

総合製品情報概要

経口腸管洗浄剤

処方箋医薬品^{注)} 薬価基準収載



ピコプレップ[®] 配合内用剤

<ピコスルファートナトリウム水和物・酸化マグネシウム・無水クエン酸配合剤>

PICOPREP[®] Combination Powder 注)注意 - 医師等の処方箋により使用すること

1. 警告

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

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

- 2.1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2.2. 胃腸管閉塞症又は腸閉塞の疑いのある患者[腸管内容物の増大や腸管蠕動運動の亢進により腸管内圧が上昇し、腸管粘膜の虚血、腸閉塞、腸管穿孔を引き起こすおそれがある。]
- 2.3. 腸管穿孔のある患者[腹膜炎その他重篤な合併症を起こすおそれがある。]
- 2.4. 中毒性巨大結腸症のある患者[穿孔を引き起こし腹膜炎、腸管出血を起こすおそれがある。]
- 2.5. 急性腹症が疑われる患者[腸管蠕動運動の亢進により、症状が悪化するおそれがある。]
- 2.6. 重度の腎機能障害のある患者(クレアチニンクリアランスが30 mL/分未満)

目次／開発の経緯

| | |
|--|----|
| 1. 開発の経緯 | 2 |
| 2. 特徴 | 3 |
| 3. 製品情報 (Drug Information) | 4 |
| 4. 臨床成績 | 12 |
| 5. 薬物動態 | 20 |
| 6. 薬効・薬理 | 23 |
| 7. 安全性薬理試験及び毒性試験 | 26 |
| 8. 有効成分に関する理化学的知見 | 28 |
| 9. 製剤学的事項 | 29 |
| 10. 取扱い上の注意 | 29 |
| 11. 包装 | 29 |
| 12. 関連情報 | 30 |
| 13. 主要文献 | 31 |
| 14. 製造販売業者の氏名又は名称及び住所 (文献請求先及び問い合わせ先を含む) | 31 |
| 15. 参考 | 32 |

開発の経緯

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

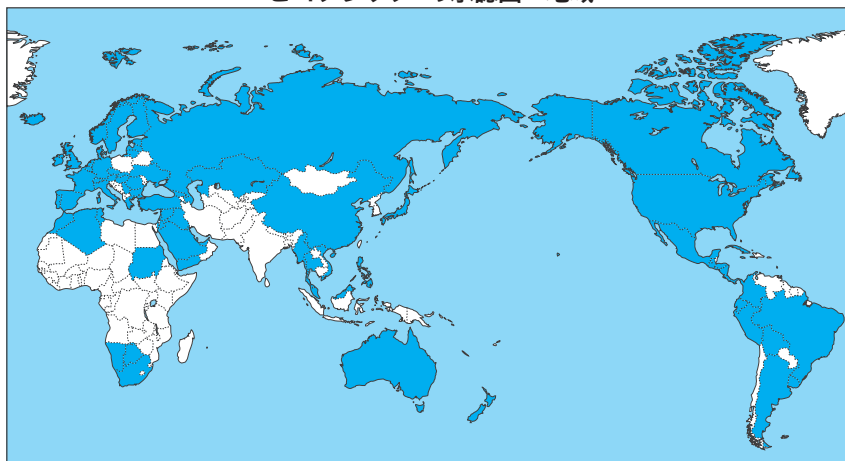
大腸内視鏡検査実施前には腸管内容物を取り除くための処置が必要であり、国内では、ポリエチレングリコールと各種電解質を含有する溶液（以下、ナトリウム・カリウム配合内用剤）、あるいは塩類下剤であるクエン酸マグネシウム製剤が幅広く用いられている。味や服薬量に起因する患者受容性が腸管洗浄や大腸内視鏡検査の受診率に影響する可能性があることから、腸管洗浄効果が高く、かつ患者受容性に優れた腸管洗浄剤が重要とされている。

ピコプレップ[®]配合内用剤(以降、ピコプレップ)は、成分としてピコスルファートナトリウム水和物(以降、ピコスルファート)、酸化マグネシウム、及び無水クエン酸を配合する経口腸管洗浄剤である。ピコプレップを水に溶解した際、酸化マグネシウムと無水クエン酸が反応し、有効成分であるクエン酸マグネシウムが生成される。ピコプレップは刺激性下剤であるピコスルファートと塩類下剤であるクエン酸マグネシウムの2つの異なる作用機序による腸管洗浄によって瀉下作用を発揮すると同時に、サッカリンナトリウム水和物とオレンジフレーバーにより、薬液の服薬量・味（飲みやすさ）などの点で患者受容性の向上を図った薬剤である。1980年に英国で承認されて以降、ドイツ・フランス・米国を含む86の国と地域で承認されている（2020年12月現在）。

日本では国内第Ⅲ相試験において有効性及び安全性が示され、2016年7月に「大腸内視鏡検査及び大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除」を効能又は効果として承認を取得した。

2019年2月に、製造販売承認がフェリング・ファーマ株式会社から日本ケミファ株式会社へ承継された。

ピコプレップ[®]の承認国・地域



海外承認データ
2020年12月現在

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

特徴

少ない薬液量^{※1} (150mL×2回)を実現したオレンジ風味の腸管洗浄剤です。

- サッカリンナトリウム水和物とオレンジフレーバーにより、薬液の味（飲みやすさ）などの点で患者受容性の向上を図った薬剤です。
- 1回1包を150mLの水に溶解して2回服用します。

※1：別途、透明な飲料2L以上の飲用が必要です。

薬液服用後に飲用する透明な飲料 (2L以上)は患者が嗜好に応じて選択できます。

透明な飲料は、1回目の薬液服用後には1250mL以上、2回目の薬液服用後には750mL以上飲用します。なお透明な飲料は、水のみ飲用は避け、総飲量の半量以上はお茶やソフトドリンク等の他の透明な飲料を飲用します。

透明な飲料を含む服用方法の詳細は、電子添文の「6. 用法及び用量」及び「7. 用法及び用量に関連する注意」等をご参照ください。（本資材 p.5～6）

2種類の服用スケジュール（分割投与と前日投与）から選択できます。^{※2}

服用スケジュールを含む服用方法の詳細は、電子添文の「6. 用法及び用量」及び「7. 用法及び用量に関連する注意」等をご参照ください。（本資材 p.5～6）

分割投与 … 検査又は手術の前日と当日に分けて2回投与する

前日投与 … 検査又は手術の前日に2回投与する

※2：検査又は手術が午後の場合は「分割投与」とする。

本剤は患者宅でも服用できます。

患者宅でも適切にピコプレップを服用いただけるよう、数多くの患者指導箋を用意しています。

（本資材 p.33～34）

患者宅での服用についての詳細は、電子添文の「8. 重要な基本的注意」等をご参照ください。（本資材 p.7）

2つの異なる有効成分により洗浄効果が発揮されます。

刺激性下剤であるピコスルファートと塩類下剤であるクエン酸マグネシウム（本剤の酸化マグネシウムと無水クエン酸が溶解時に反応して生成）の組み合わせからなる腸管洗浄剤です。（本資材 p.23～25）

腸管洗浄効果において、対照群^{※3}に対する非劣性が検証されました。

国内第Ⅲ相臨床試験（J-CLEAR試験）での全般的腸管洗浄度の有効率^{※4}は、ピコプレップ分割投与群97.7%、ピコプレップ前日投与群92.0%、対照群^{※3}95.3%であり、対照群に対して非劣性が検証されました。（本資材 p.12～13）

※3：ナトリウム・カリウム配合内用剤の当日投与

※4：腸管洗浄度評価スケールによるすべての大腸部位の評価が1又は2であった患者（「有効症例」と定義）の割合

安全性

重大な副作用として、アナフィラキシー、腸管穿孔、腸閉塞、鼠径ヘルニア嵌頓、虚血性大腸炎、高マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症があらわれることがあります。主な副作用として、血中マグネシウム増加、悪心、直腸炎があらわれることがあります。詳細は、電子添文の「11.副作用」（本資材 p.10）及び「17.臨床成績」の安全性の結果（本資材 p.18～19）等をご参照ください。

製品情報 (Drug Information)

2023年3月改訂(第2版)の電子添文に基づく

1. 警告 / 2. 禁忌

1. 警告

本剤の投与により、腸管内圧上昇による腸管穿孔を起こすおそれがあるので、排便、腹痛等の状況を確認しながら慎重に投与するとともに、腹痛等の消化器症状があらわれた場合は投与を中断し、腹部の診察や画像検査(単純X線、超音波、CT等)を行い、投与継続の可否について慎重に検討すること。特に、腸閉塞を疑う患者には問診、触診、直腸診、画像検査等により腸閉塞でないことを確認した後に投与するとともに、腸管狭窄、高度な便秘、腸管憩室のある患者では注意すること。[2.2、8.2、9.1.4、9.1.5 参照]

2. 禁忌 (次の患者には投与しないこと)

- 2.1. 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者
- 2.2. 胃腸管閉塞症又は腸閉塞の疑いのある患者[腸管内容物の増大や腸管蠕動運動の亢進により腸管内圧が上昇し、腸管粘膜の虚血、腸閉塞、腸管穿孔を引き起こすおそれがある。] [1. 参照]
- 2.3. 腸管穿孔のある患者 [腹膜炎その他重篤な合併症を起こすおそれがある。]
- 2.4. 中毒性巨大結腸症のある患者 [穿孔を引き起こし腹膜炎、腸管出血を起こすおそれがある。]
- 2.5. 急性腹症が疑われる患者 [腸管蠕動運動の亢進により、症状が悪化するおそれがある。]
- 2.6. 重度の腎機能障害のある患者 (クレアチニンクリアランスが 30 mL/分未満) [9.2.1 参照]

3. 組成・性状

3.1 組成

| | |
|----------------------|---|
| 有効成分 (1包 16.1g 中) | (日局) ピコスルファートナトリウム水和物 10 mg (日局) 酸化マグネシウム 3.5 g (日局) 無水クエン酸 12 g |
| 添加剤 | 炭酸水素カリウム サッカリンナトリウム水和物 オレンジフレーバー (香料、アラビアゴム末、乳糖水和物、アスコルビン酸、ブチルヒドロキシアニソール) |

