便形状スケールに基づいた便硬度の中央値スコアを 3 分類した場合の割合 (FAS)

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

## V. 治療に関する項目

### ⑧投与期間各週の本剤投与包数(FAS) (サブグループ解析)

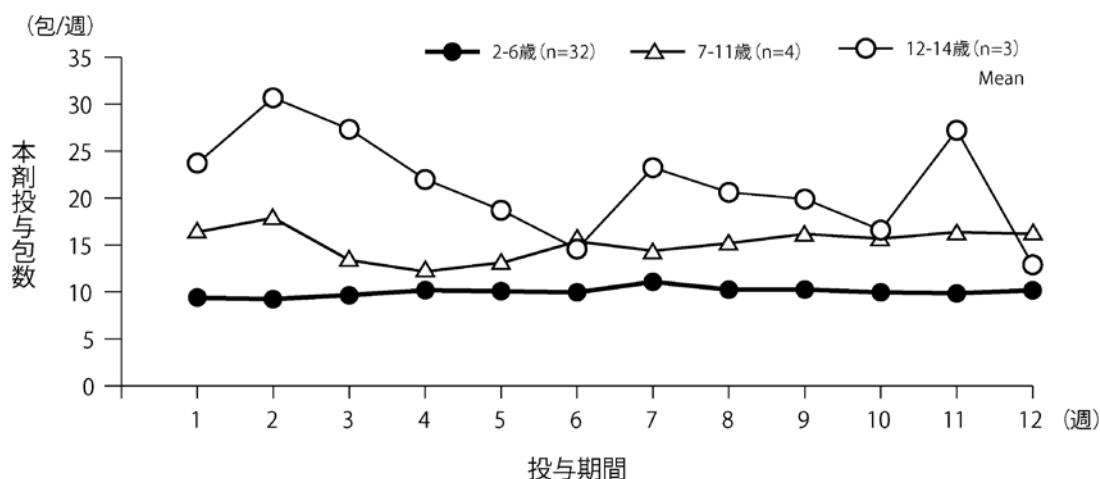
年齢区分ごと(2歳以上6歳以下、7歳以上11歳以下、12歳以上14歳以下)に本剤投与包数を集計した。結果は表V-10、図V-30に示した。

表V-10. 投与期間各週の投与包数(FAS)

(包/週) (Mean±SD)

	n	第1週	第2週	第4週	第8週	第12週
2歳以上6歳以下	32	9.5±3.4	9.4±6.2	10.3±6.9	10.4±7.9	10.3±7.1*1
7歳以上11歳以下	4	16.5±6.1	18.0±8.8	12.3±3.5	15.3±4.6	16.3±5.3
12歳以上14歳以下	3	24.0±6.0	30.7±8.3	22.0±7.2	20.7±6.4	13.0±15.6*2

\*1 n=25、\*2 n=2



図V-30. 本剤投与期間各週毎の投与包数の推移(FAS)

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

## V. 治療に関する項目

### 【安全性】

#### • 副作用

有害事象の発現率は 74.4% (29/39 例) であり、副作用の発現率は 7.7% (3/39 例) であった。副作用は、食欲減退、腹痛、下痢 各 2.6% (1/39 例) の 3 事象であった。死亡に至った副作用、その他の重篤な副作用、投与中止に至った副作用の発現は認められなかった。

発現した副作用について、投与期間 1～7 日、8～14 日、15～28 日、29～56 日、57 日以降に区分した場合の時期別初回発現率を以下の表に示した(表 V-11)。

表 V-11. 副作用の時期別初回発現率

投与開始からの日数	食欲減退	腹痛	下痢
1～7 日	-	1 (2.6)	-
8～14 日	-	-	-
15～28 日	-	-	-
29～56 日	-	-	1 (2.6)
57 日～	1 (2.6)	-	-

(N=39)

#### • 臨床検査、バイタルサイン

投与期間第 12 週まで、血液学的検査値、血液生化学的検査、尿検査について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。バイタルサイン(収縮期血圧、拡張期血圧、体重及び脈拍数)のいずれの項目についても、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

### (6) 治療的使用

#### 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

該当しない

### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

## 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

マクロゴール 4000 含有製剤

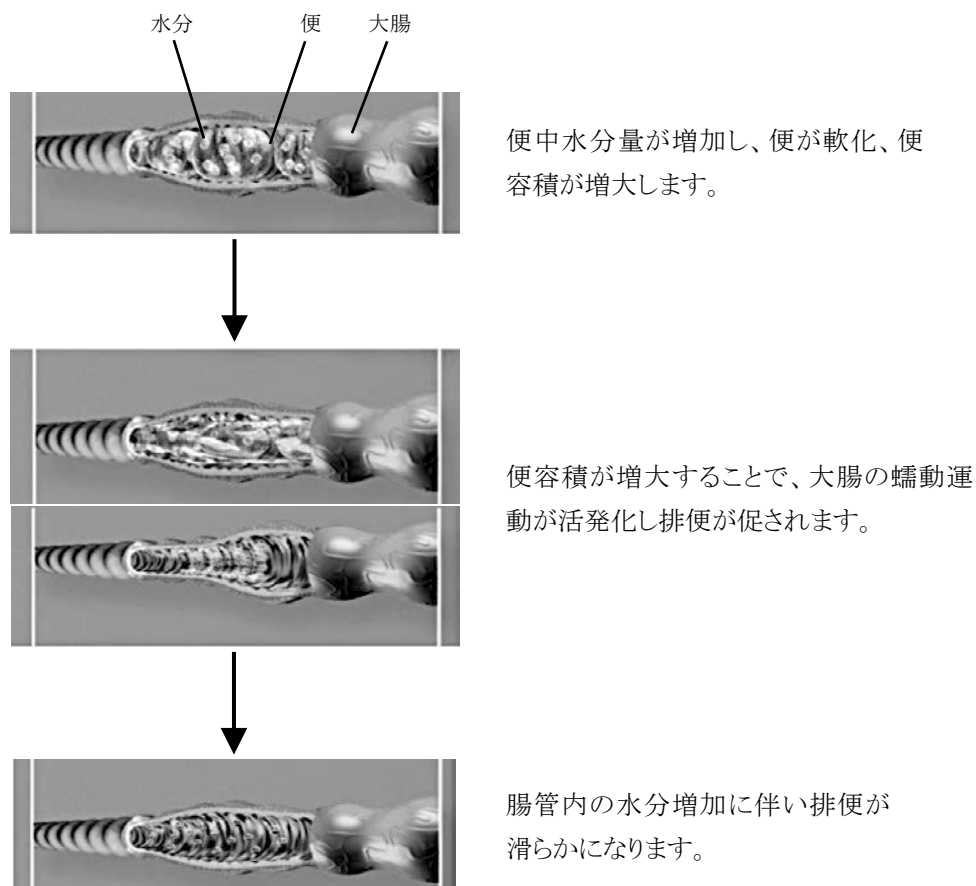
### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤は高分子量化合物であるマクロゴール 4000 を主要な有効成分として含有する。

マクロゴール 4000 など高分子量のポリエチレングリコール製剤を投与すると、浸透圧により<sup>15)</sup>腸管内の水分量が増加する<sup>1)</sup>。その結果、便中水分量が増加し、便が軟化、便容積が増大することで、生理的に大腸の蠕動運動が活発化し用量依存的に排便が促される。また、腸管内の水分増加に伴う滑らかな排便により、本剤の便秘治療効果が発現すると考えられる。

