

ピコプレップ配合内用剤に係る 医薬品リスク管理計画書

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は、フェリング・ファーマ株式会社にあり、当該製品の適正使用に利用する以外の営利目的に本資料を利用することはできません。

フェリング・ファーマ株式会社

ピコプレップ配合内用剤に係る
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

販売名	ピコプレップ配合内用剤	有効成分	ピコスルファートナトリウム水和物、酸化マグネシウム、無水クエン酸
製造販売業者	フェリング・ファーマ株式会社	薬効分類	87799
提出年月		平成 28 年 7 月	

1.1. 安全性検討事項					
【重要な特定されたリスク】	頁	【重要な潜在的リスク】	頁	【重要な不足情報】	頁
アナフィラキシー	3	なし	6	腎機能障害のある患者への投与時の安全性	7
腸管穿孔、腸閉塞、鼠径ヘルニア嵌頓及び虚血性大腸炎等の胃腸障害	4				
高マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症等の代謝及び栄養障害	5				
1.2. 有効性に関する検討事項					
使用実態下における有効性	8 頁				

↓ 上記に基づく安全性監視のための活動

2. 医薬品安全性監視計画の概要	頁
通常の医薬品安全性監視活動	9
追加の医薬品安全性監視活動	9
市販直後調査	9
使用成績調査	9
3. 有効性に関する調査・試験の概要	頁
使用成績調査	9

↓ 上記に基づくリスク最小化のための活動

4. リスク最小化計画の概要	頁
通常のリスク最小化活動	12
追加のリスク最小化活動	12
市販直後調査による情報提供	12
患者向け資材の作成と提供	12
医療従事者向け資材の作成と提供	12

各項目の内容は、RMP の本文でご確認下さい。

医薬品リスク管理計画書

平成 28 年 7 月 27 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構理事長 殿

住所：東京都港区虎ノ門二丁目 3 番 17 号

氏名：フェリング・ファーマ株式会社

代表取締役 マーク・ノグル 印

標記について次のとおり提出します。

品目の概要			
承認年月日	2016年7月4日	薬効分類	87799
再審査期間	6年	承認番号	22800AMX00428000
国際誕生日	1980年12月22日		
販売名	ピコプレップ配合内用剤		
有効成分	ピコスルファートナトリウム水和物、酸化マグネシウム、無水クエン酸		
含量及び剤型	1 包中ピコスルファートナトリウム水和物 10 mg、酸化マグネシウム 3.5 g、無水クエン酸 12 g、散剤		
用法及び用量	<p>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。</p> <p>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。</p> <p>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。</p>		
効能又は効果	大腸内視鏡検査及び大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除		
承認条件			
備考			

変更の履歴

前回提出日

変更内容の概要：

変更理由：

1. 医薬品リスク管理計画の概要

1.1. 安全性検討事項

重要な特定されたリスク	
アナフィラキシー	
重要な特定されたリスクとした理由：	国内臨床試験での報告はないが、2015年12月時点で、海外において、市販後の自発報告でアナフィラキシー（アナフィラキシー反応2例、アナフィラキシーショック1例、アナフィラキシー様反応2例）が報告されており、そのうちの4例が重篤と評価されている。
以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。	
医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：	【内容】 <ul style="list-style-type: none">• 通常の医薬品安全性監視活動• 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 市販直後調査2. 使用成績調査 【選択理由】国内臨床試験では認められていないが、海外での市販後の使用において、アナフィラキシーの発現が認められており、本剤によるアナフィラキシーが疑われる過敏症について、市販直後調査並びに使用成績調査にて、使用実態下において発現状況（頻度・時期・程度）等を可能な限り詳細に把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。
リスク最小化活動の内容及びその選択理由：	【内容】 <ul style="list-style-type: none">• 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」の項に「本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者」の記載、「重要な基本的注意」の項での注意喚起と、「副作用」の項の重大な副作用に記載して注意喚起する。• 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。<ol style="list-style-type: none">1. 市販直後調査による情報提供2. 医療従事者向け資材の作成、配布3. 患者向け資材の作成と提供 【選択理由】 <ol style="list-style-type: none">1. 市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者へ提供し、副作用等の被害を最小化するため選択した。2. 医療従事者に情報提供を確実にを行い、本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者への投与を避け、アナフィラキシー、過敏症、発疹等のアレルギー症状の初期症状の発現時に直ちに投与を中止することを注意喚起し、重篤な転帰に至る症例の発現を避けるため選択した。3. 本剤服薬により、アナフィラキシー、過敏症、発疹等のアレルギー症状の初期症状があらわれた場合には、服用を中止し、直ちに受診を促し、重篤な転帰に至る症例の発現を避けるため選択した。