3.2 製剤の性状

白色の結晶性の粉末で、わずかにオレンジのにおいがある。

4. 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

6. 用法及び用量

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

〈検査又は手術の前日と当日に分けて2回投与する場合〉

検査又は手術の前日は低残渣食、当日は透明な飲料のみとし、検査又は手術前日の夜及び検査又は手術当日の朝（検査又は手術の4～9時間前）の2回経口投与する。

〈検査又は手術の前日に2回投与する場合〉

検査又は手術の前日は低残渣食、当日は透明な飲料のみとし、検査又は手術前日の夕及び1回目の服用から約6時間後の夜の2回経口投与する。

7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 電解質異常を起こすおそれがあるため、水のみでの飲用は避け、総飲量の半量以上はお茶やソフトドリンク等の他の透明な飲料を飲用すること。[8.1、8.3.4、11.1.5 参照]

7.2 脱水を避けるため、口渇時には用法及び用量に定められた水分摂取に加え、透明な飲料を適宜追加して飲用するように指導すること。

7.3 検査又は手術が午後に行われる場合は、前日と当日の2回に分けて投与すること。

服用方法

- 1回150mLの薬液を2回服用します。
- 薬液服用後には、透明な飲料(2L以上)を飲用します。

透明な飲料は、1回目の薬液服用後には1250mL以上、2回目の薬液服用後には750mL以上飲用する(総飲量2L以上)。なお透明な飲料は、水のみでの飲用は避け、総飲量の半量以上はお茶やソフトドリンク等の他の透明な飲料を飲用すること。大量の透明な飲料を一気に飲用すると、吐き気を感じたり気分が悪くなることがあるので、1回目は数時間、2回目は1～2時間かけて飲用すること。[目安：30分で専用コップ1杯(250mL)]



製品情報 (Drug Information)

透明な飲料

- 電解質異常を起こすおそれがあるため、水みの飲用は避け、総飲量(2L以上)の半量以上はお茶やソフトドリンク等の他の透明な飲料を飲用するようご指導ください。
- 専用コップの250mLまで飲料を注ぎ、コップの下の文字が見えるものは透明な飲料と判断するようご指導ください。

飲んでよいもの

(透明な飲料、冷温どちらも可)

例

- お茶(煎茶・番茶・ウーロン茶・麦茶 など)
- 紅茶(砂糖は可、ミルクは不可)
- 具のない透明なスープ(コンソメスープ など)
- スポーツドリンク
- 透明なリンゴジュース
- 透明な色の炭酸飲料
- 水



飲んではいけないもの

(色の濃い飲料、固形物が入っている飲料)

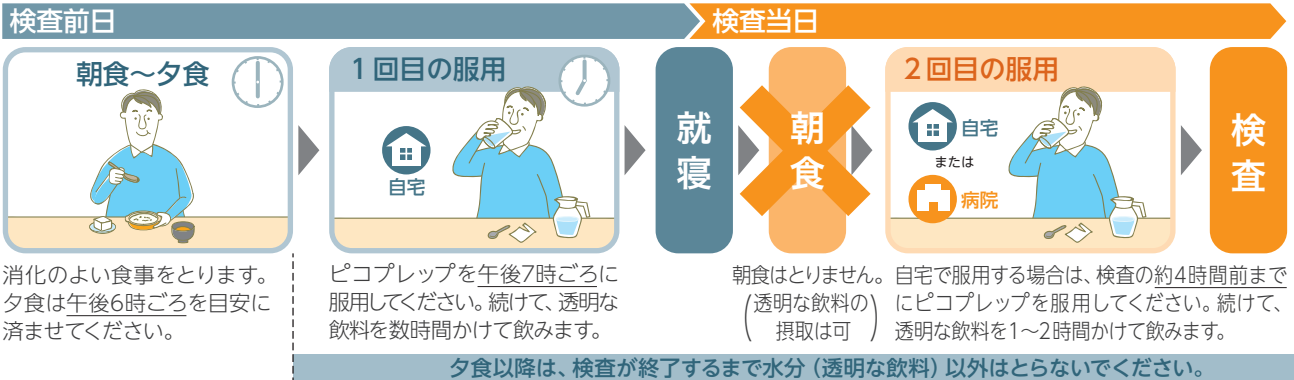
例

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



服用スケジュール

● 検査前日 + 検査当日の服用 (分割投与)



● 検査前日みの服用 (前日投与)



- 夕食やピコプレップ服用の時刻は例示したものです。具体的な時刻については適宜患者にご指導ください。
- 検査が午後の場合は「分割投与」としてください。

8. 重要な基本的注意

- 8.1** 高齢者及び腎機能障害や心機能障害等の電解質異常のリスクのある患者に本剤を投与した場合には低ナトリウム血症又は低カリウム血症等が起こるおそれがある。電解質異常のリスクのある患者に投与する場合には、本剤の投与前に血清電解質の検査を実施することが望ましい。[7.1、9.8.1、11.1.5 参照]
- 8.2** まれに腸管穿孔、腸閉塞、虚血性大腸炎及び高マグネシウム血症等を起こすことがある。腸管穿孔、腸閉塞及び虚血性大腸炎は腸管内容物の増大、蠕動運動の亢進による腸管内圧の上昇により発症し、高マグネシウム血症は、腸閉塞により本剤が腸管内に貯留しマグネシウムの吸収が亢進することにより発症するので、投与に際しては次の点に留意すること。[1.、9.8.2、11.1.2-11.1.4 参照]
- 8.2.1** 患者の日常の排便状況を確認し、本剤投与前日あるいは投与前にも通常程度の排便があったことを確認した後投与すること。
- 8.2.2** 本剤の投与により排便があった後も腹痛、嘔吐が継続する場合には、腹部の診察や画像検査（単純X線、超音波、CT等）を行い、腸管穿孔等がないか確認すること。
- 8.3** 自宅で本剤を服用させる場合には、患者及びその家族に次の点について十分説明・指導すること。
- 8.3.1** 日常の排便状況を確認させるとともに、本剤服用前日、あるいは服用前に通常程度の排便があったことを確認させ、排便がない場合は服用前に医師に相談すること。
- 8.3.2** 副作用があらわれた場合に、対応が困難になる場合があるので、一人での服用は避けること。
- 8.3.3** 悪心・嘔吐、腹痛等の消化器症状やアナフィラキシー、過敏症、発疹等のアレルギー症状等の本剤の副作用について事前に説明し、このような症状があらわれた場合には、服用を中止し、直ちに受診すること。また、服用後についても同様の症状があらわれた場合には直ちに受診すること。
- 8.3.4** 電解質異常を起こすおそれがあるため水のみを摂取しないこと。[7.1 参照]
- 8.4** 薬剤の吸収に及ぼす影響：本剤による腸管洗浄が経口投与された薬剤の吸収を妨げる可能性があるため、投与時間等に注意すること。また、薬剤の吸収阻害が临床上重大な問題となる薬剤を投与中の患者については、院内で十分観察しながら投与すること。
- 8.5** 排便に伴う腸管内圧の変動により、めまい、ふらつき、一過性の血圧低下等が発現することがあるので、十分に観察しながら投与すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者

9.1.1 うっ血性心不全、心機能障害のある患者

電解質の変動により、心機能を抑制するおそれがある。

9.1.2 高マグネシウム血症の患者

血中マグネシウム濃度が上昇するおそれがある。

9.1.3 腹部外科手術の既往歴のある患者

腸閉塞や腸管穿孔を起こすおそれがある。

9.1.4 腸管狭窄及び高度な便秘のある患者

腸管内容物の増大や腸管蠕動運動の亢進により、腸閉塞や腸管穿孔を起こすおそれがある。[1. 参照]

9.1.5 腸管憩室のある患者

腸管穿孔を起こすおそれがある。[1. 参照]

9.1.6 重度の活動性の炎症性腸疾患のある患者

症状が悪化するおそれがある。

9.1.7 誤嚥を起こすおそれのある患者

誤嚥を起こすおそれのある患者（高齢者、嚥下が困難な患者等）に投与する際には注意すること。誤嚥により、呼吸困難、肺炎を起こすことがある。

9.1.8 糖尿病用薬を投与中の患者

糖尿病用薬の投与は検査当日の食事摂取後より行うこと。食事制限により低血糖を起こすおそれがある。

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが 30mL/分未満）

投与しないこと。吸収されたマグネシウムの排泄が遅延し、血中マグネシウム濃度が上昇するおそれがある。また、多量の水分摂取は腎機能に負荷となり、症状が悪化するおそれがある。[2.6 参照]

9.2.2 軽度又は中等度の腎機能障害のある患者

電解質異常を起こすおそれがある。

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠の可能性のある女性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。

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

9.8 高齢者

9.8.1 電解質異常が起りやすいので慎重に投与すること。一般に高齢者では、生理機能が低下していることが多い。
[8.1、11.1.5 参照]

9.8.2 腸管穿孔、腸閉塞を起こした場合は、より重篤な転帰をたどることがある。[8.2、11.1.2 参照]

10. 相互作用

10.2 併用注意（併用に注意すること）

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

製品情報 (Drug Information)

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

11.1 重大な副作用

11.1.1 アナフィラキシー（頻度不明）

顔面蒼白、血圧低下、嘔吐、嘔気持続、気分不良、眩暈、冷感、蕁麻疹、呼吸困難、顔面浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 腸管穿孔、腸閉塞、鼠径ヘルニア嵌頓（いずれも頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、腹部の診察や画像診断（単純X線、超音波、CT等）を行い、適切な処置を行うこと。[8.2、9.8.2 参照]

11.1.3 虚血性大腸炎（頻度不明）

[8.2 参照]

11.1.4 高マグネシウム血症（頻度不明）

呼吸抑制、意識障害、不整脈があらわれ、心停止に至る場合もあるので、観察を十分に行い、嘔気、嘔吐、筋力低下、傾眠、血圧低下、徐脈、皮膚潮紅等の症状が認められた場合には、電解質の測定を行うとともに、適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

