

ポリフル原末, ポリフル錠 500mg, ポリフル細粒
コロネル錠 500mg, コロネル細粒
(ポリカルボフィルカルシウム)
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は
北陸製薬株式会社及び藤沢薬品工業株式会社にある。

北陸製薬株式会社

藤沢薬品工業株式会社

目 次

より詳細な目次は、イ～トの各章に掲げた。

	頁
イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等	
1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
2. 特徴及び有用性	13
3. 特許状況	15
4. 外国における使用状況	15
5. 一般的名称	20
6. 同種同効品一覧表	20
ロ. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法等	
ハ. 安定性	

二. 毒 性

総 括	121
1. 急性毒性	123
2. 亜急性及び慢性毒性	124
3. 生殖に及ぼす影響	132
4. 依存性	141
5. 抗原性	141
6. 変異原性試験	143
7. がん原性試験	147
8. 不純物の毒性試験	150
9. 懸濁剤の選択理由	150

木. 薬理作用

1. 効力を裏付ける試験	151
総括	151
(1) 効力を裏付ける薬理試験	154
(2) 作用機序	167
(3) 臨床用量と動物モデルにおける有効用量	174
2. 一般薬理試験	175
総括	175

△. 吸収、分布、代謝、排泄

総括	177
1. 被験物質及びその定量法	180
2. 動物における成績	181
3. ヒトにおける成績	187
4. 生物学的同等性	188

ト. 臨床試験

総括	193
1. 臨床試験成績	199
(1) 第I相試験	199
(2) 前期第II相試験	207
(3) 後期第II相試験（用量検索試験）	221
(4) 第III相比較試験	239
(5) 一般臨床試験	263
(6) 長期投与試験	278
(7) 高齢者に対する臨床試験のまとめ	280
2. 臨床試験成績のまとめ	281
(1) 有効性のまとめ	281
(2) 安全性のまとめ	281
(3) 特徴	284

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

1. 効能・効果及びその設定根拠	305
2. 用法・用量及びその設定根拠	307
3. 使用上の注意（案）及びその設定根拠	315

◎毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ	321
-------------------------	-----

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

	頁
1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯	1
2. 特徴及び有用性	13
3. 特許状況	15
4. 外国における使用状況	15
5. 一般的名称	20
6. 同種同効品一覧表	20

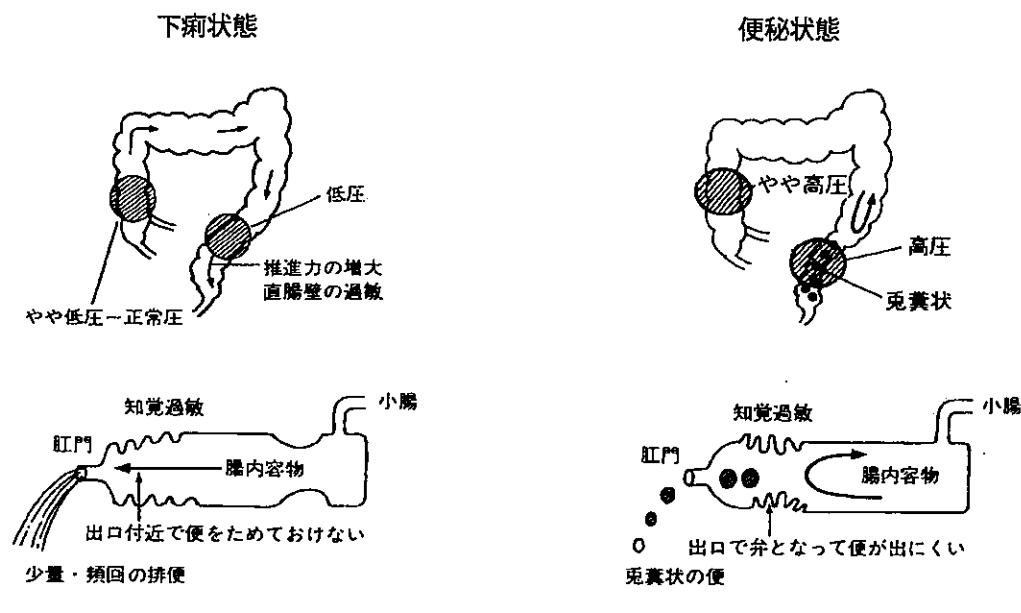
イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等