重要な特定されたリスク

腸管穿孔、腸閉塞、鼠径ヘルニア嵌頓及び虚血性大腸炎等の胃腸障害

重要な特定されたリスクとした理由：

国内臨床試験での報告はないが、腸管内容物の増大、蠕動運動による消化器関連症状の悪化や発現が海外の市販後から報告されている。2015年12月時点で、「胃腸障害における重篤な副作用」として下痢、腹痛、悪心、嘔吐が多数報告されているが、なかでも不可逆的で緊急な処置を必要とする「消化管潰瘍および穿孔」13件（回腸潰瘍5件、腸潰瘍1件、十二指腸潰瘍1件、腸穿孔3件、大腸穿孔3件）、並びに腸閉塞2件、鼠径ヘルニア1件、虚血性大腸炎3件等が報告されている。

以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 市販直後調査
 2. 使用成績調査

【選択理由】

国内臨床試験では認められていないが、海外での市販後の使用において、消化器関連症状の発現が認められており、本剤による過剰な蠕動運動に関連した種々の消化器症状の発現について、市販直後調査並びに使用成績調査にて、使用実態下において発現状況（頻度・時期・程度）等を可能な限り詳細に把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「警告」に「腸管穿孔」に関する注意喚起、「禁忌」の項に「胃腸管閉塞症又は腸閉塞の疑いのある患者」、「腸管穿孔のある患者」の記載、「重要な基本的注意」の項での注意喚起と、「副作用」の項の重大な副作用に記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 市販直後調査による情報提供
 2. 医療従事者向け資材の作成、配布
 3. 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

1. 市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者へ提供し、副作用等の被害を最小化するため選択した。
2. 医療従事者に情報提供を確実にを行い、消化管の閉塞、穿孔のある患者又は既往歴のある患者、急性腹症の疑われる患者等への投与を避け、腸管狭窄、高度な便秘、炎症性腸疾患等のある患者への慎重な投与を促し、初期症状の発現時に直ちに投与を中止することを注意喚起し、重篤な転帰に至る症例の発現を避けるため選択した。
3. 本剤服薬により、排便があった後も腹痛、嘔吐が継続する場合には、服用を中止し、直ちに受診を促し、重篤な転帰に至る症例の発現を避けるため選択した。

重要な特定されたリスク

高マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症等の代謝及び栄養障害

重要な特定されたリスクとした理由：

本剤成分に含まれる電解質及び大量の水分摂取に起因すると考えられる重篤な電解質関連事象は、国内臨床試験では認められていないが、海外において、市販後の自発報告で高マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症等の重篤な副作用として電解質異常関連事象が報告されている。

以上の理由により、重要な特定されたリスクとした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 市販直後調査
 2. 使用成績調査

【選択理由】

下痢症状を含む電解質異常関連事象につき、市販直後調査並びに使用成績調査にて、使用実態下において発現状況（頻度・時期・程度）等を可能な限り詳細に把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」の項に「重度の腎機能障害のある患者」、「慎重投与」の項に「軽度又は中等度の腎機能障害のある患者」、「高マグネシウム血症の患者」、「用法・用量に関連する使用上の注意」の項、「重要な基本的注意」の項での注意喚起、「副作用」の項の重大な副作用に「高マグネシウム血症」、「低ナトリウム血症、低カリウム血症」を記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。
 1. 市販直後調査による情報提供
 2. 医療従事者向け資材の作成、配布
 3. 患者向け資材の作成と提供

【選択理由】

1. 市販直後調査実施期間中は、販売開始早期における当該副作用発現状況を医療従事者へ提供し、副作用等の被害を最小化するため選択した。
2. 電解質異常関連事象の発現状況に関する情報を医療関係者に対し確実に提供し、適正使用に関する理解を促すため選択した。
3. 電解質異常関連事象の初期症状に関する情報を患者に対し確実に提供し、電解質異常の発現を防ぐための適正使用に関する理解を促すため選択した。

重要な潜在的リスク

特になし

重要な不足情報

腎機能障害のある患者への投与時の安全性

重要な不足情報とした理由：

国内臨床試験で腎機能系障害は、報告されていないが、本剤成分に含有されるマグネシウムの排泄が遅延して、血中マグネシウム濃度の上昇とともに、高マグネシウム血症の症状の発現も考えられるため、重度の腎機能障害の患者については禁忌と設定したが、中等度以下の腎機能障害患者における本剤の影響についても情報を収集する必要があるため。