11.1.5 低ナトリウム血症、低カリウム血症（いずれも頻度不明）

意識障害、痙攣等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、電解質補正等の適切な処置を行うこと。[7.1、8.1 参照]

11.2 その他の副作用

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

13. 過量投与

激しい下痢、重篤な電解質異常が発現するおそれがある。

14. 適用上の注意

14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 1包を約150 mLの水に入れ、2～3分間かき混ぜて溶解した後、使用すること。ただし、溶解時に発熱するため、冷水に溶解することが望ましい。溶解液が熱くなった場合には、十分に冷ましてから服用すること。

14.1.2 本剤の溶解液に他成分を添加しないこと。

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

薬液の調製方法

1

専用コップの**150mL**の目盛まで、**水**を入れます。



⚠ 注意

・お湯、お茶やジュースなどとかささないでください。

← 150mLの目盛

2

次にピコプレップ**1包**を入れます。



⚠ 注意

・粉のまま、口に入れないでください。
・2包を一度にとかささないでください。

3

2～3分かき混ぜ、ピコプレップを水にとかしてください。



⚠ 注意

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

本剤は、1包中にピコスルファート及び酸化マグネシウム、無水クエン酸の3成分を配合する。粉末を水に溶解することで、酸化マグネシウムと無水クエン酸が発熱しながら反応し、クエン酸マグネシウムを生成する。腸管内では、ピコスルファートとクエン酸マグネシウムが有効成分として洗浄効果を発揮する。なお、速やかな粉末の溶解や成分の拡散を促すため、発泡剤として炭酸水素カリウムを加えている。そのため、粉末を水に溶かした直後は発泡し白く濁るが、十分に反応が進行しクエン酸マグネシウムが生成されると薬液は透明になる。薬液が透明になるまで2～3分間かき混ぜ、薬液が透明になったことを確認してから服用すること。

臨床成績

国内第Ⅲ相臨床試験（J-CLEAR 試験）¹⁾

(1) 試験概要

試験デザイン 無作為化、多施設共同、並行群間、評価者盲検、実薬対照比較試験

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

対象 20～80歳の大腸内視鏡検査を予定している日本人患者（1週間に3回以上の排便がある）

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

方法

・ピコプレップ分割投与群：

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

大腸内視鏡検査は、2回目の投与後4～9時間の間に実施した。

・ピコプレップ前日投与群：

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

大腸内視鏡検査は、午前中に実施した。

・対照群：

ナトリウム・カリウム配合内用剤1袋を水に溶解して約2Lの溶解液とし、大腸内視鏡検査当日に溶解液2～4Lを服用した。大腸内視鏡検査の約4時間前から投与を開始し、1時間あたり約1L経口投与した。排泄液が透明になった時点で服用を終了し、4Lを超える服用は行わないこととした。

※1：電解質異常を起こすおそれがあるため、水のみ飲用は避け、総飲量の半量以上はお茶やソフトドリンク等の他の透明な飲料を飲用することとした。

評価項目

有効性評価項目

主要評価項目：独立中央判定委員会評価による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率^{※2}

副次評価項目：治験担当医師評価による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率^{※2}

：治験担当医師評価によるOttawaスケールを用いた腸管洗浄度の合計スコア

：患者質問票を用いた薬剤の受容性評価

安全性評価項目 有害事象、臨床検査値 等

※2：腸管洗浄度評価スケール（1：腸管内に残便がほとんど見られず、良好な観察が可能、2：残便が存在するが観察に支障をきたさない、3：残便の存在が観察に支障をきたす、4：残便が多く観察が不可能、5：判定不能）によるすべての大腸部位の評価が1又は2であった患者（「有効症例」と定義）の割合

解析計画

有効率の非劣性検定については、ピコプレップ各投与群と対照群との有効率の差及びMatsuda and Sano method²⁾に基づくその95%信頼区間を算出し、非劣性限界値を-0.1（-10%）とし閉手順（固定順検定）で評価した。対照群とピコプレップ分割投与群の比較において非劣性が検証された場合にのみ、対照群とピコプレップ前日投与群の非劣性検定を行った。ピコプレップ各投与群と対照群の非劣性が確認された場合に、ピコプレップの各投与群が対照群に対して優位であるかを検討し、有効率の差の両側95%信頼区間の下限値が0を超えた場合には、ピコプレップの各投与群が対照群に対して優位であると判定した。独立中央判定委員会が判定した有効率と治験担当医師が判定した有効率の一致割合について、各投与群と全体でCohenの κ 係数を算出し、一致度の検討を行った。全般的腸管洗浄におけるOttawaスケールの合計スコアは、投与群を固定効果、実施医療機関を変数とした共分散分析（ANCOVA）モデル解析を用いて解析した。患者質問票を用いた薬剤の受容性評価は、共分散分析（ANCOVA）モデル又はロジスティック回帰モデルを用いて解析した。

判定基準

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

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

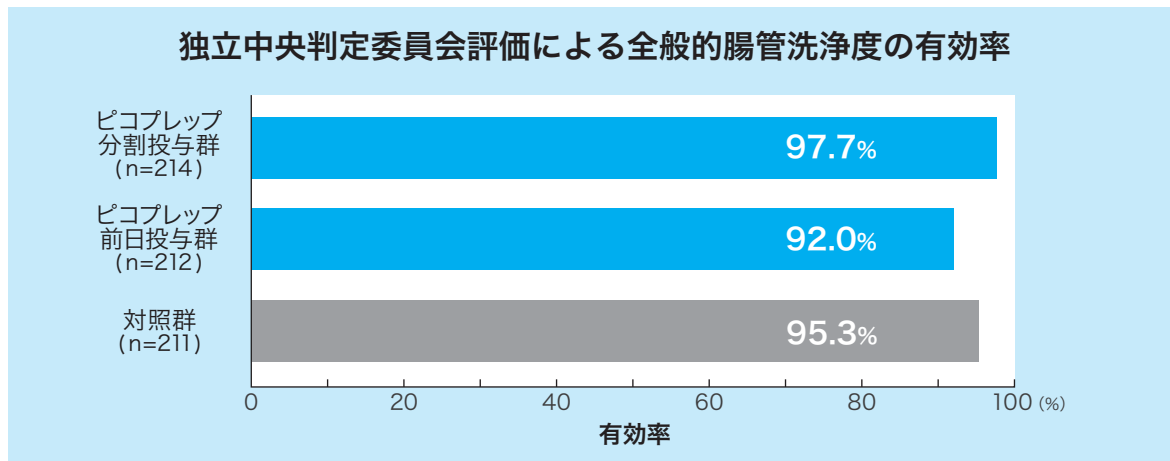
(2) 有効性

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

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

対照群：ナトリウム・カリウム配合内用剤の当日投与

有効率：腸管洗浄度評価スケールによるすべての大腸部位の評価が 1 又は 2 であった患者(「有効症例」と定義)の割合



<腸管洗浄度評価スケール>

独立中央判定委員会及び治験担当医師は、大腸各部位(直腸、S状結腸、下行結腸、横行結腸、上行結腸・盲腸)について、「腸管洗浄度評価スケール」の腸管洗浄度の定義に従い必要に応じ洗浄、吸引を行ったうえで、腸管洗浄効果を5段階で評価した。

全ての部位の評価が1又は2であった患者を「有効症例」と定義し、それ以外を無効とした。

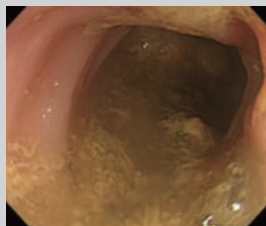
スケール 1



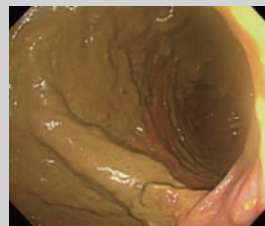
スケール 2



スケール 3



スケール 4



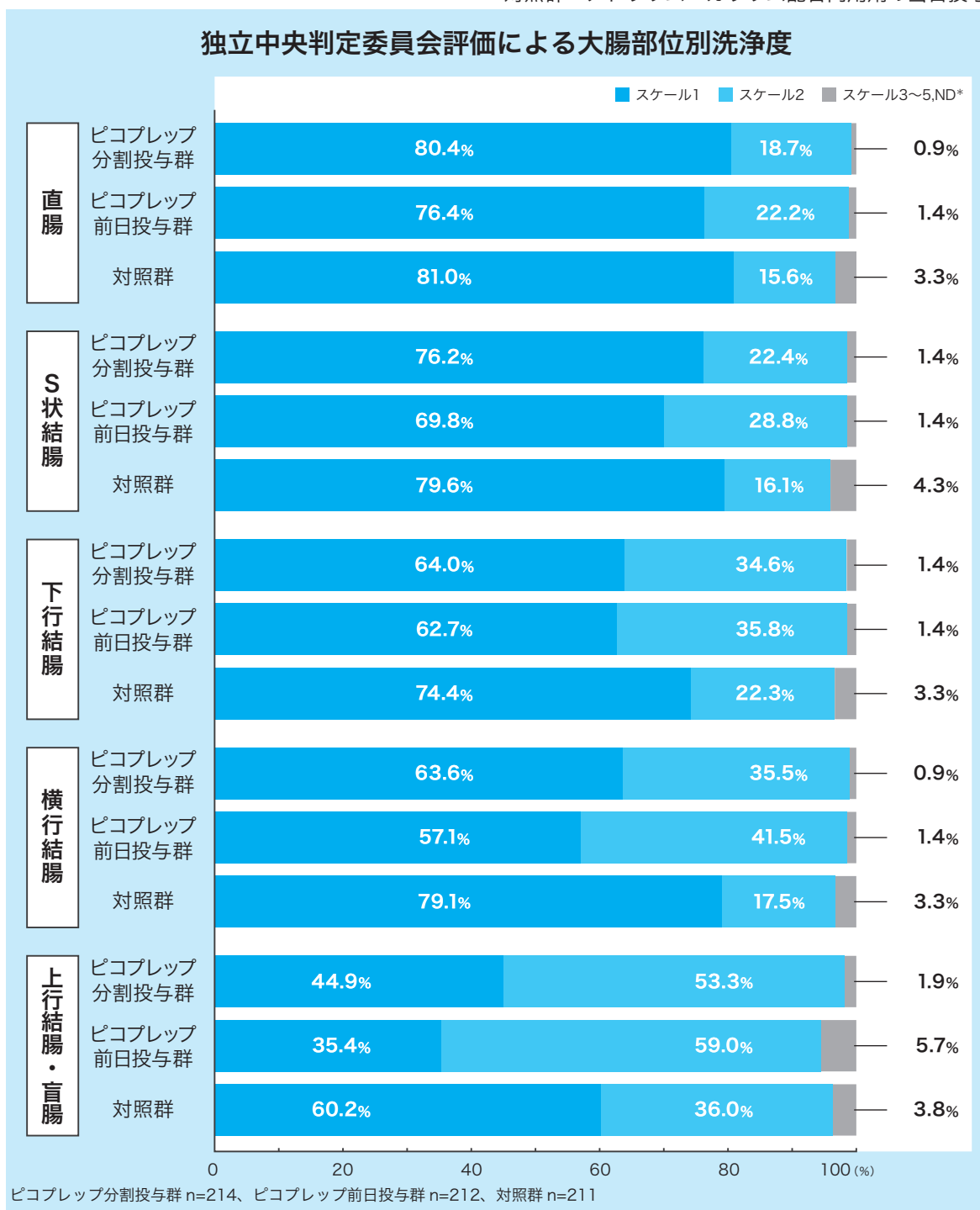
| | |
|--------|--------------------------|
| スケール 1 | 腸管内に残便がほとんど見られず、良好な観察が可能 |
| スケール 2 | 残便が存在するが、観察に支障をきたさない |
| スケール 3 | 残便の存在が観察に支障をきたす |
| スケール 4 | 残便が多く観察が不可能 |
| スケール 5 | 判定不能 |