なお、腸内の電解質バランスを維持し、便中の浸透圧を適正なレベルに保持するため、本剤には塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウムが添加されている。



図VI-1. 本剤による排便促進作用\*

\*:Norgine 社 社内資料を一部改変

## VI. 薬効薬理に関する項目

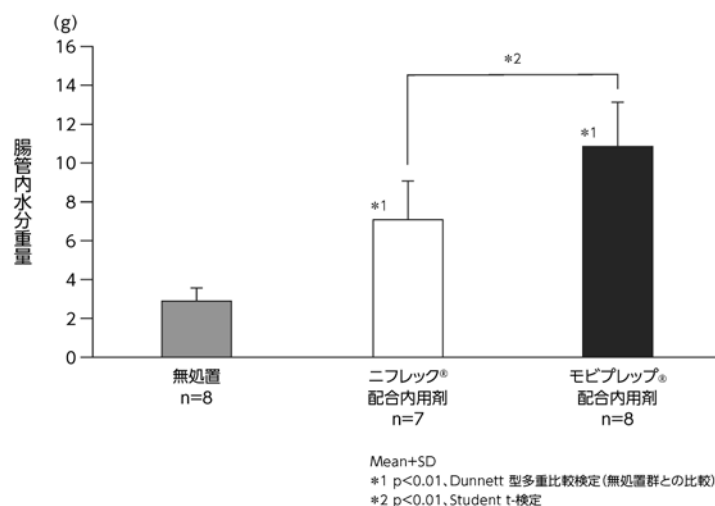
### (2) 薬効を裏付ける試験成績

本剤の効力は報告されているポリエチレングリコールの物理化学的性質により説明が可能なため、本剤での新たな試験は実施しなかった。同一又は類似薬効成分(ポリエチレングリコール)を含有する既承認製剤の薬理作用を記載した。

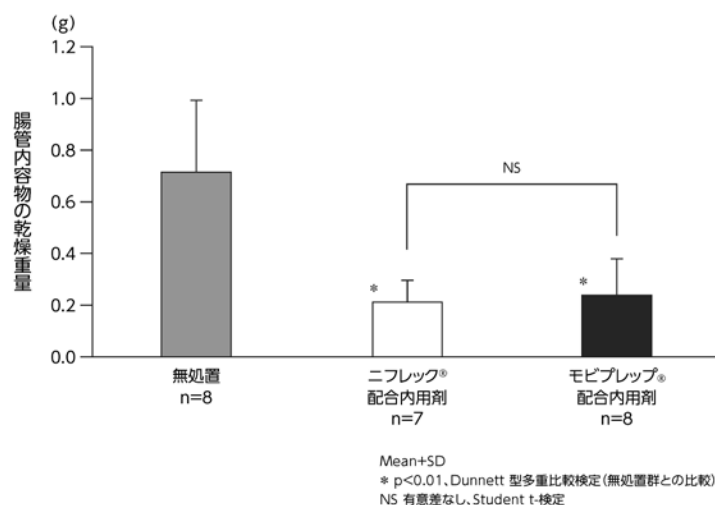
#### 1) 腸管洗浄効果

(同じ薬効成分(マクロゴール 4000)を含有するモビプレップ<sup>®</sup>配合内用剤)(ラット)<sup>16)</sup>

一夜絶食させた正常雄 Sprague Dawley ラット(SD ラット)にモビプレップ<sup>®</sup>配合内用剤<sup>注1)</sup>又はニフレック<sup>®</sup>配合内用剤<sup>注2)</sup>を10分間隔で経口投与した。1回あたりの投与容量は20mL/kgとした。モビプレップ<sup>®</sup>配合内用剤の投与量はマクロゴール 4000として2,000mg/kgに相当した。水様便を排泄した時点で投与を終了し、180分経過後に腸管内容物を採取して、腸管内水分重量及び腸管内容物の乾燥重量を測定した。その結果、モビプレップ<sup>®</sup>配合内用剤投与群では腸管内水分重量が増加するとともに、腸管内容物の乾燥重量が減少した(図VI-2、3)。



図VI-2. 腸管内水分重量



図VI-3. 腸管内容物の乾燥重量

注 1): モビプレップ<sup>®</sup>配合内用剤の効能・効果「大腸内視鏡検査、大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除」

注 2): ニフレック<sup>®</sup>配合内用剤の効能・効果「大腸内視鏡検査、バリウム注腸 X 線造影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」



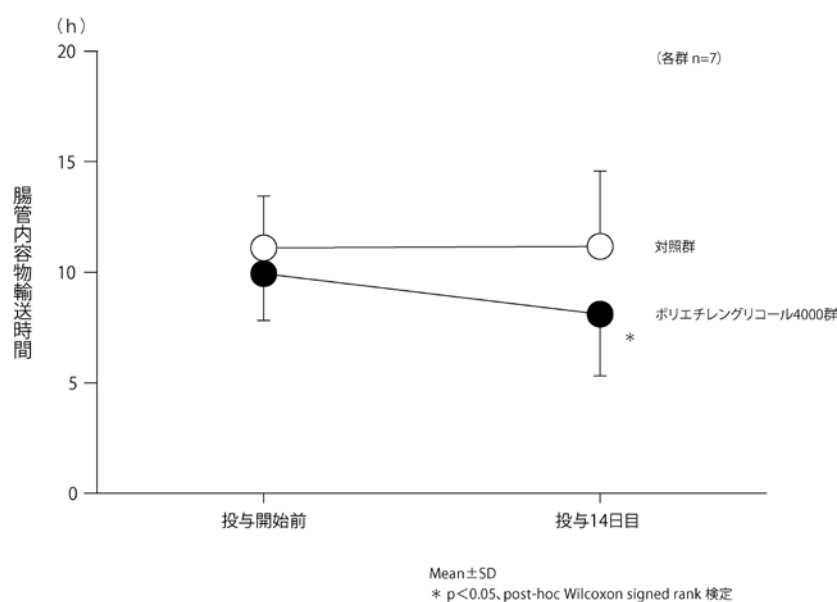
## VI. 薬効薬理に関する項目

### 2) 腸管内容物輸送時間に対する効果

(類似薬効成分(ポリエチレングリコール 4000)を含有する Colofort 製剤<sup>注1)</sup>(ラット)<sup>17)</sup>

Wistar Unilever 雄ラットにポリエチレングリコール 4000 を 71,000mg/L の濃度で 14 日間飲水投与した(5,600 ±600mg/kg/日相当)。投与開始前及び投与 14 日目にカルミン色素を飲水投与し、着色した糞が最初に認められるまでの時間を腸管内容物輸送時間とし、投与開始前と投与 14 日目とで比較した。その結果、ポリエチレングリコール 4000 の反復投与により腸管内容物輸送時間が投与開始前値より 20%短縮した(10.1±2.2 時間 (Mean±SD)から 8.1±2.7 時間、post-hoc Wilcoxon signed rank 検定:p<0.05)。対照群の腸管内容物輸送時間に変化はなかった(11.2±2.3 時間から 11.3±3.3 時間)(図VI-4)。