以上の理由により、重要な不足情報とした。

医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常の医薬品安全性監視活動
- 追加の医薬品安全性監視活動として、以下を実施する。
 1. 市販直後調査
 2. 使用成績調査

【選択理由】

中等度以下の腎機能障害患者での使用例における安全性・有効性に関する情報並びに使用症例の腎機能障害及びその影響による電解質バランスの変動につき、市販直後調査並びに使用成績調査にて、使用実態下において発現状況（頻度・時期・程度）等を可能な限り詳細に把握し、必要な安全対策を迅速に行うため選択した。

リスク最小化活動の内容及びその選択理由：

【内容】

- 通常のリスク最小化活動として、添付文書の「禁忌」の項に「重度の腎機能障害のある患者」、「慎重投与」の項に「軽度又は中等度の腎機能障害のある患者」と記載して注意喚起する。
- 追加のリスク最小化活動として、以下を実施する。

市販直後調査による情報提供

【選択理由】

承認時までの腎機能障害関連事象の発現状況に関する情報を医療関係者及び患者に対し確実に情報提供を行い、適正使用に関する理解を促すため。

1.2. 有効性に関する検討事項

使用実態下における有効性	
	有効性に関する検討事項とした理由： 国内臨床試験では「大腸内視鏡検査の前処置における腸管内容物の排除」についてのみ有効性を検討し、「大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除」を目的として本剤が投与された場合の有効性のデータについては不足しているため。また、国内臨床試験では症例数が限られていたため、さらに多くの患者での使用実態下における有効性について把握するため。 以上の理由により、有効性に関する検討事項とした。
	有効性に関する調査・試験の名称： 使用成績調査
	調査・試験の目的、内容及び手法の概要並びに選択理由： 2. 医薬品安全性監視計画の概要の項参照。

2. 医薬品安全性監視計画の概要

通常の医薬品安全性監視活動	
通常の医薬品安全性監視活動の概要： 副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）	
追加の医薬品安全性監視活動	
市販直後調査	
	実施期間：販売開始から 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
使用成績調査	
	<p>【安全性検討事項】 「アナフィラキシー」、「腸管穿孔、腸閉塞、鼠径ヘルニア嵌頓及び虚血性大腸炎等の胃腸障害」、 「高マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症等の代謝及び栄養障害」、 「腎機能障害のある患者への投与時の安全性」</p> <p>【目的】 本調査は、使用実態下において、本剤の投与を受けた患者を対象に、安全性及び有効性に関する以下の事項を把握することを目的として調査を実施する。</p> <ul style="list-style-type: none"> • 未知の副作用（特に重要な副作用について） • 使用実態下における副作用発現状況 • 安全性、有効性に影響を与えられ得る要因 • 中等度以下の腎機能障害を有する患者における安全性及び有効性 • 大腸手術の前処置で本剤が使用された患者における安全性及び有効性 <p>【実施計画案】 実施期間：調査期間は販売開始から 2 年 6 ヶ月（登録期間は市販直後調査終了から 2 年） 目標症例数：1,000 例 実施方法：中央登録方式にて実施する。観察期間は、本剤投与による腸管洗浄を実施し、検査・手術を実施後 48 時間とする。</p> <p>重点調査項目：「高マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症等の代謝及び栄養障害」、 「中等度以下の腎機能障害を有する患者における本剤の安全性及び有効性」、「大腸手術時の前処置に本剤を使用した患者における安全性及び有効性」</p> <p>【実施計画の根拠】 国内臨床試験で確認された副作用のうち、本剤の使用において注意すべき副作用として血中マグネシウム増加及び血中カリウム増加が考えられるが、これらの事象の国内臨床試験における発現頻度はそれぞれ 1.9% (8/424 例)、0.7% (3/424 例) であった。このうち、高度な有害事象としても確認された血中カリウム増加の発現頻度を潜在的又は予測できないリスク（副作用）の母比率とした場合、700 例を収集することによる母比率の 95%信頼区間は 0.15%～2.05%となり、1.05～14.35 人の発現例数の範囲であると推察できる。これより 700 例以上の症例数を収集することによって潜在的又は予測できないリスクを最低でも 1 事象以上の確認は可能と考え、かつ登録後の調査脱落例を考慮し、症例数として 1000 例を設定した。</p>