臨床成績

腸管洗浄度評価スケールに基づく大腸部位別の腸管洗浄度 (独立中央判定委員会評価)

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

対照群：ナトリウム・カリウム配合内用剤の当日投与

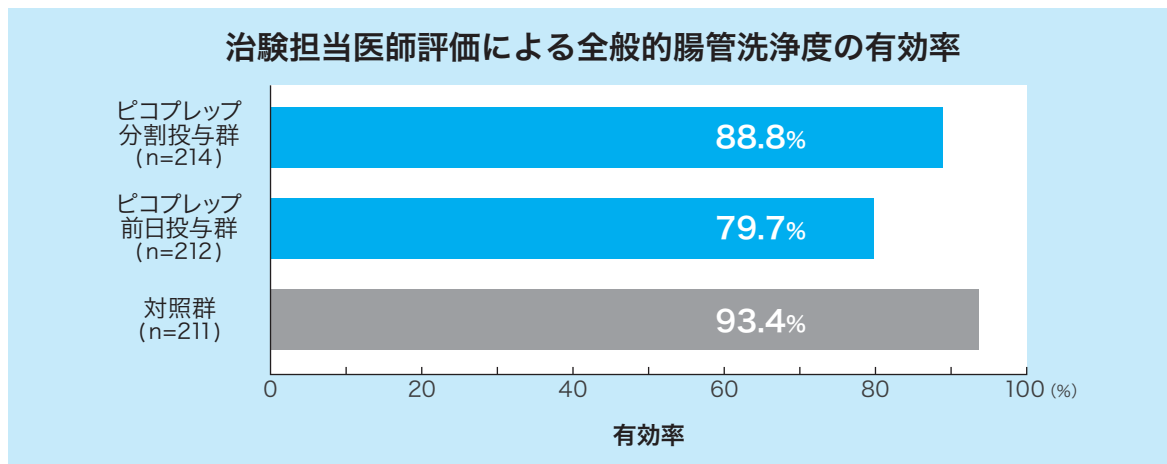


* ND：ピコプレップ分割投与群及び対照投与群の各 1 例は、大腸内視鏡検査において下行結腸、横行結腸及び上行結腸・盲腸まで到達できず、評価に用いる写真が提出されなかった。

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

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

対照群：ナトリウム・カリウム配合内用剤の当日投与
有効率：腸管洗浄度評価スケールによるすべての大腸部位の評価が 1 又は 2 であった患者（「有効症例」と定義）の割合



<参考>

独立中央判定委員会が判定した有効率と治験担当医師が評価した有効率の一致度

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

有効率の一致度

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

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

*2 Kappa=0 とする帰無仮説での正確検定に基づく p 値

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

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

有効/無効の判定率

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

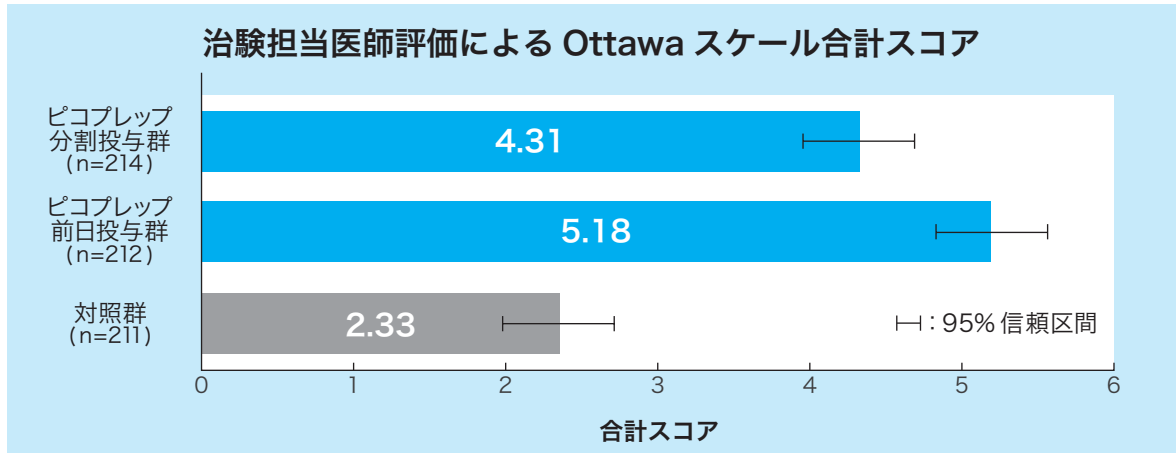
*3 腸管洗浄度評価スケールを用いた全ての大腸部位の評価が 1 又は 2 の患者を有効とした。