注 1):Colofort 製剤は国内では未承認である。



図VI-4. 腸管内容物輸送時間

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## 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

本剤は消化管内で直接作用するため、該当しない。

#### (2) 最高血中濃度到達時間

該当資料なし

#### (3) 臨床試験で確認された血中濃度

マクロゴール 4000 は経口投与時にほとんど吸収されない(外国人データ)<sup>18)</sup>、<sup>19)</sup>。

<参考>

健康成人にポリエチレングリコール 3350 と電解質を消化管洗浄に用いたとき、血漿及び尿中ポリエチレングリコール 3350 を測定(ポリエチレングリコール 3350 の測定下限値は 10 $\mu$ g/mL)したが、血漿中に検出されず、尿中に投与後 12 時間で投与量の約 0.04%が排泄された<sup>18)</sup>。

#### (4) 中毒域

該当資料なし

#### (5) 食事・併用薬の影響

食事とのタイミングに関する制限及び服用タイミングに関しては設定されていない。

#### (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

該当資料なし

#### (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

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### (6) 分布容積

該当資料なし

### (7) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 3. 吸収

「1. (3) 臨床試験で確認された血中濃度」の項参照

## 4. 分布

### (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

該当資料なし

### (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:マウス<sup>20)</sup>>

<sup>125</sup>I 標識した分子量 6,000 から 190,000 のポリエチレングリコールをマウスに静脈内投与した際の分布を検討した。ポリエチレングリコールは分子量にかかわらず、主に筋肉、皮膚、骨及び肝臓等の臓器・組織に分布した。静脈内投与後、低分子量のポリエチレングリコールは血管外組織に速やかに分布し、速やかに消失した。高分子量のポリエチレングリコールの血管外組織への移動は緩やかであった。

## 5. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考:ウサギ<sup>21)</sup>>

<sup>14</sup>C-ポリエチレングリコール 4000 をウサギ結腸内に投与したときの尿中のポリエチレングリコールをクロマトグラフィーで分析した結果、ポリエチレングリコール 4000 は吸収後に代謝されず、また腸内細菌で分解されないことが確認された。

## VII. 薬物動態に関する項目

### (2) 代謝に関与する酵素(CYP450 等)の分子種

該当資料なし

### (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

該当資料なし

### (5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

## 6. 排泄

### (1) 排泄部位及び経路<sup>22)</sup>

ポリエチレングリコール 3350\*の主要排泄経路は糞便中であった。

### (2) 排泄率<sup>22)</sup>

(外国人データ)

健康人 9 例を対象に、ポリエチレングリコール 3350 と電解質の溶解液を投与し、便の重量、浸透圧、組成に対する用量 (39.375g/日及び 26.250g/日) の影響、並びに一定量 (39.375g/日) における投与回数 (2 回又は 3 回に分割投与) 及び投与液浸透圧の影響を検討するため、単一施設クロスオーバー試験が実施された。電解質が糞便中に過度に排泄されることはなかった。

ポリエチレングリコール 3350 の投与量が 39.375g/日であった期間において、尿中ポリエチレングリコール 3350 濃度を測定した。平均値をみると、投与したポリエチレングリコール 3350 の浸透圧にかかわらず、ポリエチレングリコール 3350 の尿中排泄濃度は 0.1g/L に近似し、投与量の約 0.3% に相当した。

### (3) 排泄速度

該当資料なし

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

## VII. 薬物動態に関する項目

---

### 7. トランスポーターに関する情報

非臨床において、様々な分子量のポリエチレングリコールは高濃度で P-糖蛋白質 (P-gp) を阻害することが報告されている<sup>23)~28)</sup>。一方、ポリエチレングリコール製品は臨床において多くの使用経験があるが、P-gp 阻害に伴う薬物間相互作用の報告はないことから、消化管においてもポリエチレングリコールが P-gp を阻害して他剤の血漿中濃度に影響を与える可能性は低いと考えられる。

### 8. 透析等による除去率

該当資料なし

## 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

該当しない

### 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. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者
2. 腸閉塞、腸管穿孔、重症の炎症性腸疾患(潰瘍性大腸炎、クローン病、中毒性巨大結腸症等)が確認されている患者又はその疑いがある患者[病態を悪化させるおそれがある。]

(解説)

1. 重篤な過敏症が発現する可能性を考慮し、本剤の成分に過敏症の既往のある患者への投与を禁忌として設定した。
2. 海外で市販されている *MOVICOL* の製品情報概要(SmPC: Summary of Product Characteristics)に記載の Contraindications(禁忌)を参考に設定した。

### 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

#### 〈用法及び用量に関連する使用上の注意〉

本剤投与中は腹痛や下痢があらわれるおそれがあるので、症状に応じて減量、休薬又は中止を考慮し、本剤を漫然と継続投与しないよう、定期的に本剤の投与継続の必要性を検討すること。

(解説)

国内臨床試験において、本剤投与中に「腹痛」及び「下痢」が一定の割合で認められ、減量又は休薬等の適切な処置を行うことで回復していることから、本剤投与中に「腹痛」及び「下痢」が発現した場合には症状に応じて減量又は休薬等の適切な処置を行うとともに、不必要な薬剤の曝露を防ぐため、漫然と継続投与しないよう、本使用上の注意を設定した。

「V-2. 用法及び用量」の項参照

### 5. 慎重投与内容とその理由

該当しない

### 6. 重要な基本的注意とその理由及び処置方法

該当しない

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 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

該当しない

### 8. 副作用

#### (1) 副作用の概要

承認時までの国内の臨床試験では 192 例中 33 例(17.2%)に副作用が認められている。主な副作用は下痢 7 例(3.6%)、腹痛 7 例(3.6%)であった。

(解説)

副作用の発現状況は国内で実施された臨床試験(成人を対象とした第Ⅲ相試験、小児を対象とした第Ⅲ相試験(一般臨床試験))において、本剤が投与された患者で報告された副作用に基づいて記載した。また、本剤の国内臨床試験において重篤な副作用は、発現していない。

#### (2) 重大な副作用と初期症状

ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、蕁麻疹、呼吸困難、顔面浮腫等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

(解説)

重大な副作用は MOVICOL の SmPC にアナフィラキシーの記載があり、また、マクロゴール 4000 を含有するモビプレップ<sup>®</sup>配合内用剤において重篤なアナフィラキシーの報告があるため設定した。

#### (3) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には症状に応じて、適切な処置を行うこと。

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹	紅斑	血管浮腫、蕁麻疹、そう痒症
精神神経系			頭痛
消化器	下痢、腹痛、腹部膨満、悪心、腹部不快感、下腹部痛、裂肛、胃腸音異常		嘔吐、消化不良、鼓腸、肛門直腸不快感
その他		末梢性浮腫	高カリウム血症、低カリウム血症

注):このような症状が発現した場合には、投与を中止すること。

(解説)

その他の副作用は、国内の臨床試験において本剤が投与された患者で報告された副作用に基づいて記載した。海外添付文書に記載されている副作用は、頻度不明として記載することとしたが、国内の臨床試験でも認められた場合は、その頻度で記載した。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (4) 項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