1. 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

(1) 起原又は発見の経緯

過敏性腸症候群 (Irritable Bowel Syndrome; 以下 IBS と略す) は主として便通異常（下痢，便秘）と腹部症状（腹痛，腹部膨満感等）を訴える疾患であり，これらに加えて不安，緊張，抑うつななどの精神症状を訴える場合もある。IBS を便通異常の状態で分類すると，主に下痢を訴える下痢型，便秘を訴える便秘型，便秘と下痢を交互に繰り返す交替型の 3 つの病型に分類され，本邦におけるその割合は 2 : 1 : 1 であると報告されている¹⁾。

IBS の便通異常や腹部症状はストレスをはじめとする種々の病因によって惹起されるが，最終的には副交感神経の過緊張に伴う腸の機能亢進によって生ずると考えられている。即ち，図イー 1 に示すように，腸運動の異常亢進が蠕動運動亢進の形で起こると腸内容物の移送が促進されるため，腸管での水分吸收が不十分となり，少量，頻回の下痢便になり（下痢状態），腸運動の異常亢進が痙攣性収縮の形で起こると S 状結腸が弁の働きをして糞便が直腸へ進入し難くなるため，下痢状態とは逆に腸内容物の移送が滞り，腸管での水分吸收が増大して糞便量が少ない硬便になる（便秘状態）²⁾。このように，IBS では下痢になるか便秘になるかは腸の運動亢進がどのように起こっているかによって決まると考えられている。



大腸運動の亢進により，少量，頻回の排便を見る。糞便は S 状結腸から直腸へ少量ずつ移動する。直腸壁の知覚過敏もあり，糞便を直腸で保持できずに下痢となる。

S 状結腸の運動が亢進し，内圧が高くなると S 状結腸が弁の働きをし，糞便が直腸へ進入しにくくなり，便秘になる。

図イー 1 IBS の病態²⁾

1) 岡村信一ほか：日本臨床 50(11), 2686-2690 (1992)

2) 佐々木大輔：臨床成人病 26(10), 1184-1188 (1996)

I B S 患者では腸管の運動亢進により便通異常（下痢、便秘）や腹部症状（腹痛、腹部膨満感等）が生じていると考えられているが、その発症には精神的・肉体的ストレス、低纖維食など様々な因子が複雑に関与しており、原因が特定できない場合が多いため、患者の Quality of Life (QOL) の向上を主眼に置いた対症療法が治療の中心となっている¹⁾。現在、I B S の治療剤として腸管の運動調節作用を有するマレイン酸トリメブチンや腸管の運動機能を抑制する抗コリン剤が汎用されているが、これらの薬剤以外にも便通異常の改善を目的として、下痢状態の場合には止痢剤や整腸剤、便秘状態の場合には緩下剤が使用され、更に精神症状を訴える場合には抗うつ薬や抗不安薬が併用されている。I B S に使用されている主な薬剤の効能・効果を表イー 1 に示す。

表イー 1 I B S に使用されている主な薬剤の効能・効果

薬剤名	効能・効果 (I B S に関係のあるもの)
消化管運動調整剤 マレイン酸トリメブチン	過敏性腸症候群
抗コリン剤 臭化メペソナート 臭化チジウム	過敏大腸症（イリタブルコロン） 過敏性腸症候群における痙攣並びに運動機能亢進
止痢剤 塩酸ロペラミド	下痢症
整腸剤 カトミン	腸内菌叢の異常による諸症状の改善
緩下剤 カルモースナトリウム、酸化マグネシウム	便秘症
抗うつ薬 塩酸ドミペプチド、塩酸アミトリptyline	うつ病及びうつ状態
抗不安薬 ジアゼパム、フルタゾラム	心身症（消化器疾患）における身体症候並びに不安・緊張・抑うつ

I B S では下痢と便秘の両方が存在し、しかも交替型のように下痢と便秘が交互に起こる場合もあることから、治療薬としては下痢又は便秘の片方にしか有効でない止痢剤や緩下剤よりも、両方に有効な薬剤の方が有用であると考えられる。また、これまでの止痢剤や緩下剤では効果過剰による便秘又は下痢を誘発することから、症状の程度によって使用量を調整する必要があるため、臨床上使い難いという欠点を有している。

下痢や便秘は腸管内の水分量の異常に基づく内容物の形状変化によって生ずることから、北陸製薬（株）では、腸管内容物の形状を直接正常化する保水性の高分子が下痢と便秘の両方に有効な治療薬になると想定、種々の化合物について検索を行った。その結果、FDAのOTCモノグラフ²⁾において止痢剤と緩下剤の両方にカテゴリー I（本邦の再評価判定区分のカテゴリー 1 に相当するもの：安全でかつ有効な薬）として記載されていたポリカルボフィルカルシウムを見出した。ポリカルボフィルカルシウムは 3,4-ジヒドロキシ-1,5-ヘキサジエンにより架橋したポリアクリル酸のカルシウム塩であり、カルシウムが脱離した後、酸性条件下ではわずかしか膨潤しないが、中性条件下では多量の水を吸収して膨潤・ゲル化するという特徴を有している（図イー 2）。