臨床成績

③ Ottawa スケールに基づく腸管洗浄度（治験担当医師評価）（副次評価）

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

対照群：ナトリウム・カリウム配合内用剤の当日投与



< Ottawa スケール³⁾ >

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

Ottawa スケール 計算式

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

◆各部位の腸管洗浄度スコア

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

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

◆全般的残渣量スコア

| | |
|---|-----|
| 0 | 少量 |
| 1 | 中等量 |
| 2 | 多量 |

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

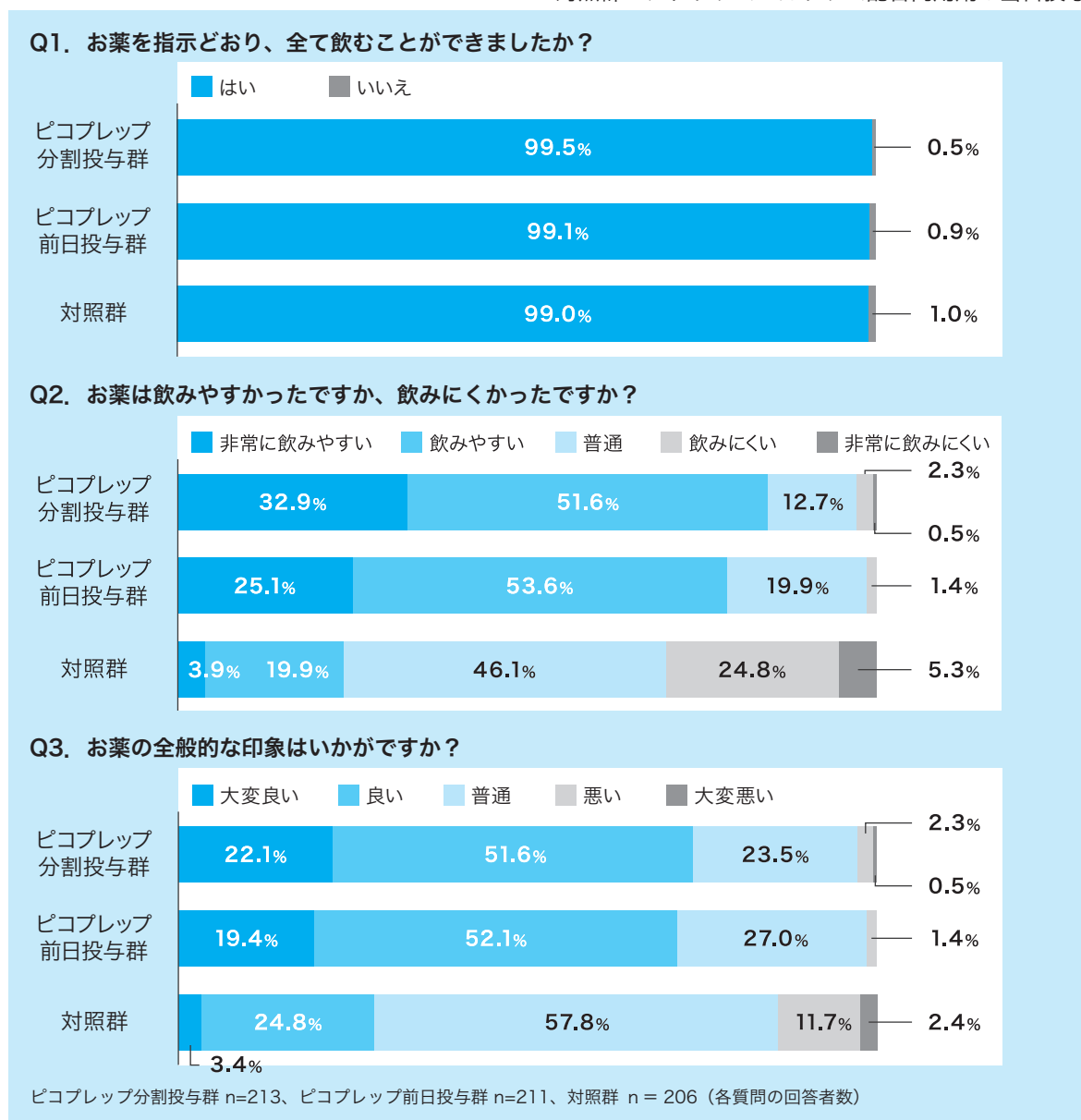
④患者質問票を用いた薬剤の受容性評価（副次評価）

大腸内視鏡検査当日の検査前に、患者質問票を用いて薬剤の受容性を調査した。

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

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

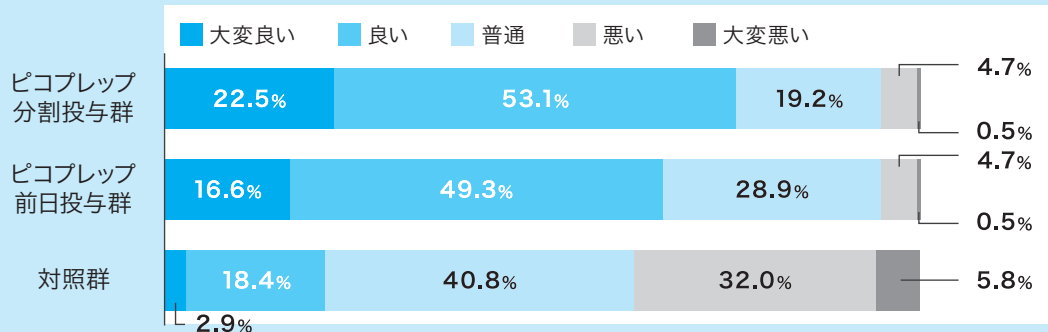
対照群：ナトリウム・カリウム配合内用剤の当日投与



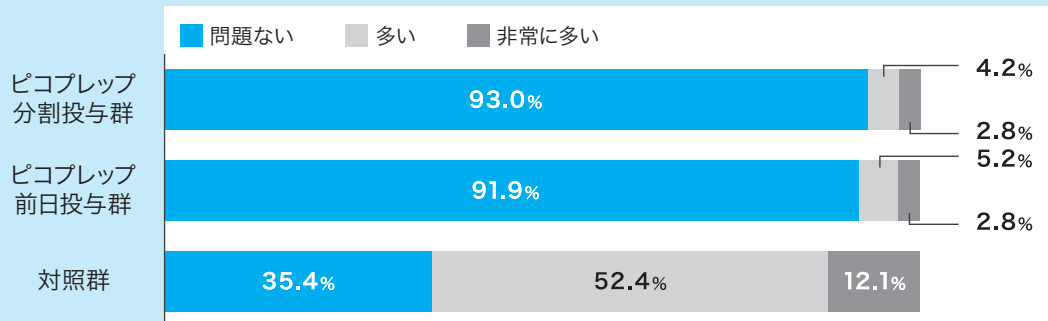
臨床成績

対照群：ナトリウム・カリウム配合内用剤の当日投与

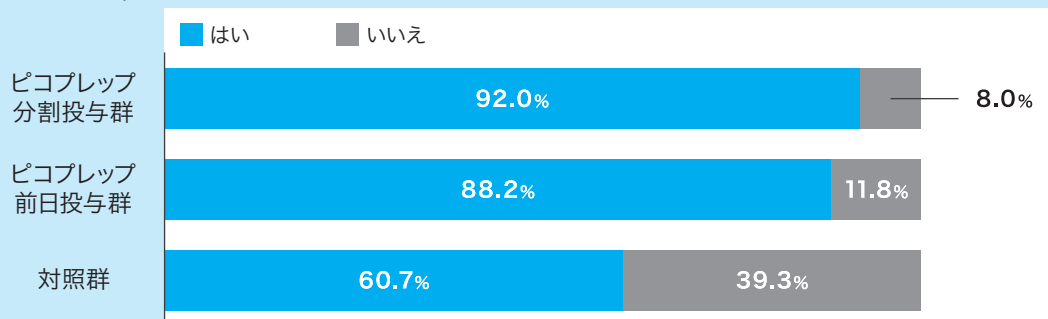
Q4. お薬の味はいかがでしたか？



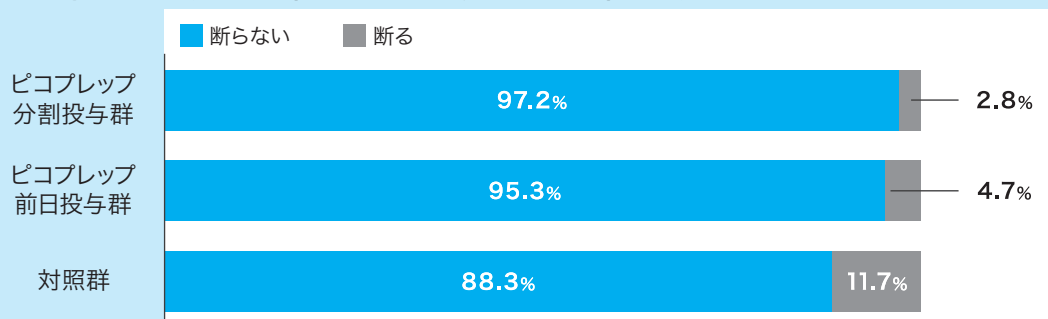
Q5. お薬の量はいかがでしたか？



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



Q7. 将来もう一度同じお薬が処方された場合、そのお薬をお断りしますか？



ピコプレップ分割投与群 n=213、ピコプレップ前日投与群 n=211、対照群 n = 206 (各質問の回答者数)

(3) 安全性

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

ピコプレップ投与群の主な副作用は、血中マグネシウム増加 (ピコプレップ分割投与群 0.9% (2/213 例)、ピコプレップ前日投与群 2.8% (6/211 例))、悪心 (1.4% (3/213 例)、0.9% (2/211 例))、直腸炎 (1.4% (3/213

例)、0.9% (2/211 例)) であった。副作用として死亡例、重篤例及び投与中止例は認められなかった。対照群の主な副作用は、悪心 1.9% (4/208 例)、血中ビリルビン増加 1.4% (3/208 例)、血中リン減少 1.4% (3/208 例)、尿中血陽性 1.4% (3/208 例) であった。副作用として死亡例及び重篤例は認められなかったが、投与中止に至った副作用は嘔吐が 1 例報告された。

副作用一覧

| 副作用 | ピコプレップ 分割投与群 (n=213) | ピコプレップ 前日投与群 (n=211) | 合計 (n=424) |
|--------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------|
| 副作用発現例数 | 19 (8.9) | 20 (9.5) | 39 (9.2) |
| 心臓障害 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 2 (0.5) |
| 右脚ブロック | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 2 (0.5) |
| 胃腸障害 | 8 (3.8) | 5 (2.4) | 13 (3.1) |
| 悪心 | 3 (1.4) | 2 (0.9) | 5 (1.2) |
| 直腸炎 | 3 (1.4) | 2 (0.9) | 5 (1.2) |
| 大腸炎 | 2 (0.9) | 1 (0.5) | 3 (0.7) |
| 腹痛 | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 便失禁 | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 2 (0.5) |
| 異常感 | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 悪寒 | 0 (0.0) | 1 (0.5) | 1 (0.2) |
| 臨床検査 | 12 (5.6) | 15 (7.1) | 27 (6.4) |
| 血中マグネシウム増加 | 2 (0.9) | 6 (2.8) | 8 (1.9) |
| 血中ビリルビン増加 | 0 (0.0) | 4 (1.9) | 4 (0.9) |
| 血中リン減少 | 3 (1.4) | 0 (0.0) | 3 (0.7) |
| 尿中血陽性 | 1 (0.5) | 2 (0.9) | 3 (0.7) |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 2 (0.9) | 2 (0.5) |
| 血中カリウム増加 | 1 (0.5) | 2 (0.9) | 3 (0.7) |
| 血中尿素減少 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 2 (0.5) |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | 0 (0.0) | 1 (0.5) | 1 (0.2) |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 (0.0) | 1 (0.5) | 1 (0.2) |
| 肝機能検査異常 | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| リンパ球数減少 | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 好中球数増加 | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 血小板数増加 | 0 (0.0) | 1 (0.5) | 1 (0.2) |
| 尿中蛋白陽性 | 0 (0.0) | 1 (0.5) | 1 (0.2) |
| 白血球数減少 | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 白血球数増加 | 1 (0.5) | 0 (0.0) | 1 (0.2) |
| 神経系障害 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 2 (0.5) |
| 頭痛 | 1 (0.5) | 1 (0.5) | 2 (0.5) |

薬物動態

本剤の有効成分であるピコスルファート並びに酸化マグネシウムと無水クエン酸が溶解時に反応して生成されるクエン酸マグネシウムは、いずれも本邦において既承認の腸管洗浄剤であることから、日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験（薬物動態検討試験）は実施しなかった。