承認時までの国内の臨床試験(成人国内第Ⅲ相試験、小児国内第Ⅲ相試験)における本剤群での副作用(臨床検査値異常を含む)の発現状況は以下のとおりであった。

表Ⅷ-1. 副作用発現状況

	承認時まで	
調査症例数	192	
副作用発現症例数	33	
副作用発現率(%)	17.2	

副作用の種類	発現例数	発現率(%)
代謝及び栄養障害	1	( 0.5)
食欲減退	1	( 0.5)
神経系障害	1	( 0.5)
味覚異常	1	( 0.5)
眼障害	1	( 0.5)
結膜出血	1	( 0.5)
胃腸障害	26	(13.5)
下痢	7	( 3.6)
腹痛	7	( 3.6)
腹部膨満	4	( 2.1)
悪心	4	( 2.1)
下腹部痛	3	( 1.6)
腹部不快感	2	( 1.0)
裂肛	2	( 1.0)
胃腸音異常	2	( 1.0)
消化管運動障害	1	( 0.5)
軟便	1	( 0.5)
皮膚及び皮下組織障害	3	( 1.6)
発疹	2	( 1.0)
紅斑	1	( 0.5)
一般・全身障害及び投与部位の状態	2	( 1.0)
末梢性浮腫	1	( 0.5)
口渇	1	( 0.5)

※副作用の分類名、副作用名は MedDRA/J(ver18.1)の器官別大分類、基本語を用いて表示

### (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



## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### (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. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

「2. 禁忌内容とその理由(原則禁忌を含む)」の項参照

#### 重大な副作用

##### ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、蕁麻疹、呼吸困難、顔面浮腫等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

#### その他の副作用

	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症 <sup>注)</sup>	発疹	紅斑	血管浮腫、蕁麻疹、そう痒症

注):このような症状が発現した場合には、投与を中止すること。

## 9. 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ので、減量するなど注意すること。

(解説)

高齢者に対する一般的な注意として設定した。

## 10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の投与は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

### (1) 妊産婦への投与

MOVICOLのSmPCに記載のFertility, pregnancy and lactation(生殖能力、妊娠、授乳)の項において、臨床的にはMOVICOLの全身曝露は無視できるため、妊娠中の影響は予測されず、MOVICOLは妊娠中に使用できるとされている。また、動物実験において催奇形性は認められていない(「IX-2. (3) 生殖発生毒性試験」の項参照)。しかし、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため設定した。

「XII-2. (1) 妊婦への投与に関する情報」の項参照

### (2) 授乳婦への投与

MOVICOLのSmPCに記載のFertility, pregnancy and lactation(生殖能力、妊娠、授乳)の項によれば、本剤の全身曝露による母乳への影響はないと考えられる。また、ポリエチレングリコールに関する公表論文<sup>18)</sup>から、本剤を経口投与してもポリエチレングリコールはほとんど吸収されず、他の吸収された物質もそのまま排泄されるものと考えられた。しかしながら、授乳中の投与に関し、安全性は確立していないため設定した。

「XII-2. (1) 妊婦への投与に関する情報」の項参照

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

### 11. 小児等への投与

低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

(解説)

低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児に対する臨床試験は実施していないため設定した。

「Ⅻ-2. (2) 小児への投与に関する情報」の項参照

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

### 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、下痢又は嘔吐による過度の体液喪失が生じた際には、水分摂取、電解質補正等の適切な処置を行うこと。

(解説)

MOVICOLのSmPCに記載のOverdose(過量投与)を参考に設定した。

## Ⅷ. 安全性(使用上の注意等)に関する項目

---

### 14. 適用上の注意

#### (1) 調製方法

本品 1 包あたりコップ 1/3 程度(約 60mL)の水に溶解する。溶解後は速やかに服用すること。

#### (2) 保存時

やむを得ず保存する必要がある場合は、冷蔵庫に保存し、できるかぎり速やかに服用すること。

(解説)

#### (1) 調製方法

国内臨床試験では、海外での溶解条件を元に、1包を約 62.5mL の水に溶解して服用していることから、本調製方法を設定した。また、調製後は速やかに服用する旨記載した。

#### (2) 保存時

調製後、直ちに服用できない場合には、冷蔵庫に保存してできるかぎり速やかに服用することとした。なお、MOVICOL の SmPC\*も参考に設定した。

\* MOVICOL SmPC の記載

「Special precautions for storage」

Reconstituted solution: Store at 2-8° C (in a refrigerator and covered).

「Special precautions for disposal and other handling」

Any unused solution should be discarded within 24 hours.

### 15. その他の注意

該当しない

### 16. その他

該当資料なし

## 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<sup>29)</sup>

表Ⅸ-1. 本剤の安全性薬理試験結果(経口投与)

試験の種類	動物種等	投与量 (mg/kg)	主な所見
利尿及び塩類 排泄作用に及 ぼす影響	雌性SDラット (各群:10例)	0、100、500、1,500、 4,000、12,000、 36,000 対照群:水	<ul style="list-style-type: none"><li>・無影響量:500mg/kg</li><li>・1,500mg/kg以上:尿量減少、尿中ナトリウム及び塩素排泄量の増加</li><li>・4,000mg/kg以上:尿中カリウム排泄量の増加</li><li>・12,000mg/kg以上:全身的毒性所見(自発運動減少、失調歩行、呼吸困難及び立毛)</li><li>・36,000mg/kg:眼瞼下垂、水様便及び筋緊張の低下。投与後5~24時間に6例死亡</li></ul>

(4) その他の薬理試験

該当資料なし

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験<sup>30)</sup>

表Ⅸ-2. 反復投与毒性試験(経口投与)

動物種等	期間	投与量*1 (mg/kg/日)	試験成績
雌雄 SD ラット (各群:15 例)	90 日間	0、10,000、40,000、 60,000*2 (1 回あたり 5,000、 20,000、30,000mg/kg) 対照群:水	<ul style="list-style-type: none"> <li>・無毒性量:10,000mg/kg/日</li> <li>・10,000mg/kg/日以上:便性状の変化、尿量の増加、盲腸の拡張(薬理作用に伴う変化と推察)</li> <li>・40,000mg/kg/日以上:腹部膨満、摂水量の増加、自発運動減少、体重増加量及び摂餌量の減少、血液学的検査値の変化(ヘモグロビン、ヘマトクリット、赤血球数、好中球及び単球の増加並びに白血球数及びリンパ球の減少)、血液化学的検査値の変化(ビリルビン、クレアチニン、グルコース、総たん白、尿素、カルシウム、塩素、ナトリウム、ALT 及び AST の増加並びにカリウムの減少)、尿検査値の変化(尿比重及び pH の上昇並びに色調の変化)、消化管の拡張、副腎及び腎臓重量の増加、脾臓及び胸腺重量の減少(薬理作用及び過剰な薬理作用によるストレスに関連した変化と推察)</li> <li>・60,000/50,000mg/kg/日:立毛、副腎・生殖器系・消化管・リンパ系組織等の病理組織変化*4、雄 9 例及び雌 8 例死亡(死因は過剰な薬理作用によるストレスと推察)</li> </ul>
雌雄ビーグル犬 (各群:4 例)	90 日間	0、10,000、40,000、 60,000*3 (1 回あたり 5,000、 20,000、30,000mg/kg) 対照群:水	<ul style="list-style-type: none"> <li>・無毒性量:10,000mg/kg/日</li> <li>・10,000mg/kg/日以上:下痢(薬理作用に伴う変化と推察)</li> <li>・40,000mg/kg/日以上:嘔吐、流涎、体重増加量の減少、血液化学的検査値の変化(グロブリン、<math>\alpha 2</math> グロブリン、<math>\beta</math> グロブリン、<math>\gamma</math> グロブリン及び ALT の増加並びにアルブミン、<math>\alpha 1</math> グロブリン、塩素、ナトリウム、クレアチニン及びアルブミン/グロブリン比の減少)(薬理作用及び過剰な薬理作用によるストレスに関連した変化と推察)</li> <li>・60,000/50,000mg/kg/日:摂餌量の減少、血液学的検査値の変化(ヘモグロビン及びヘマトクリットの減少)、副腎・生殖器系・消化管・リンパ系組織の病理組織変化*4、雄 1 例死亡、雌 1 例切迫屠殺(死因は過剰な薬理作用による頻回の嘔吐及び異物の誤嚥による化膿性肺炎と推察)</li> </ul>