ポリカルボフィルカルシウムの臨床効果については、既に外国において研究がなされており、下痢と便秘の両方に有効であること、また、消化管から吸収されず安全性の高い薬剤であることが報告³⁾されていたが、これらのこととを証明する基礎的検討や作用機序に関する報告はなかった。そこで、北陸製薬（株）では、臨床における有用性を裏付ける基礎的検討が必要と考え、種々の動物モデルを考案して検討を行った。

1) 原澤茂：日本醫事新報 3773, 9-13 (1996)

2) FDA Federal Register 50 (10), 2124-2158 (1985), 51 (83), 16138-16149 (1986)

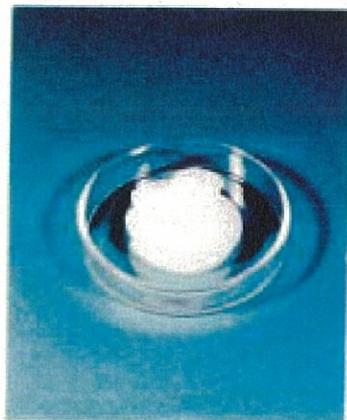
3) Danhof I.E. : Pharmacotherapy 2(1), 18-28 (1982)

その結果、本剤が下痢と便秘の両方のモデルに有効で、かつ効果過剰による便秘や下痢を誘発しないこと、腸管の水分分泌に影響することなく腸管内で水分を保持する作用を有することが確認された。

(1)

(省 略)

(2) 吸水ゲルの外観



(1)

(2) ポリカルボフィルカルシウムの吸水能試験で得たゲルを酸化チタンで着色し、撮影した。

図イー2 ポリカルボフィルカルシウムの
と吸水ゲルの外観

ポリカルボフィルカルシウムは酸性条件下（胃内）でカルシウムを脱離してポリカルボフィルとなって薬効を発揮するため、胃内での崩壊性に優れた製剤が望ましいと考えられた。米国においては、ポリカルボフィルカルシウム製剤として咀嚼錠とフィルムコーティング錠が市販されていたが、は口内でかみ砕くことで製剤の崩壊性は確保されているものの、ざらざらした舌触りのため服用感に問題があり、は崩壊時間が 分以上で、崩壊性の改善が必要と考えられた。これらの問題を解決するため、北陸製薬（株）では崩壊性に優れるフィルムコーティング錠の検討を行い、ポリカルボフィルカルシウムに崩壊剤及び結合剤として を加えることで崩壊性の良好な錠剤が得られることを見出した¹⁾。更に、ポリカルボフィルカルシウムが圧縮成形性に乏しいことから各種添加剤の検討を行い、を添加した今回申請の錠剤を得ることができた（表イー2）。

表イー2 崩壊試験成績¹⁾

(省 略)

以上のことから、本剤は I B S の治療薬としての有用性が期待される薬剤であると判断されたため、開発に着手することとした。

1)

(2) 開発の経緯

1) 薬理試験

薬効薬理試験では、本剤の薬理学的プロフィルを検討する目的で、IBS患者の便通異常の治療薬として使用されているマレイン酸トリメブチン、塩酸ロペラミド、ピコスルファートナトリウム(ピコスルファートNa)及びカルメロースナトリウム(CMC-Na)を比較対照薬として、マウス及びラットの下痢モデル(マウスのプロスタグランジンE₂(PGE₂)、セロトニン(5-HT)及びカルバコール誘発モデル、ラットの拘束ストレス及びヒマシ油誘発モデル)、便秘モデル(ラットのロペラミド、クロニジン及び低纖維食誘発モデル)、イヌのセンノシド誘発下痢モデル及び正常動物を用いて検討した(表イー3)。

その結果、ポリカルボフィルは250~1000mg/kgの経口投与でマウス及びラットのいずれのモデルに対しても有効性を示し、ポリカルボフィルカルシウムはイヌにおいて1000mg/kg以上の経口投与で排便増加効果及びセンノシド誘発下痢抑制効果を示した。なお、本剤の下痢抑制効果と便秘改善効果はほぼ同じ用量で認められ、有効用量以上でも便秘又は下痢を誘発しなかった。一方、比較対照薬として用いたマレイン酸トリメブチンは下痢モデルに対してのみ有効性を示し、正常ラットでは便量の減少が認められた。止痢剤の塩酸ロペラミドは下痢モデルに対して有効性を示したが、正常ラットでは便量を減少させた。また、CMC-Naは主に便秘モデルに対して有効性を示したが、正常イヌで下痢を誘発した。下剤のピコスルファートNaは便秘モデルに対して有効性を示したが、正常ラットで下痢を誘発した。