(1) 血中濃度推移

① ピコスルファート及びマグネシウムの血中濃度（外国人データ）⁴⁾

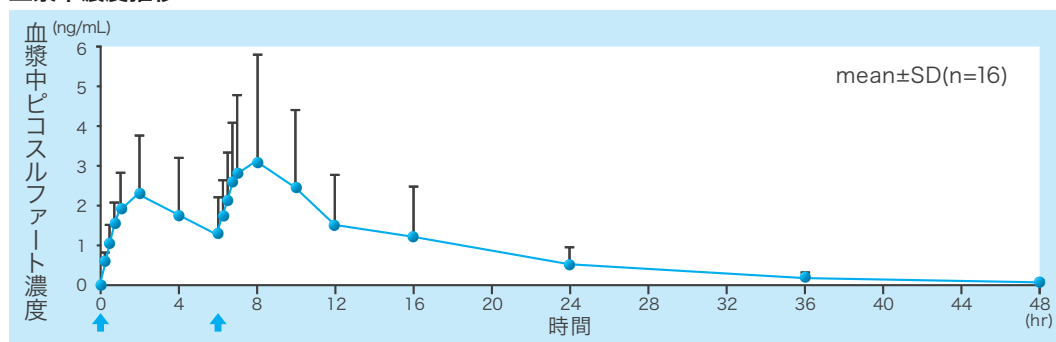
外国人健康成人 16 例にピコプレップ 2 包を 6 時間空けて分割投与した際のピコスルファート及びマグネシウムの体内動態を測定した。

●ピコスルファート

薬物動態パラメータ及び血漿中濃度推移は以下の通りであった。また、活性代謝物 BHPM*の血漿中濃度は低く、16 例中 13 例において検出限界以下であった。

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

血漿中濃度推移



薬物動態パラメータ（2 包目投与後）

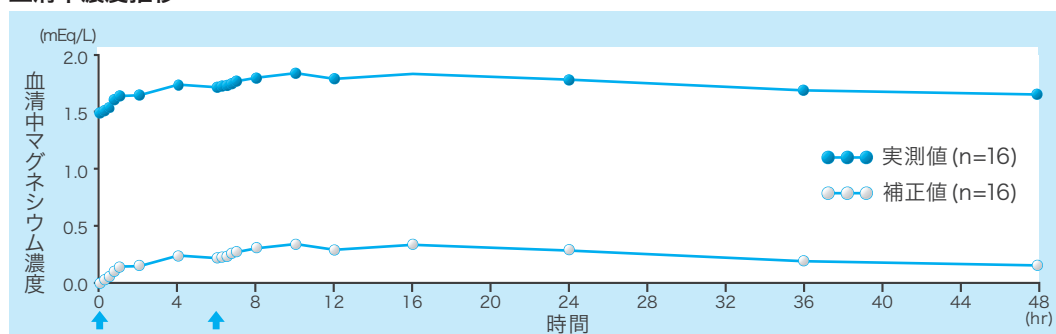
| C_{max} (ng/mL) | T_{max} (hr)* | $AUC_{0-\infty}$ (ng·hr/mL) | $t_{1/2}$ (hr) |
|-------------------|-----------------|-----------------------------|----------------|
| 3.2±2.6 | 8.00 (2.0-10.0) | 40.0±32.5 | 7.4±3.2 |

* 中央値（最小-最大）

●マグネシウム

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

血清中濃度推移



薬物動態パラメータ（2 包目投与後）

| C_{max} (mEq/L) | | T_{max} (hr) | |
|-------------------|------------|-----------------|-----------------|
| 実測値 | 補正值* | 実測値 | 補正值* |
| 1.89±0.159 | 0.38±0.093 | 10.0 (4.0-16.1) | 10.0 (4.0-16.1) |

mean±SD
中央値（最小-最大）

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

②マグネシウムの血中濃度（日本人）¹⁾

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

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

*検査日の21日前～10日前

mean±SD

(2) 吸収

●ピコスルファート

ピコスルファートは、消化管からほとんど吸収されない⁵⁾。

●マグネシウム

マグネシウムイオンは、消化管からほとんど吸収されない⁶⁾。

(3) 分布

●ピコスルファート（ラット）

ラットにピコスルファートを経口投与した際のピコスルファート及び活性代謝物 BHPM の全身的な分布は明確になっていないが、全身曝露は低く、経口投与されたピコスルファートの多くは未変化体又は BHPM として消化管内に分布する^{7)～9)}。

●マグネシウム

<参考>

一般的に、体内のマグネシウムイオンのうち、血清中には1%しか存在していない。体内のマグネシウムのほとんどは骨、筋肉、軟組織に蓄えられている⁶⁾。

(4) 代謝

●ピコスルファート

ピコスルファートは経口投与後、ほとんど吸収されることなく大腸に未変化体のまま到達し、その一部は大腸内の細菌により、活性代謝物である BHPM に代謝される^{10)～12)}。全身循環系に移行した BHPM の多くは、グルクロン酸抱合又は硫酸抱合を受ける。

●マグネシウム

該当しない。

(5) 排泄

●ピコスルファート

(外国人データ)⁴⁾

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

(ラット)^{8)、9)}

ラットにピコスルファート 100 mg/kg を単回経口投与した時の、糞中回収率はピコスルファート 73.8%、BHPM 1.8% であった。尿中からピコスルファートは検出されず、極微量の BHPM が検出された。また、BHPM のグルクロン酸抱合体及び硫酸抱合体の胆汁排泄が認められた。

●マグネシウム⁶⁾

<参考>

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

(6) 薬物動態学的薬物相互利用 [115030 試験] [113031 試験] (*in vitro*)^{13)、14)}

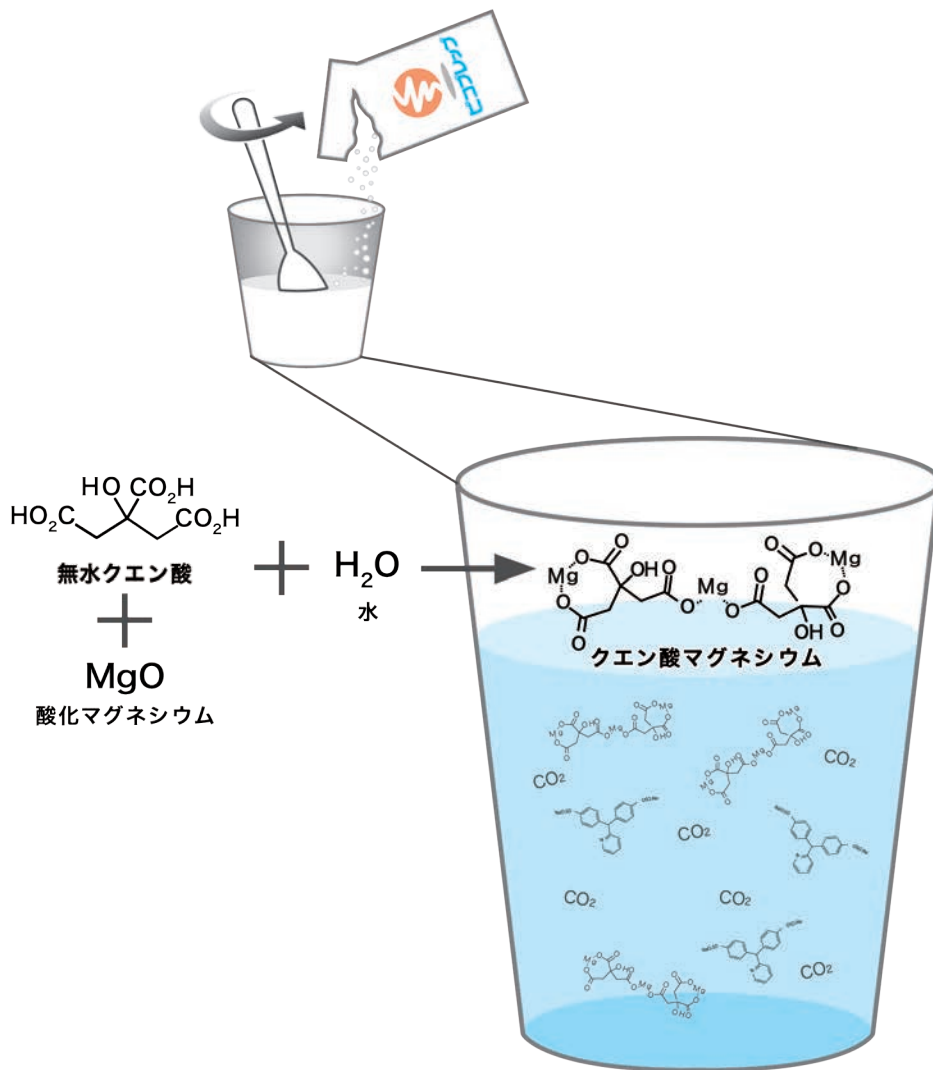
ヒト肝マイクロソームにおける主要な薬物代謝酵素 (CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5) に対し、ピコスルファートによる直接的、時間依存的又は代謝依存的な阻害は認められなかった。

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

薬効・薬理

有効成分

本剤は、1包中にピコスルファート及び酸化マグネシウム、無水クエン酸の3成分を配合する。粉末を水に溶解することで、酸化マグネシウムと無水クエン酸が反応して有効成分であるクエン酸マグネシウムを生成する。腸管内では、ピコスルファートとクエン酸マグネシウムが有効成分として洗浄効果を発揮する。