\*1 1 日 2 回、6 時間間隔で投与

\*2 投与 22 日目以降、50,000mg/kg/日に減じて投与を継続、60,000/50,000mg/kg/日と表記。

\*3 投与 29 日目以降、50,000mg/kg/日に減じて投与を継続、60,000/50,000mg/kg/日と表記。

\*4 病理組織変化は過剰な薬理作用に伴う一般状態の悪化により引き起こされた、著しいストレスに伴う二次的な変化であり、組織変化自体は本剤投与による直接的な変化ではないと考えられた。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (3) 生殖発生毒性試験<sup>31)</sup>

表Ⅸ-3. 生殖発生毒性試験(経口投与)

項目	動物種等	期間	投与量*1 (mg/kg/日)	試験成績
受胎能及び着床までの初期胚発生	雌雄 SD ラット (各群:20 例)	雄:交配前 4 週間～3 週間の交配期間終了 雌:交配前 2 週間～妊娠 7 日	0、10,000、20,000、40,000 (1 回あたり) 5,000、10,000、20,000mg/kg) 対照群:水	<ul style="list-style-type: none"> <li>無毒性量:親動物の一般毒性は 10,000mg/kg/日未満、親動物の受胎能、生殖能及び初期胚発生は 40,000mg/kg/日</li> <li>10,000mg/kg/日以上:粥状便又は下痢、立毛(雄)、摂餌量の減少(雌)</li> <li>20,000mg/kg/日以上:体重及び摂餌量の減少(雄)</li> <li>死亡例なし</li> </ul>
胚・胎児発生	雌性 SD ラット (各群:25 例)	妊娠 6～17 日	0、10,000、20,000、40,000 (1 回あたり) 5,000、10,000、20,000mg/kg) 対照群:水	<ul style="list-style-type: none"> <li>無毒性量:母動物及び胚・胎児発生のいずれも 10,000mg/kg/日</li> <li>20,000mg/kg/日以上:母動物で軟便又は下痢、摂餌量の減少。胎児で骨格変異(波状肋骨、肋骨短縮)の頻度の増加*2</li> <li>40,000mg/kg/日:母動物で立毛、自発運動減少、体重の減少、摂水量の増加、1 例死亡(立毛、下痢、肺の赤色化、消化管の拡張)。胎児で生存胎児数・胎児体重・胎盤重量の減少、吸収胚数の増加、骨化遅延(舌骨、胸骨、胸椎、腰椎、仙椎及び尾椎の椎体及び椎弓、恥骨、坐骨、第 5 中手骨並びに第 5 中足骨の未骨化又は不完全骨化の胎児)の頻度増加</li> <li>胎児でみられた変化は母動物の栄養状態の悪化に関連した変化と推察</li> </ul>
	雌性 Himalayan ウサギ (各群:24 例)	妊娠 6～20 日	0、600、2,000、6,000 (1 回あたり) 300、1,000、3,000mg/kg) 対照群:水	<ul style="list-style-type: none"> <li>無毒性量:母動物は 600mg/kg/日未満。胚・胎児発生は 2,000mg/kg/日</li> <li>600mg/kg/日以上:母動物で体重の減少傾向、摂餌量の減少、摂水量の増加、流産*3</li> <li>2,000mg/kg/日以上:母動物で軟便又は下痢の発生頻度増加、胎児で総吸収胚数の増加、生存数の減少</li> <li>6,000mg/kg/日:胎児で骨格変異(胸骨融合等)の頻度の増加</li> <li>胎児でみられた変化は母動物の栄養状態の悪化に関連した変化と推察</li> </ul>
出生前及び出生後の発生並びに母体の機能	雌性 SD ラット (各群:20 例)	妊娠 6 日～授乳 21 日	0、10,000、20,000、30,000 (1 回あたり) 5,000、10,000、15,000mg/kg) 対照群:水	<ul style="list-style-type: none"> <li>無毒性量:F<sub>0</sub> 母動物は 10,000mg/kg/日。F<sub>1</sub> 出生児の発生及び生殖能は 20,000mg/kg/日。F<sub>2</sub> 出生児の発生は 30,000mg/kg/日</li> <li>10,000mg/kg/日以上:F<sub>0</sub> 母動物で粥状便</li> <li>20,000mg/kg/日以上:F<sub>0</sub> 母動物で軟便、下痢、立毛、F<sub>1</sub> 出生児で受胎能の軽度な減少(雄)*2</li> <li>30,000mg/kg/日:F<sub>0</sub> 母動物で自発運動減少、摂餌量の減少、出生児の出生 4 日後生存率の軽度な減少。F<sub>1</sub> 出生児で体重増加量の減少、性成熟のわずかな遅延(陰茎の包皮分離までの日数の増加)</li> </ul>

\*1 1 日 2 回、6 時間間隔で投与。

\*2 試験施設における背景値の範囲内の変動であった。

\*3 流産例数は 600 mg/kg/日群で 2/24 例、2,000 及び 6,000 mg/kg/日群で各 5/24 例。

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 遺伝毒性試験<sup>32)</sup>

表Ⅸ-4. 遺伝毒性試験

項目	動物種/ 細菌・細胞種	投与経路	期間又は種類	投与量/添加濃度	試験 成績
細菌を用いる 復帰突然変異試験 (Ames)	ネズミチフス菌、 大腸菌	<i>in vitro</i>	プレート法、 プレインキュベーション法	17~5,000µg/プレート	陰性
ほ乳類培養細胞を用 いる遺伝子突然変異 試験	マウスリンパ腫 L5178Y 細胞	<i>in vitro</i>	マイクロウェル法	4 時間処理 (-S9mix 及び+S9mix 法): 625~5,000µg/mL 24 時間処理 (-S9mix 法): 625~5,000µg/mL	陰性
げっ歯類(マウス骨髄) を用いる小核試験	雌雄 CD-1 マウス (各 5 例)	経口	2 日間	0、2,000mg/kg/日	陰性

#### 2) がん原性試験

該当資料なし

## 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<sup>注)</sup>

注) 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

有効成分: 該当しない

### 2. 有効期間又は使用期限

使用期限: 3年(安定性試験結果に基づく)