表イー3 動物モデルにおける他剤との薬効比較

薬剤名		最小有効用量(mg/kg、経口投与)				
動物モデル		ポリカルボフィル	マレイン酸トリメブチン	塩酸ロペラミド	カルメロースナトリウム	ピコスルファートナトリウム
下痢	マウス	PGE ₂ 誘発下痢	1000	100	10	NE(1000)
		5-HT誘発下痢	500	300	3.0	NE(1000)
		カルバコール誘発下痢	250	NE(300)	NE(10)	500
	ラット	拘束ストレス誘発排便	500	100	1.0	NE(1000)
		ヒマシ油誘発下痢	500	300	0.1	NE(1000)
	イヌ	センノシド誘発下痢	1000 ¹⁾	NE(300)	0.3	NE(1000)
便秘	ラット	正常ラットの排便量増加	500	便量減少 100	便量減少 1.0	NE(1000) 1.0*
		ロペラミド誘発便秘	500	便量減少 1000		1000 3.0*
		クロニジン誘発便秘	500	便量減少 100		1000 3.0*
		低纖維食誘発便秘	250	便量減少 300		500 1.0*
	イヌ	正常イヌの排便量増加	1000 ¹⁾	便量減少 300		500*
臨床用量(1日最大量:mg/人)		3000 ¹⁾	600	2	6000	7.5

1)ポリカルボフィルカルシウム 斜線部: 試験未実施, NE: 作用なし(試験した最高用量), *: 下痢便の発現

本剤の腸管における水の分泌と吸収に及ぼす影響並びに腸管内での水分保持効果を検討した結果、ポリカルボフィルは腸管内への水の分泌には影響することなく、腸管内からの水の吸収を抑制し、腸管の水の吸収に逆らって腸管内で水を保持する作用が確認された。また、ポリカルボフィルは下痢の時には便中水分を減少させ、便秘の時には便中水分を増加させた。更に、本剤の腸管内容物の輸送能に及ぼす影響について検討した結果、ポリカルボフィルはカルバコール及びヒマシ油で誘発した全腸輸送能の亢進した状態においては抑制作用を、モルヒネ及び低纖維食で誘発した全腸輸送能の遅延した状態においては亢進作用を示した。

以上の結果から、本剤は下痢と便秘の両方に有効であり、しかも効果過剰による便秘や下痢を誘発しないことが動物において確認され、臨床的有用性の期待できる薬剤であると考えられた。なお、本剤の一般薬理試験では特記すべき作用は認められなかった。

本剤の薬理試験における有効用量と臨床用量との関係について表イー4に示す。

本剤は消化管から吸収されずに消化管の内腔において内容物の物理的性状を正常化させると考えられることから、便中の有効濃度を比較すると、ヒトと動物では同程度であった。

表イー4 本剤の臨床用量と薬理試験における有効用量

	臨床標準用量 ヒト	薬理試験における有効用量	
		ラット ^{b)}	イヌ ^{d)}
投薬量 (g/日)	3	0.125 ^{c)}	10 ^{e)}
排便量 (g/日)	80~200 ^{a)}	3.5	250
便中濃度 (%) ^{f)}	1.5~3.8	3.6	4.0

a) 文献値¹⁾ b) 正常ラットの排便増加効果 c) 有効用量 (0.5g/kg) × 平均体重 (0.25 kg)

d) イヌの排便増加効果 e) 有効用量 (1.0g/kg) × 平均体重 (10 kg)

f) (投薬量 ÷ 排便量) × 100

2) 安全性試験

ラット及びイヌの急性、亜急性及び慢性毒性試験において 2000mg/kg/日の用量まで投与した結果、特記すべき毒性は認められず、無毒性量は 2000mg/kg/日であった。生殖試験では、ラットにおいて親動物の生殖能、胎児の発生・発育及び出生児の成長・機能発達への影響は認められず、無毒性量は Segment I, II, III のいずれの試験においても 2000mg/kg/日と判断された。また、ウサギでは 2000mg/kg/日で親動物の 12 例中 2 例に摂餌低下を伴った死亡、1 例に早産が認められたが、胎児の発生・発育における影響は認められず、無毒性量は母動物で 1000mg/kg/日、胎児で 2000mg/kg/日であった。