開発の経緯

特徴

製品情報

臨床成績

薬物動態

薬効・薬理

安全性薬理試験
及び毒性試験

有効成分に関する
理化学的知見

製剤学的事項

取扱い上の
注意

包装

関連情報

主要文献

製造販売業者の
名称及び住所

参考

薬効・薬理

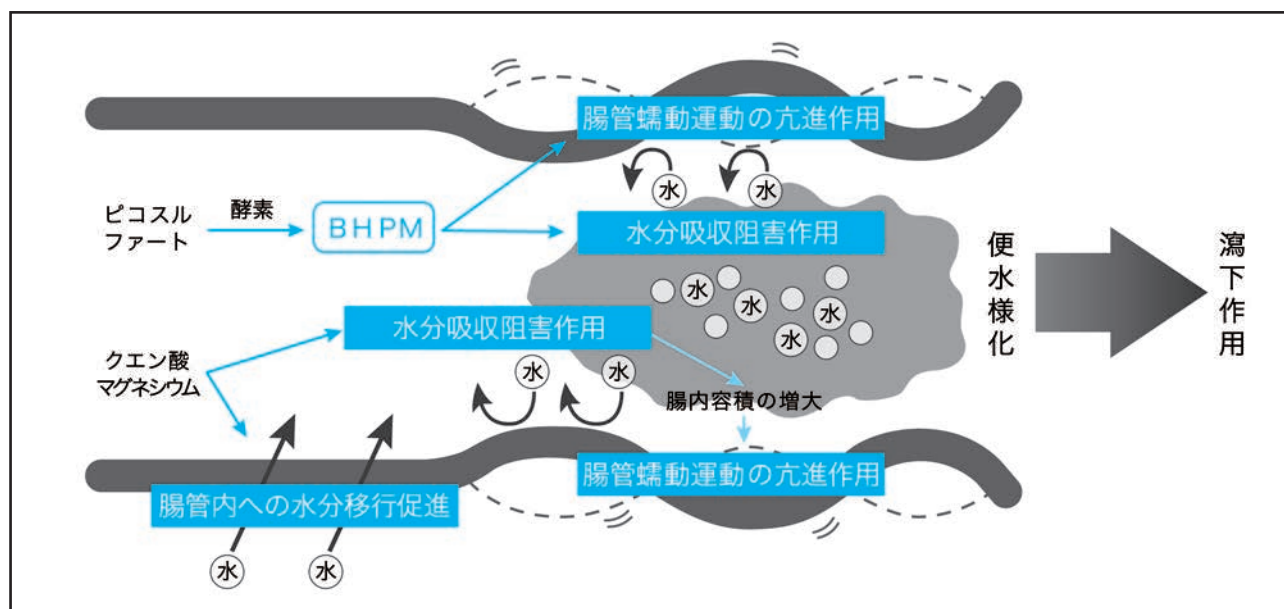
作用機序

本剤の有効成分であるピコスルファート並びに酸化マグネシウムと無水クエン酸が溶解時に反応して生成されるクエン酸マグネシウムは、いずれも本邦において既承認の腸管洗浄剤であり、その作用機序は公知の情報で明らかにされている。

刺激性下剤であるピコスルファートは、大腸内の細菌より分泌される酵素アリルスルファターゼにより加水分解され、活性を有する bis- (p-hydroxyphenyl) -pyridyl-2-methane (BHPM) に代謝される^{10) ~ 12)、15)}。BHPM は腸管蠕動運動の亢進作用及び水分吸収阻害作用によって瀉下作用を示す。

塩類下剤であるマグネシウムは、吸収されないまま腸に留まることで浸透圧を上げ水分を貯留し蠕動運動を刺激する。炎症性メディエーター産生などの他の作用が関与する可能性もある。合わせて、コレシストキニンの遊離を刺激し、腸管内水分や電解質の貯留をきたし腸管蠕動運動が亢進する¹⁶⁾。

ピコプレップの作用機序



薬効を裏付ける試験

本剤の有効成分であるピコスルファート並びに酸化マグネシウムと無水クエン酸が溶解時に反応して生成されるクエン酸マグネシウムは、いずれも本邦において既承認の腸管洗浄剤であることから、新たな効力を裏付ける試験を実施せず、公知の情報に基づき評価された。

●ピコスルファート

腸管蠕動運動の亢進作用（ラット）⁷⁾

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

インクを指標にした腸管内容物輸送時間の評価では、ピコスルファート 25 mg/kg (n=10) 及び 50 mg/kg (n=10) とインディアンインクの混合物を投与した場合に、糞中にインクが排出されるまでの時間はそれぞれ約 400 分及び 340 分であった。一方、インクのみ投与したラットでは 600 分超であった。ピコスルファート 50 mg/kg をインク投与の 3 時間前に投与した場合、インクは約 285 分後に糞中に排出された。

以上の結果から、ピコスルファートの腸管蠕動運動の亢進作用が示された。

水分吸収阻害作用（ラット）^{7)、17)}

ピコスルファートを 100 mg/kg (n=10) 単回経口投与したラットでの下痢の平均持続時間は約 37 時間であった。ピコスルファートの瀉下作用は BHPM による大腸の水分吸収阻害によるものである。

●クエン酸マグネシウム¹⁶⁾

<参考>

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

安全性薬理試験及び毒性試験

本剤の有効成分であるピコスルファート並びに酸化マグネシウムと無水クエン酸が溶解時に反応して生成されるクエン酸マグネシウムの1日最大投与量は、いずれも本邦において既承認の腸管洗浄剤の用量の範囲内であることから、新たな安全性薬理試験は実施せず、本剤の反復投与毒性試験結果及び公知の情報に基づき評価された。

(1) 単回投与毒性試験

ピコスルファートをラット¹⁸⁾又はマウス¹⁹⁾に単回投与したとき、LD₅₀値は以下の通りであった。

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

ラットにおいて、ピコスルファート 5000mg/kg の単回経口投与、3000mg/kg の単回皮下投与及び 700mg/kg の単回静脈投与では、死亡は認められなかった⁷⁾。

(2) 反復投与毒性試験

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

| 動物種 | 投与経路 | 投与期間 | 投与量*・頻度 | 無毒性量* |
|-----|------|------|----------------------------|----------------|
| ラット | 経口投与 | 28日間 | 230、750、2000 mg/kg/回 x2回/日 | > 4000 mg/kg/日 |
| イヌ | 経口投与 | 28日間 | 230、500、1000 mg/kg/回 x2回/日 | > 2000 mg/kg/日 |

* 配合内用剤としての投与量を示す

1) ラットにおける 28 日間反復強制経口投与毒性試験²⁰⁾

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

2) イヌにおける 28 日間反復強制経口投与毒性試験²¹⁾

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

(3) 遺伝毒性試験²²⁾

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

(4) 生殖発生毒性試験

1) 受胎能及び一般生殖毒性 (ラット)²³⁾

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

2) 胚・胎児発生毒性 (ラット)²⁴⁾

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

3) 胚・胎児発生毒性 (ウサギ)²⁵⁾

妊娠ウサギ (n=20 / 群) にピコプレップ 230、460 及び 900 mg/kg (BID) を投与した。すべての投与群で母動物に対する毒性 (摂餌量の極度な減少、糞便量の減少、体重減少、脱水、流産及び死亡) が認められ、発生率と程度は投与量と相関した。これらの毒性は、ピコプレップの反復投与に関連して生じた腸内細菌叢のバランスの変化に対してウサギが高い感受性を有することに起因して発現したものと考えられる。母動物に対する無毒性量は求められなかった。母動物に対する顕著な毒性が見られた 900 mg/kg (BID) 投与群において、胚・胎児毒性が認められた。試験終了時点の状態に関わらず、平均同腹児数及び平均生存胎児数は減少し、平均吸収胚数及び着床後胚損失率は増加した。また、3 例の母動物から得られた 4 例の胎児において、骨形成遅延による骨格異常が認められた。

発生に対する無作用量は 920 mg/kg/ 日であると考えられた。

4) 発生並びに周産期及び出生後生殖毒性 (ラット)²⁶⁾

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

(5) がん原性試験

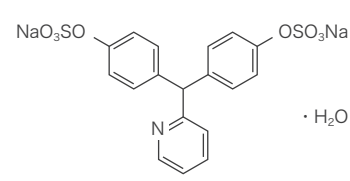
実施していない。

(6) 局所刺激性

局所刺激性は、反復投与毒性試験の一部として評価した。

- ・ラット (雌雄各 n=10 / 群) を用いたピコスルファートの反復投与毒性試験では、消化管に軽微な病理組織学的変化が観察された²⁷⁾。それら病理組織学的変化は、15 ~ 300mg/kg (BID) 投与群の雌の一部において盲腸に認められたリンパ形質細胞浸潤の増加を除き、全て 14 日間の回復期間中に回復した。無毒性量は 600mg/kg/ 日であると判断された。
- ・ラット (雌雄各 n=10 / 群)²⁰⁾ 及びイヌ (雌雄各 n=3 / 群)²¹⁾ を用いたピコプレップ 28 日間反復経口投与毒性試験では、それぞれ最大用量の 4000 及び 2000mg/kg/ 日の用量でも、腸の病理組織学的変化は認められなかった。

有効成分に関する理化学的知見

| | | |
|-------|---|--|
| 一般的名称 | ピコスルファートナトリウム水和物 (JAN) | 化学構造式  |
| | Sodium Picosulfate Hydrate (JAN) | |
| 化学名 | Disodium 4,4'-(pyridin-2-ylmethylene)bis(phenyl sulfate) monohydrate | |
| 分子式 | $C_{18}H_{13}NNa_2O_8S_2 \cdot H_2O$ | |
| 分子量 | 499.42 | |
| 性状 | ピコスルファートナトリウム水和物は白色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。本品は水に極めて溶けやすく、メタノールにやや溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けにくく、ジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品は光により徐々に着色する。 | |

| | |
|-------|--|
| 一般的名称 | 酸化マグネシウム (JAN) |
| | Magnesium Oxide (JAN) |
| 化学名 | Magnesium Oxide |
| 分子式 | MgO |
| 分子量 | 40.30 |
| 性状 | 酸化マグネシウムは白色の粉末又は粒で、においはない。水、エタノール (95) 又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。本品は希塩酸に溶ける。本品は空気中で湿気及び二酸化炭素を吸収する。 |

| | | |
|-------|--|--|
| 一般的名称 | 無水クエン酸 (JAN) | 化学構造式  |
| | Anhydrous Citric Acid (JAN) | |
| 化学名 | 2-Hydroxypropane-1,2,3-tricarboxylic acid | |
| 分子式 | $C_6H_8O_7$ | |
| 分子量 | 192.12 | |
| 性状 | 無水クエン酸は無色の結晶又は白色の粒若しくは結晶性の粉末である。本品は水に極めて溶けやすく、エタノール (99.5) に溶けやすい。 | |

本剤は、1 包中にピコスルファート及び酸化マグネシウム、無水クエン酸の 3 成分を配合する。粉末を水に溶解することで、酸化マグネシウムと無水クエン酸が反応して有効成分であるクエン酸マグネシウムを生成する。