### 3. 貯法・保存条件

気密容器、室温保存(高温を避けて保存すること)

### 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)

患者向け医薬品ガイド: なし

くすりのしおり: 有り

#### (1) 調製方法

本品 1包あたりコップ 1/3 程度(約 60mL)の水に溶解する。溶解後は速やかに服用すること。

#### (2) 保存時

やむを得ず保存する必要がある場合は、冷蔵庫に保存し、できるかぎり速やかに服用すること。

「VIII-14. 適用上の注意」の項参照

<参考>

英国 NICE の治療ガイドライン<sup>2)</sup>では、好みの飲料に本剤を溶解し服用しても良いとされている。

#### (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。



## X. 管理的事項に関する項目

---

### 6. 包装

100 包

### 7. 容器の材質

分包:アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

### 8. 同一成分・同効薬

同一成分薬:なし

同効薬:エロビキシバット、ルビプロストン 等

### 9. 国際誕生年月日

1995 年 12 月 18 日(英国)

### 10. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日: 2018 年 9 月 21 日

承認番号:23000AMX00821000

### 11. 薬価基準収載年月日

2018 年 11 月 20 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(2018 年 9 月 21 日～2024 年 9 月 20 日)

### 15. 投薬期間制限医薬品に関する情報

本剤は新医薬品であるため、厚生労働省告示第 107 号(平成 18 年 3 月 6 日付)に基づき、2019 年 11 月末日までは、投薬期間は 1 回 14 日分を限度とされている。

## X. 管理的事項に関する項目

---

### 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
モビコール®配合内用剤	126250602	2359110B1029	622625001

### 17. 保険給付上の注意

該当しない

# XI. 文 献

---

## 1. 引用文献

- 1) Hammer HF, et al.: J Clin Invest 1989; **84**(4): 1056-1062
- 2) National Institute for Health and Care Excellence: Constipation in children and young people: diagnosis and management 2010, p.17-22
- 3) Tabbers MM, et al.: J Pediatr Gastroenterol Nutr 2014; **58**(2): 258-274
- 4) Lindberg G, et al.: J Clin Gastroenterol 2011; **45**(6): 483-487
- 5) Bharucha AE, et al.: Gastroenterology 2013; **144**(1): 211-217
- 6) 日本小児栄養消化器肝臓学会, 日本小児消化管機能研究会 編: 小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン 2013, p.55,60
- 7) 日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会 編: 慢性便秘症診療ガイドライン 2017, p.42,66-68
- 8) 日本化学会 編: 化学便覧 基礎編(改訂5版), 丸善株式会社, 2004, p. I -262
- 9) 社内資料(成人国内第Ⅲ相試験)
- 10) Candy DC, et al.: J Pediatr Gastroenterol Nutr 2006; **43**(1):65-70
- 11) Thomson MA, et al.: Arch Dis Child 2007; **92**(11):996-1000
- 12) Hardikar W, et al.: J Pediatr Child Health :2007; **43**(7-8):527-531
- 13) 社内資料(小児国内第Ⅲ相試験)
- 14) Lewis SJ, et al.: Scand J Gastroenterol 1997; **32**(9): 920-924
- 15) Schiller LR, et al.: Gastroenterology 1988; **94**(4): 933-941
- 16) 松田砂織 他: 新薬と臨牀 2012; **61**(12): 2507-2513
- 17) van der Wulp MY, et al.: J Pediatr Gastroenterol Nutr 2012; **55**(4): 457-462
- 18) DiPiro JT, et al.: Clin Pharm 1986; **5**(2): 153-155
- 19) Brady CE 3rd, et al.: Gastroenterology 1986; **90**(6): 1914-1918
- 20) Yamaoka T, et al.: J Pharm Sci 1994; **83**(4): 601-606
- 21) Seidman EG, et al.: Gastroenterology 1986; **90**(1): 120-126
- 22) 社内資料(外国第Ⅰ相試験)
- 23) Sosnik A, Adv Drug Deliv Rev 2013; **65**(13-14): 1828-1851
- 24) Johnson BM, et al.: AAPS PharmSci 2002; **4**(4): 193-205
- 25) Shen Q, et al.: Int J Pharm 2006; **313**(1-2): 49-56
- 26) Hugger ED, et al.: J Pharm Sci 2002; **91**(9): 1980-1990
- 27) Hugger ED, et al.: J Pharm Sci 2002; **91**(9): 1991-2002
- 28) Shen Q, et al.: J Pharm Pharmacol 2008; **60**(12): 1633-1641
- 29) 社内資料(安全性薬理試験)
- 30) 社内資料(毒性試験「反復投与毒性試験」)
- 31) 社内資料(毒性試験「生殖発生毒性試験」)
- 32) 社内資料(毒性試験「遺伝毒性試験」)

## 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

外国では、欧州において、Norgine B.V. (Norgine 社) により慢性便秘症及び便塞栓治療薬として開発され(製品名 MOVICOL)、12 歳以上の慢性便秘症の治療薬として、1 回 1 包を便秘の状態に応じ 1 日 1~3 回服用する用法・用量で 1995 年 12 月 18 日に英国で承認された。また、成人用の 1/2 量を 1 包とした小児用製剤も開発され、小児慢性便秘症(2 歳~11 歳)の治療には、年齢と便の状態に応じ 1 日 1~4 包を服用する用法・用量で 2002 年 10 月 16 日に英国で承認された。現在では、欧州を中心に 37 カ国で承認されており、2008 年から 8 年間で、約 47 億包が販売され、年あたりの平均で成人延べ 1,900 万人、小児延べ 118 万人に処方されている。

MOVICOL の香料及び甘味料無添加のプレーン製剤について代表的な英国、ドイツ、フランスの承認状況を、成人用製剤は表 XII-1 に小児用製剤は表 XII-2 に示した。

表 XII-1. 主要国でのプレーン製剤の承認状況(成人用製剤)

国名	製品名	承認日	英国添付文書との相違点
英国	MOVICOL Plain 13.7g sachet, powder for oral solution	2006 年 9 月 12 日	—
ドイツ	MOVICOL aromafrei	2010 年 8 月 27 日	便塞栓症の適応はない。
フランス	MOVICOL SANS ARÔME, poudre pour solution buvable en sachet	2010 年 9 月 21 日	用量は通常 1 日 1~2 包、開始時は 1 日 1 包。成人用。

表 XII-2. 主要国でのプレーン製剤の承認状況(小児用製剤)

国名	製品名	承認日	英国添付文書との相違点
英国	MOVICOL Paediatric Plain 6.9g sachet, powder for oral solution	2003 年 9 月 24 日	—
ドイツ	MOVICOL Junior aromafrei	2006 年 2 月 9 日	相違はない。
フランス	未承認	—	—

### 2. 海外における臨床支援情報

#### (1) 妊婦への投与に関する情報

本邦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とおりである。

- (1) 妊婦又は妊娠している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。[妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。]
- (2) 授乳中の投与は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

「VIII-10. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照

#### 妊婦、産婦、授乳婦等への投与に関する海外情報

英国の MOVICOL Plain の製品情報概要(SmPC; 2015/12/11 Update)における該当部分の記載

#### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

##### *Pregnancy*

There are limited amount of data from the use of MOVICOL in pregnant women. Studies in animals

## XII. 参考資料

have shown indirect reproductive toxicity. Clinically, no effects during pregnancy are anticipated, since systemic exposure to macrogol 3350 is negligible.