抗原性試験、細菌を用いた復帰突然変異試験、培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験は全て陰性であった。

なお、臨床第Ⅰ相試験の開始前には、米国で実施されたラットとイヌの 13 週間投与試験及び生殖試験 (Seg. I, II) の成績と北陸製薬(株)において実施した急性毒性予備試験²⁾ 及び変異原性試験^{2, 3)} の成績を検討し、臨床第Ⅰ相試験を実施しても問題ないと判断した。これらの毒性試験成績の概要を以下に示す。

1. 北陸製薬(株)で実施した試験

- ・急性毒性予備試験ではラット、イヌともに 2000mg/kg の用量で死亡は認められなかった。
- ・変異原性試験は復帰突然変異試験、染色体異常予備試験、小核予備試験で全て陰性であった。

2. 米国 で実施した試験

- ・ラット、イヌの 13 週間投与試験では 1, 5, 10% の割合で混餌投与した結果、ラットの 10% (約 9g/kg/日に相当) 群で雄 15 例中 1 例、雌 15 例中 3 例にカルシウムの沈着が心臓、腎臓などに認められた以外に変化はなかった。
- ・ラットの生殖及び催奇形性試験では、1, 5, 10% の割合で混餌投与した結果、親動物の生殖能及び胎児への影響はなく、催奇形性も認められなかった。また、ウサギの催奇形性試験では 100, 300, 1000mg/kg/日の用量で強制経口投与した結果、1000mg/kg/日群の 16 例中 5 例で投薬に関連した母体の死亡が認められたが、催奇形性はなかった。

1) 佐々木大輔：臨床成人病 26 (10), 1184-1188 (1996)

2)

3)

3) 薬物動態

ラット及びイヌに ^{14}C 標識ポリカルボフィルカルシウム 100mg/kg を経口投与した時の血液中放射能濃度試験、尿糞中排泄試験及びラットにおける全身オートラジオグラフィー、胆汁中排泄試験、*in situ* ループ法での消化管吸収試験の成績から、本剤は消化管から吸収されないと考えられた。また、消化管潰瘍ラットにおける検討より、消化管に潰瘍などの損傷がある場合も、本剤は吸収される可能性はほとんどないものと考えられた。

薬物相互作用としてマレイン酸トリメブチン、ジアゼパム、臭化チキジウム、シメチジン及びジギトキシンの吸収に及ぼす影響について血漿中濃度を指標としてイヌで検討した結果、本剤はいずれの薬剤の吸収にも影響を及ぼさなかった。また、糖(3-O-メチル-D-グルコース)、アミノ酸(L-フェニルアラニン)、ビタミン(ビタミンA)及び脂質(ホスファチジルコリン)の吸収に関する試験成績より、生体内において本剤が栄養物質の吸収に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

錠剤と細粒剤の生物学的同等性を
として検討した結果、錠剤と細粒剤の薬理効果は同程度であった(p.188)。また、
及び膨潤量とともに錠剤と細粒剤に差はなく、同等であることが確認された(p.189~191)。

以上のことから、錠剤及び細粒剤は生物学的に同等であると考えられた。なお、臨床試験における錠剤及び細粒剤の臨床標準用量(3.0g/日)における最終全般改善度の改善率(「改善」以上の割合)は、それぞれ64.4% (237/368), 61.0% (50/82) であった(p.281)。

4) 理化学・安定性試験

原薬は米国薬局方(USP23)に収載のポリカルボフィルカルシウムを米国より輸入した。原薬の構造決定及び物理的化学的性質について検討を進めるとともに、規格及び試験方法について USP23 収載の項目に加え純度試験などの詳細な検討を行い、新たに規格及び試験方法を設定した。

本品の製剤は服用しやすさを考慮し、錠剤(500mg/錠)と細粒剤(833mg/g)を設計し、それぞれ規格及び試験方法を設定した。

原薬の安定性については苛酷試験、長期保存試験の結果、貯蔵方法を気密容器として医薬品が通常保存される条件下で長期間安定であることが確認されたため、有効期間は特に規定しなかった。

錠剤の安定性については苛酷試験、予備試験、長期保存試験の結果、医薬品が通常保存される条件下で長期間安定であることが確認されたため、貯蔵方法及び有効期間は特に規定しなかった。細粒剤の安定性については苛酷試験、予備試験、加速試験、長期保存試験の結果、医薬品が通常保存される条件下で長期間安定であることが確認されたため、貯蔵方法及び有効期間は特に規定しなかった。