【節目となる予定の時期及びその根拠】

目標症例の収集が完了するまでは、安全性定期報告時毎に逐次集計解析し、必要な検討を行い、完了時に包括的な検討を行う。

【当該医薬品安全性監視活動の結果に基づいて実施される可能性のある追加の措置及びその開始の決定基準】

節目となる時期（安全性定期報告時、調査完了時）にベネフィット・リスク評価を行い、以下の内容を含めた、医薬品リスク管理計画の見直しを行う。

- 未知の副作用やリスク要因が明確になった場合には、追加の資材作成を検討する。
- 既知の副作用の発現割合やリスク要因が明確になった場合には、添付文書の改訂や追加の資材作成を検討する。
- 新たな安全性検討事項の有無も含めて、本調査の計画内容の変更要否について検討を行う。
- 新たな安全性検討事項に対する、リスク最小化策の策定要否について検討を行う。

3. 有効性に関する調査・試験の概要

使用成績調査
2. 医薬品安全性監視計画の概要の項参照

4. リスク最小化計画の概要

通常のリスク最小化活動	
通常のリスク最小化活動の概要： 添付文書及び患者向け医薬品ガイドによる情報提供	
追加のリスク最小化活動	
市販直後調査による情報提供	
	実施期間：販売開始後 6 ヶ月間 評価、報告の予定時期：調査終了から 2 ヶ月以内
患者向け資材の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 「アナフィラキシー」、「腸管穿孔、腸閉塞、鼠径ヘルニア嵌頓及び虚血性大腸炎等の胃腸障害」、「高マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症等の代謝及び栄養障害」</p> <p>【目的】 本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促すため。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 納入時に MR が医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。 • 本剤個装箱等に封入し、資材の患者への提供を依頼する。 • 企業ホームページに掲載する。 <p>【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】 市販直後調査終了時に資材の活用状況について確認するとともに、安全性定期報告時に本剤の有効性を検討し、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。</p> <p>報告の予定時期：安全性定期報告書提出時</p>
医療従事者向け資材の作成と提供	
	<p>【安全性検討事項】 「アナフィラキシー」、「腸管穿孔、腸閉塞、鼠径ヘルニア嵌頓及び虚血性大腸炎等の胃腸障害」、「高マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症等の代謝及び栄養障害」</p> <p>【目的】 本剤の具体的な用法・用量（服用タイミング、透明な飲料の種類等も含む）及び、国内臨床試験成績につき解説し、医療機関に対し確実な情報提供を行うとともに、安全性検討事項に関し、注意喚起等を行う。</p> <p>【具体的な方法】</p> <ul style="list-style-type: none"> • 納入時に MR が医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。 • 企業ホームページに掲載する。

【節目となる予定の時期、実施した結果に基づき採択される可能性がある更なる措置】

市販直後調査終了時に資材の活用状況について確認するとともに、安全性定期報告時に本剤の有効性を検討し、リスク最小化策の更なる強化が必要と判断される場合、また新たな安全性検討事項が認められた場合には資材の改訂、実施方法の改訂、追加の資材作成等を検討する。

報告の予定時期：安全性定期報告書提出時

5. 医薬品安全性監視計画、有効性に関する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

5.1. 医薬品安全性監視計画の一覧

通常の医薬品安全性監視活動				
副作用、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）				
追加の医薬品安全性監視活動				
追加の医薬品安全性監視活動の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
市販直後調査	該当せず	販売開始から 6ヵ月後	販売開始時 から実施予定	販売開始から 8ヵ月後
使用成績調査	1,000 症例	安全性 定期報告時 販売開始から 6年 (最終報告書 作成時)	市販直後終了時 から開始予定	安全性定期報告時 販売開始から 6年 (最終報告書作成 時)

5.2. 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

有効性に関する調査・試験の名称	節目となる症例数 ／目標症例数	節目となる 予定の時期	実施状況	報告書の 作成予定日
使用成績調査	1,000 症例	安全性 定期報告時 販売開始から 6年 (最終報告書作 成時)	市販直後終了時 から開始予定	安全性定期報告時 販売開始から 6年 (最終報告書作成 時)

5.3. リスク最小化計画の一覧

通常のリスク最小化活動		
添付文書による情報提供 患者向け医薬品ガイド		
追加のリスク最小化活動		
追加のリスク最小化活動の名称	節目となる予定の時期	実施状況
市販直後調査による情報提供	実施期間：販売開始後 6ヵ月間 評価の予定時期：2017年 3月 報告の予定時期：2017年 5月	計画中
患者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時	計画中
医療従事者向け資材の作成と提供	安全性定期報告書提出時	計画中