MOVICOL can be used during pregnancy.

### *Breastfeeding*

No effects on the breastfed newborn/infant are anticipated since the systemic exposure of the breast-feeding woman to Macrogol 3350 is negligible.

MOVICOL can be used during breast-feeding.

### *Fertility*

There are no data on the effects of MOVICOL on fertility in humans. There were no effects on fertility in studies in male and female rats.

## (2) 小児への投与に関する情報

本邦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とおりである。

低出生体重児、新生児、乳児、2歳未満の幼児に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

「VIII-11. 小児等への投与」の項参照

### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。

### 小児への投与に関する海外情報

英国の小児用製剤「MOVICOL Paediatric Plain 6.9g sachet, powder for oral solution」のSmPCは以下となっている。(ただし、Marketing authorisation holder, Company Contact Details並びに Nature and contents of containerの記載等は割愛した。)

### **MOVICOL Paediatric Plain 6.9 g sachet, powder for oral solution.**

Summary of Product Characteristics Updated 11-Dec-2015 | Norgine Limited

#### **1. Name of the medicinal product:**

MOVICOL Paediatric Plain 6.9 g sachet, powder for oral solution.

## XII. 参考資料

### 2. Qualitative and quantitative composition

Each sachet of MOVICOL Paediatric Plain contains the following active substances:

Macrogol 3350	6.563 g
Sodium Chloride	0.1754 g
Sodium Hydrogen Carbonate	0.0893 g
Potassium Chloride	0.0251 g

The content of electrolyte ions per sachet when made up to 62.5 ml of solution is as follows:

Sodium	65 mmol/l
Chloride	53 mmol/l
Potassium	5.4 mmol/l
Bicarbonate	17 mmol/l

### 3. Pharmaceutical form

- Powder for oral solution.
- Free flowing white powder.

### 4. Clinical particulars

#### 4.1 Therapeutic indications

For the treatment of chronic constipation in children 2 to 11 years of age.

For the treatment of faecal impaction in children from the age of five years, defined as refractory constipation with faecal loading of the rectum and/or colon.

#### 4.2 Posology and method of administration

##### Posology

##### **Chronic constipation**

The usual starting dose is 1 sachet daily for children aged 2 to 6 years, and 2 sachets daily for children aged 7 - 11 years. The dose should be adjusted up or down as required to produce regular soft stools. If the dose needs increasing this is best done every second day. The maximum dose needed does not normally exceed 4 sachets a day.

Treatment of children with chronic constipation needs to be over a prolonged period (at least 6 - 12 months). However, safety and efficacy of MOVICOL Paediatric Plain has only been proved for a period of up to three months. Treatment should be stopped gradually and resumed if constipation recurs.

##### **Faecal impaction**

A course of treatment for faecal impaction with MOVICOL Paediatric Plain is for up to 7 days as follows:

##### **Daily dosage regimen:**

Number of MOVICOL Paediatric Plain sachets							
Age (years)	Day 1	Day 2	Day 3	Day 4	Day 5	Day 6	Day 7
5-11	4	6	8	10	12	12	12

## XII. 參考資料

The daily number of sachets should be taken in divided doses, all consumed within a 12 hour period. The above dosage regimen should be stopped once disimpaction has occurred. An indicator of disimpaction is the passage of a large volume of stools. After disimpaction it is recommended that the child follows an appropriate bowel management program to prevent reimpaction (dosing for prevention of re-impaction should be as for patients with chronic constipation; see above).

MOVICOL Paediatric Plain is not recommended for children below five years of age for the treatment of faecal impaction, or in children below two years of age for the treatment of chronic constipation. For patients of 12 years and older it is recommended to use MOVICOL.

### **Patients with impaired cardiovascular function:**

There are no clinical data for this group of patients. Therefore MOVICOL Paediatric Plain is not recommended for treating faecal impaction in children with impaired cardiovascular function.

### **Patients with renal insufficiency:**

There are no clinical data for this group of patients. Therefore MOVICOL Paediatric Plain is not recommended for treating faecal impaction in children with impaired renal function.

### **Method of administration**

Each sachet should be dissolved in 62.5 ml (quarter of a glass) of water. The correct number of sachets may be reconstituted in advance and kept covered and refrigerated for up to 24 hours. For example, for use in faecal impaction, 12 sachets can be made up into 750 ml of water.

### **4.3 Contraindications**

Intestinal perforation or obstruction due to structural or functional disorder of the gut wall, ileus, severe inflammatory conditions of the intestinal tract, such as Crohn's disease and ulcerative colitis and toxic megacolon.

Hypersensitivity to the active substances.

### **4.4 Special warnings and precautions for use**

The fluid content of MOVICOL Paediatric Plain when re-constituted with water does not replace regular fluid intake and adequate fluid intake must be maintained.

Diagnosis of faecal impaction/faecal loading of the rectum should be confirmed by the physical or radiological examination of the abdomen and rectum.

Rarely symptoms indicating shifts of fluid/electrolytes e.g. oedema, shortness of breath, increasing fatigue, dehydration and cardiac failure have been reported in adults when using preparations containing macrogol. If this occurs MOVICOL Paediatric Plain should be stopped immediately, electrolytes measured, and any abnormality should be treated appropriately.

When used in high doses to treat faecal impaction this medicinal product should be administered with caution to patients with impaired gag reflex, reflux oesophagitis or diminished levels of consciousness.

MOVICOL Paediatric Plain solution when reconstituted has no calorific value.

The absorption of other medicinal products could transiently be reduced due to an increase in gastrointestinal transit rate induced by MOVICOL Paediatric Plain (see section 4.5).

## XII. 參考資料

### 4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

Medicinal products in solid dose form taken within one hour of administration of large volumes of macrogol preparations (as used when treating faecal impaction) may be flushed from the gastrointestinal tract and not absorbed.

Macrogol raises the solubility of medicinal products that are soluble in alcohol and relatively insoluble in water.

There is a possibility that the absorption of other medicinal products could be transiently reduced during use with MOVICOL Paediatric Plain (see section 4.4). There have been isolated reports of decreased efficacy with some concomitantly administered medicinal products, e.g. anti-epileptics.

### 4.6 Fertility, pregnancy and lactation

#### *Pregnancy*

There are limited amount of data from the use of MOVICOL in pregnant women. Studies in animals have shown indirect reproductive toxicity (see section 5.3). Clinically, no effects during pregnancy are anticipated, since systemic exposure to macrogol 3350 is negligible.

MOVICOL can be used during pregnancy.

#### *Breastfeeding*

No effects on the breastfed newborn/infant are anticipated since the systemic exposure of the breast-feeding woman to Macrogol 3350 is negligible.

MOVICOL can be used during breast-feeding.

#### *Fertility*

There are no data on the effects of MOVICOL on fertility in humans. There were no effects on fertility in studies in male and female rats (see section 5.3).

### 4.7 Effects on ability to drive and use machines

MOVICOL Paediatric Plain has no influence on the ability to drive and use machines.

### 4.8 Undesirable effects

Reactions related to the gastrointestinal tract occur most commonly.