以上、薬効薬理試験、一般薬理試験、急性・反復投与毒性試験、生殖・発生毒性試験、抗原性試験、変異原性試験、薬物動態試験並びに理化学・安定性試験を行った結果、本剤は、IBS治療薬としての薬効が期待され、安全性も特に問題となるものは認められなかった。

5) 臨床試験

① 第Ⅰ相試験

健常成人における安全性の検討は1991年3月より行った。各試験の投与量及び投与方法は外国での承認用法・用量(1回1.25g, 1日1~4回又は必要に応じて24時間以内に7.5gまで)を参考にして設定した。

単回投与試験では外国での成人における1回用量(1.25g)の1/2以下である0.5g(1錠)を初回投与量として開始し、1.0g(2錠), 2.0g(4錠), 3.0g(6錠)と順次增量した。なお、3.0gを超える用量については1回に服薬する錠数が7錠以上になり、本剤のサイズを考えた場合に服薬が困難であること、また米国での成人の承認用法・用量から本邦における1回の服用量は3.0g以下と考えられたことか

ら検討しなかった。薬剤は食後30分又は食前30分に経口投与した。その結果、自覚症状、他覚所見（血圧、脈拍、体温及び心電図）及び臨床検査において臨床的に問題となる異常所見及び異常変動は認められなかった。また、本剤が約20%のカルシウムを含有することから、カルシウム関連成分として血中総カルシウム、 Ca^{2+} 、intactPTH、1,25-(OH)₂ビタミンD、尿中カルシウムについて検討したが、臨床的に問題となるような異常変動は認められなかった。

反復投与試験では、外国での成人の1日最高用量（7.5g）を参考に、臨床試験で予想される1日最高用量の6g（分3、毎食後）を7日間（計19回）経口投与した。その結果、自覚症状、他覚所見（血圧、脈拍、体温及び心電図）及び臨床検査において臨床的に問題となる異常所見及び異常変動は認められなかった。また、カルシウム関連成分についても臨床的に問題となる異常変動は認められなかった。

なお、本剤の薬理作用を考慮し、排便状況について観察を行った結果、単回投与及び反復投与試験のいずれの試験においても臨床上問題となる排便回数や便性状の変化は認められなかった。

以上の成績より、本剤の健常成人における安全性が確認されたと判断し、第Ⅱ相試験を実施した。

②第Ⅱ相試験

前期第Ⅱ相試験は、下痢又は便秘などの便通異常を有する過敏性腸症候群（IBS）の患者を対象として有効性、安全性、有用性の検討及び臨床標準用量の予備的検討を目的として1991年12月より実施した。用法・用量は、米国での1日標準承認用法・用量（1回1.25g、1日1～4回）を参考に本邦での臨床標準用量を3.0g/日（分3）と推定し、3.0g/日を中用量群、第Ⅰ相試験で安全性が確認された6.0g/日を高用量群、1.5g/日を低用量群として設定した。患者の割付けは封筒法で行い、薬剤の投与期間は第Ⅲ相比較試験の対照薬になると考えられたマレイン酸トリメブチンの二重盲検比較試験報告¹⁾を参考に、原則として2週間、2週間後の症状の回復状況及び患者の希望により更に2週間を限度として投与可能とした。

その結果、IBS患者の主訴である便通異常（排便回数、便性状、残便感、排便量、排便時腹痛）と消化器症状（腹痛、腹部膨満感、腹鳴、食欲不振、胃のもたれ等）の推移を総合的に勘案して評価した最終全般改善度の改善率（「改善」以上の割合）は1.5g群60.6%（20/33）、3.0g群59.3%（16/27）、6.0g群60.0%（18/30）で3群ともほぼ同じであった。副作用及び臨床検査値の異常変動はいずれの群においても臨床上問題となるものではなく、副作用及び臨床検査値異常変動を勘案して評価した概略安全度の安全率（「安全である」の割合）は1.5g群100%（37/37）、3.0g群91.2%（31/34）、6.0g群85.7%（30/35）であった。また、最終全般改善度と概略安全度を総合的に勘案して評価した有用度の有用率（「有用」以上の割合）は1.5g群60.6%（20/33）、3.0g群53.3%（16/30）、6.0g群53.1%（17/32）であった。

以上の成績から、本剤はIBSに対する有効性が期待でき、安全性にも特に問題はなく、IBSの治療薬として期待できると判断した。なお、有効性では3群間に差はなかったが、副作用の発現率で3群間に有意差が認められ、多重性を考慮した各群間の比較では有意差は認められなかつたものの、発現率が1.5g群0%（0/37）、3.0g群11.8%（4/34）、6.0g群17.1%（6/35）であったことから、本剤の臨床標準用量については3.0g/日以下が適当であろうと示唆されたことを踏まえ、3.0g/日と1.5g/日に低用量群を加え、二重盲検法による後期第Ⅱ相試験を実施して判断することが妥当であると考えた。