製剤学的事項 / 取扱い上の注意 / 包装

製剤の安定性

ピコプレップの安定性²⁸⁾

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

測定項目：外観、含量、純度試験、微生物限度試験

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

溶解後の安定性²⁹⁾

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

測定項目：外観、含量

本剤には保存料等が含まれていないため、溶解後は速やかに服用すること。

取扱い上の注意

規制区分：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

貯 法：室温保存

有効期間：3 年

包装

16.1g × 20 包 [アルミラミネート袋]

合わせて以下の付属品を封入している。

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

関連情報

関連情報

承認番号：22800AMX00428000

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

承認条件：医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

保険給付上の注意：令和2年3月5日保医発第0305第1号により、「検査に当たって施用した薬剤の費用は別に算定できるが、第2章第5部投薬の部に掲げる処方料、調剤料、処方箋料及び調剤技術基本料並びに同第6部注射の部に掲げる注射料は、別に算定できない」とされている。

再審査期間満了年月：2022年7月3日（再審査期間：2016年7月4日から6年間）

製造販売元（輸入）の移管：2019年2月に、フェリング・ファーマ株式会社から日本ケミファ株式会社へ、製造販売承認が承継された。



主要文献

- 1) 社内資料：国内第Ⅲ相臨床試験 (J-CLEAR) [承認時評価資料]
- 2) Matsuda S, et al., Nanzan University Journal “Academia” – Information Systems and Mathematical Sciences.2011;1:63-68.
- 3) Rostom A, et al., Gastrointest Endosc. 2004;59(4):482-6.
- 4) 社内資料：米国第Ⅰ相臨床試験 (000017 試験)
- 5) 第17改正 日本薬局方解説書 廣川書店 2016 : C-4074-C-4075
- 6) de Baaij JH, et al., Physiological reviews 95(1) 2015:1-46
- 7) Pala G, et al., Arch int Pharmacodyn. 1966; 164: 356-369.
- 8) Perego R, et al., Arzneimittel-Forsch-Drug Res. 1969;19:1889-1890.
- 9) Sund RB, et al., Acta Pharmacol Toxicol. 1981; 48: 73-80.
- 10) Forth W, et al., Naunyn-Schmiedberg's Arch Pharmacol. 1972; 274: 46-53.
- 11) Hillestad B, et al., Acta pharmacol.toxicol. 1982; 51: 388-394.
- 12) Jauch R, et al., Arzneimittel-Forsch-Drug Res. 1975; 25: 1796-1800.
- 13) 社内資料：Inhibition of Cytochrome P450 in Human Liver Microsomes [115030 試験]
- 14) 社内資料：Induction of Cytochrome P450 in Cultured Human Hepatocytes [113031 試験]
- 15) Herxheimer A, Drug Ther Bull. 1976;14:104.
- 16) Pankaj J. P. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. McGRAW-HILL; Chapter 37; P.992.
- 17) Gálvez J, et al., J Pharm Pharmacol. 1993;45:157-159.
- 18) 蒔田徳太郎, 他, 奈良医学雑誌. 1977;28(2):258-274
- 19) Kast A., et al., 医薬品研究. 1977;8(3):341-365
- 20) 社内資料：ラット 28 日間反復投与毒性試験 [00052 試験]
- 21) 社内資料：イヌ 28 日間反復投与毒性試験 [00053 試験]
- 22) 社内資料：遺伝毒性試験 [783137 試験] [783142 試験] [783158 試験]
- 23) 社内資料：ラット受胎能及び一般生殖毒性試験 [00048 試験]
- 24) 社内資料：ラット胚・胎児発生毒性試験 [00045 試験]
- 25) 社内資料：ウサギ胚・胎児発生毒性試験 [00047 試験]
- 26) 社内資料：ラット発生並びに周産期及び出生後生殖毒性試験 [00049 試験]
- 27) 社内資料：ピコスルファートにおけるラット 1、5 及び 14 日間投与毒性試験 [00042 試験]
- 28) 社内資料：安定性に関する資料
- 29) 社内資料：溶解後の安定性に関する資料

製造販売元 (輸入)・資料請求先及び問い合わせ先

日本ケミファ株式会社

東京都千代田区岩本町2丁目2番3号

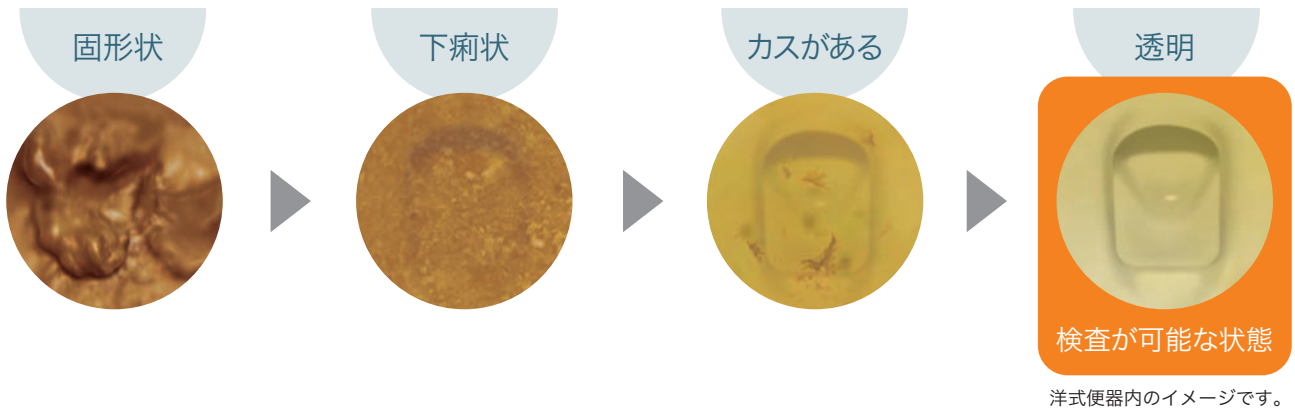
くすり相談室

TEL. 0120-47-9321 03-3863-1225/FAX. 03-3861-9567

受付時間:8:45~17:30 (土日祝祭日を除く)

排便の変化

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



低残渣食

消化しやすく、カスが残りにくい食事内容

○ 適しているもの

- 白身魚、鶏ささみ肉、ゆで卵、プリン、低脂肪のプレーンヨーグルトなど
- 飲みものに砂糖は可、ミルクは不可

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

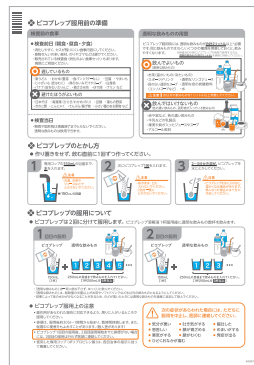
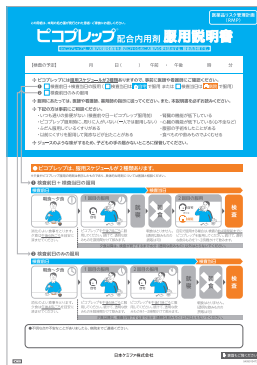
✕ 避けたほうがよいもの

- 食物せんいの多いもの、油っぽいもの
- 果実の入ったジュースなど

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

主な患者指導箋

●ピコプレップ配合内用剤服用説明書(A4サイズ・両面)【RMP資材】



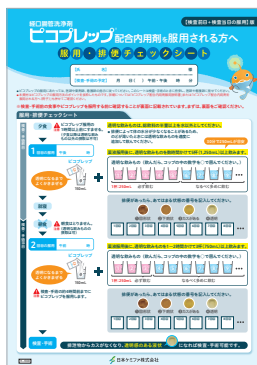
- ・製品包装中に封入されており、本剤の服用に必要な情報が簡潔にまとめられています。

●ピコプレップ配合内用剤を服用される方へ(B5サイズ・16頁冊子)【RMP資材】 【検査前日+検査当日の服用】版(【検査前日のみ服用】版も用意しています。)



- ・本剤の服用に必要な情報を網羅的に掲載しており、服用に際した Q&A や服用・排便チェックシートも掲載しています。

●ピコプレップ配合内用剤を服用される方へ<服用・排便チェックシート>(A4サイズ・両面) 【検査前日+検査当日の服用】版(【検査前日のみ服用】版も用意しています。)



- ・本剤の服用方法のうち、特に服用方法やスケジュールについてわかりやすくまとめています。
- ・時系列で服用方法を確認できるとともに、飲用した透明な飲料の量や排便状況を一目で確認できます。

●大腸内視鏡検査前日の食事について(A5サイズ・3折)



- ・検査前日の食事（低残渣食）を適切に実践するために役立つ情報をまとめています。
- ・指導箋では、低残渣食であるコンビニ食品を例示する他、手軽に実践できるレシピも紹介しています。

●服薬支援サイト



【検査前日+検査当日の服用(分割投与)版】

<https://www.chemipharm.tv/kensa01/signup.html>



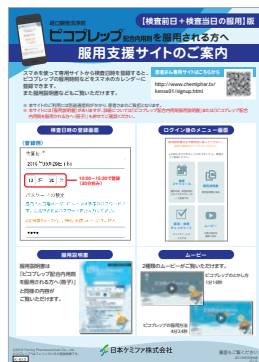
【検査前日のみ服用(前日投与)版】

<https://www.chemipharm.tv/kensa02/signup.html>



<服薬支援サイトのご案内>

【検査前日+検査当日の服用】版(【検査前日のみ服用】版も用意しています)



- ・スマホを使って専用サイトから検査日時を登録すると、服用時刻などをスマホのカレンダーに登録できます。また服用説明書などもご覧いただけます。

上記以外にも、患者向け服薬動画を製品ホームページで公開する他、服薬指導時に活用いただける患者指導用下敷きもご用意しています。

ピコプレップ製品ホームページ（医療関係者向け）

患者向けの指導箋や服薬方法を紹介する動画を公開することに加え、医療関係者向けに製品情報についての資料を掲載しております。また、患者に応じてカスタマイズできる指導箋の作成サービスも提供しています。PDFにて掲載の各種資料は、問い合わせページより申し込みいただけます。

<https://www.nc-medical.com/picoprep/index.html>