These reactions may occur as a consequence of expansion of the contents of the gastrointestinal tract, and an increase in motility due to the pharmacologic effects of MOVICOL Paediatric Plain.

In the treatment of chronic constipation, diarrhoea or loose stools normally respond to a reduction in dose.

Diarrhoea, abdominal distension, anorectal discomfort and mild vomiting are more often observed during the treatment for faecal impaction. Vomiting may be resolved if the dose is reduced or delayed.

The frequency of the adverse reactions listed below is defined using the following convention: very common ( $\geq 1/10$ ); common ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); uncommon ( $\geq 1/1,000$ ,  $< 1/100$ ); rare ( $\geq 1/10,000$ ,  $< 1/1,000$ ); and very rare ( $< 1/10,000$ ); not known (cannot be estimated from the available data).



## XII. 参考資料

System Organ Class	Frequency	Adverse event
<b>Immune system disorders</b>	Rare	Allergic reactions including anaphylactic reaction.
	Not known	Dyspnoea and skin reaction (see below)
<b>Skin and subcutaneous tissue Disorders</b>	Not known	Allergic skin reactions including angioedema, urticaria, pruritus, rash, erythema
<b>Metabolism and nutrition disorders</b>	Not known	Electrolyte disturbances, particularly hyperkalaemia and hypokalaemia.
<b>Nervous system disorders</b>	Not known	Headache
<b>Gastrointestinal disorders</b>	Very common	Abdominal pain, borborygmi.
	Common	Diarrhoea, vomiting, nausea and anorectal discomfort.
	Uncommon	Abdominal distension, flatulence.
	Not known	Dyspepsia and peri-anal inflammation.
<b>General disorders and administration site conditions</b>	Not known	Peripheral oedema

### Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via Yellow Card Scheme Website: [www.mhra.gov.uk/yellowcard](http://www.mhra.gov.uk/yellowcard).

### 4.9 Overdose

Severe abdominal pain or distension can be treated by nasogastric aspiration. Extensive fluid loss by diarrhoea or vomiting may require correction of electrolyte disturbances.

## 5. Pharmacological properties

### 5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Osmotically acting laxatives.

ATC code: A06A D65

Macrogol 3350 acts by virtue of its osmotic action in the gut, which induces a laxative effect. Macrogol 3350 increases the stool volume, which triggers colon motility via neuromuscular pathways. The physiological consequence is an improved propulsive colonic transportation of the softened stools and a facilitation of the defaecation. Electrolytes combined with macrogol 3350 are exchanged across the intestinal barrier (mucosa) with serum electrolytes and excreted in faecal water without net gain or loss of sodium, potassium and water.

In an open study of MOVICOL in chronic constipation, weekly defaecation frequency was increased from 1.3 at baseline to 6.7, 7.2 and 7.1 at weeks 2, 4 and 12 respectively. In a study comparing

## XII. 參考資料

---

MOVICOL and lactulose as maintenance therapy after disimpaction, weekly stool frequency at the last visit was 9.4 (SD 4.46) in the MOVICOL group compared with 5.9 (SD 4.29). In the lactulose group 7 children re-impacted (23%) compared with no children in the MOVICOL group.

For the indication of faecal impaction comparative studies have not been performed with other treatments (e.g. enemas). In a non-comparative study in 63 children, MOVICOL (Paediatric) cleared the faecal impaction in the majority of patients within 3 – 7 days of treatment. For the 5 – 11 years age group the average total number of sachets of MOVICOL Paediatric required was 47.2.

### 5.2 Pharmacokinetic properties

Macrogol 3350 is unchanged along the gut. It is virtually unabsorbed from the gastrointestinal tract. Any macrogol 3350 that is absorbed is excreted via the urine.

### 5.3 Preclinical safety data

Preclinical studies provide evidence that macrogol 3350 has no significant systemic toxicity potential, based on conventional studies of pharmacology, repeated dose toxicity and genotoxicity.

There were no direct embryotoxic or teratogenic effects in rats even at maternally toxic levels that are a multiple of 66 x the maximum recommended dose in humans for chronic constipation and 25 x for faecal impaction. Indirect embryofetal effects, including reduction in fetal and placental weights, reduced fetal viability, increased limb and paw hyperflexion and abortions, were noted in the rabbit at a maternally toxic dose that was 3.3 x the maximum recommended dose in humans for treatment of chronic constipation and 1.3 x for faecal impaction. Rabbits are a sensitive animal test species to the effects of GI-acting substances and the studies were conducted under exaggerated conditions with high dose volumes administered, which are not clinically relevant. The findings may have been a consequence of an indirect effect of MOVICOL related to poor maternal condition as the result of an exaggerated pharmacodynamic response in the rabbit. There was no indication of a teratogenic effect.

There are long-term animal toxicity and carcinogenicity studies involving macrogol 3350. Results from these and other toxicity studies using high levels of orally administered high molecular weight macrogols provide evidence of safety at the recommended therapeutic dose.

## 6. Pharmaceutical particulars

### 6.1 List of excipients

None.

### 6.2 Incompatibilities

Not applicable.

### 6.3 Shelf life

3 years.

Reconstituted solution: 24 hours.

## XII. 参考資料

---

### **6.4 Special precautions for storage**

Sachet: Do not store above 25°C.

Reconstituted solution: Store in a refrigerator (2°C – 8°C) and covered.

### **6.6 Special precautions for disposal and other handling**

Any unused solution should be discarded within 24 hours.

## Ⅻ. 備 考

### その他の関連資料

#### 【各種飲料との配合変化試験】

本剤 1 包全量を 62.5mL の各飲料に溶解した液の配合変化試験結果

表Ⅻ-1. 各種飲料との配合変化試験結果

飲料	測定溶液	外観	浸透圧* (mOsm/L)
オレンジジュース (なっちゃん)	溶解液	赤黄色の液(濁りあり)	894
	飲料(対照)	赤黄色の液(濁りあり)	591
リンゴジュース (なっちゃん)	溶解液	ごく薄い黄色の液(濁りあり)	977
	飲料(対照)	ごく薄い黄色の液(濁りあり)	668
スポーツドリンク (ポカリスエット)	溶解液	わずかに白みを帯びた半透明の液	645
	飲料(対照)	わずかに白みを帯びた半透明の液	304
緑茶 (お〜いお茶)	溶解液	黄色澄明の液	286
	飲料(対照)	黄色澄明の液	20
烏龍茶 (烏龍茶)	溶解液	暗赤黄色澄明の液	286
	飲料(対照)	濃赤黄色澄明の液	17
麦茶 (健康ミネラルむぎ 茶)	溶解液	濃赤黄色の液(濁りあり)	288
	飲料(対照)	濃赤黄色澄明の液	17
紅茶 (午後の紅茶® スト レートティー)	溶解液	黄赤色澄明の液	521
	飲料(対照)	黄赤色澄明の液	197

\*: 3 回繰り返し測定の平均

※なお、それぞれの溶解液の浸透圧は、各飲料の浸透圧に比べ、約 250~300mOsm/L 高く、本剤を水に溶解した際の浸透圧 257 mOsm/L と同程度か又はそれより少し高い浸透圧の上昇を示した。

#### 【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで(1回量として2包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1~3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで(1回量として4包まで)とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。