後期第Ⅱ相試験は、IBSにおける本剤の臨床標準用量を検討する目的で二重盲検群間比較法により1993年3月から実施した。用法・用量は、前期第Ⅱ相試験の成績を基に3.0g/日を高用量群、その1/2の1.5g/日を中用量群とし、低用量群は動物での薬効薬理試験から推定される臨床最小有効用量を参考にして、高用量群の1/10に相当する0.3g/日とした。薬剤の投与期間は前期第Ⅱ相試験と同様に2週間とした。

1) 常岡健二ほか：臨床評価 15(2), 307-334 (1987)

その結果、便通異常と腹部症状の推移を総合的に勘案して評価した最終全般改善度では3群間に有意差が認められ、多重性を考慮した各群間の比較では1.5g群と3.0g群が0.3g群に比べて有意に優れていた（表イー5）。また、改善率は0.3g群38.9%（28/72）、1.5g群61.7%（37/60）、3.0g群75.0%（51/68）であり、傾向性の検定（Cochran-Armitage検定）¹⁾で用量反応性が確認され、3.0g群が最も高い改善率を示した。

表イー5 最終全般改善度

投与群	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	計	改善率(%) 改善以上	H検定 [多重比較] ¹⁾	Cochran-Armitage検定 改善以上
0.3g群	11	17	25	17	2	72	38.9	* p=0.001 L:M p=0.012 L:H p<0.001 M:H p=0.255	*
1.5g群	11	26	17	5	1	60	61.7		p<0.001
3.0g群	14	37	10	6	1	68	75.0		

1)多重比較における有意水準 p=0.0167, L:0.3g群, M:1.5g群, H群:3.0g群, *:p<0.05

I B Sでは、投与前の便通異常の病態により下痢状態と便秘状態に分類できる。下痢状態と便秘状態に層別した時の最終全般改善度ではいずれの病態においても3群間に有意差が認められ、多重性を考慮した各群間の比較では3.0g群が0.3g群に比べて有意に優れていた。改善率は、下痢状態では0.3g群43.5%（20/46）、1.5g群67.4%（29/43）、3.0g群76.1%（35/46）、便秘状態では0.3g群30.8%（8/26）、1.5g群47.1%（8/17）、3.0g群72.7%（16/22）であり、いずれの病態においても傾向性の検定で用量反応性が確認され、3.0g群が最も高い改善率であった（表イー6）。

表イー6 病態別最終全般改善度

病態	投与群	著明改善	改善	やや改善	不変	悪化	計	改善率(%) 改善以上	H検定 [多重比較] ¹⁾	Cochran-Armitage検定 改善以上
下痢状態	0.3g群	8	12	14	11	1	46	43.5	* p=0.020 L:M p=0.026 L:H p=0.013 M:H p=0.559	* p=0.002
	1.5g群	8	21	12	2	0	43	67.4		
	3.0g群	10	25	6	4	1	46	76.1		
便秘状態	0.3g群	3	5	11	6	1	26	30.8	* p=0.049 L:M p=0.438 L:H p=0.012 M:H p=0.188	* p=0.004
	1.5g群	3	5	5	3	1	17	47.1		
	3.0g群	4	12	4	2	0	22	72.7		

1)多重比較における有意水準 p=0.0167, L:0.3g群, M:1.5g群, H群:3.0g群, *:p<0.05

副作用及び臨床検査値の異常変動は、いずれの群においても臨床上特に問題となるものではなく、概括安全度の安全率は0.3g群92.9%（78/84）、1.5g群89.3%（67/75）、3.0g群93.8%（75/80）で3群間に有意差はなく、用量反応性も認められなかった。

最終全般改善度と概括安全度を総合的に勘案して評価した有用度では3群間に有意差が認められ、多重性を考慮した各群間の比較では3.0g群が0.3g群に比べて有意に優れていた。また、有用率は0.3g群37.3%（28/75）、1.5g群57.1%（36/63）、3.0g群70.0%（49/70）で3.0g群が最も高かった。

以上のように、安全性については、いずれの群も高い安全性を示し、3群間（0.3g/日、1.5g/日、3.0g/日）に差はなく、有効性に関しては、プライマリーエンドポイントである最終全般改善度において

て3群間に有意差が認められ、各群間の比較において1.5g群と3.0g群はいずれも0.3g群に比べて有意に優れていたことから、本剤の1.5g/日及び3.0g/日はいずれもIBSに対して有効な用量であると考えられた。しかしながら、投与前の便通異常の病態により下痢状態と便秘状態に層別した結果、最終全般改善度における下痢状態と便秘状態の改善率は、3.0g群では76.1%と72.7%であり、いずれの病態においても同程度の有効性であったが、1.5g群ではそれぞれ67.4%と47.1%であり、便秘状態で1.5g群は3.0g群より25.6%も低く、有効性としてやや不十分と考えられた。

以上の結果から、下痢と便秘のいずれの病態においても同程度の有効性を示し、安全性においても特に問題となるものが認められなかった3.0g/日をIBSに対する本剤の臨床標準用量と判断し、次のステップとして本剤の臨床的有用性を検証する目的で3.0g/日を用いて対照薬との比較試験を実施することとした。

③第Ⅲ相試験

二重盲検比較試験は、本剤と同一の作用機序を有する既存薬が存在しないことから、IBSの適応を有し、その治療薬として最も汎用されているマレイン酸トリメブチンを対照薬として、IBS患者を対象に1994年11月より実施した。

対照薬としてマレイン酸トリメブチンを選択した理由を以下に記載する。

本剤と一部共通した作用を有する薬剤としてカルメロースナトリウムがあるが、IBSの効能はなく、便秘症のみであるため、IBSでは便秘型にしか使用されない。一方、マレイン酸トリメブチンは作用機序が本剤とは異なるが、IBSの効能を有しており、便通異常が下痢でも便秘でも使用可能であることから、全ての病型に使用され、臨床における使用目的が本剤と最も近い薬剤と考えられた。本剤はIBSの便通異常が下痢でも便秘でも使用できるという特徴を有していることから、臨床試験は病型を限定せず、全てのIBS患者を対象として行うことができる。したがって、比較試験の対照薬としては便秘状態にしか有効でないカルメロースナトリウムよりも両方の病態で有効性が確認されているマレイン酸トリメブチンが適当であると判断し、対照薬として選択した。マレイン酸トリメブチンのIBSに対する有効性については、抗コリン剤の臭化メベンゾラートとの比較試験で便通異常と消化器症状に対して同程度の有効性を示し、便通異常が下痢状態でも便秘状態でも有効であることが確認されている¹⁾。また、マレイン酸トリメブチンは再審査も終了しており、有効性と安全性について評価が定まった薬剤であると考えられた。

ポリカルボフィルカルシウムの用法・用量は後期第Ⅱ相試験の成績から臨床標準用量と判断された3.0g/日(分3)，マレイン酸トリメブチンの用法・用量はIBSに対する承認用法・用量の最高用量である600mg/日(分3)とした。投与期間は、マレイン酸トリメブチンの二重盲検比較試験報告及び本剤の後期第Ⅱ相試験と同じ2週間とした。

その結果、最終全般改善度では、ポリカルボフィルカルシウムがマレイン酸トリメブチンに比べて有意に優れ、改善率はポリカルボフィルカルシウム 63.6%(56/88)，マレイン酸トリメブチン 35.2%(32/91)でポリカルボフィルカルシウムが有意に高かった(表イー7)。

表イー7 第Ⅲ相比較試験の最終全般改善度

投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	合計	改善率(%) 改善以上	U検定	χ^2 検定 改善以上
H群	17	39	14	17	1	88	63.6	*	*
T群	12	20	31	25	3	91	35.2	p=0.003	p<0.001

H:ポリカルボフィルカルシウム，T:マレイン酸トリメブチン，*:p<0.05

1) 常岡健二ほか：臨床評価 15(2), 307-334 (1987)

投与前の便通異常の病態により下痢状態と便秘状態に層別した時の最終全般改善度の改善率は、下痢状態ではポリカルボフィルカルシウム 68.4% (39/57), マレイン酸トリメブチン 40.0% (22/55), 便秘状態ではポリカルボフィルカルシウム 54.8% (17/31), マレイン酸トリメブチン 27.8% (10/36) であり、いずれの病態においてもポリカルボフィルカルシウムはマレイン酸トリメブチンより高かった(表イー8)。

表イー8 第III相比較試験の病態別最終全般改善度

病態	投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	合計	改善率 (%) 改善以上	U検定	χ^2 検定 改善以上
下痢	H群	11	28	8	10	0	57	68.4	*	*
	T群	9	13	18	12	3	55	40.0	p=0.023	p=0.005
便秘	H群	6	11	6	7	1	31	54.8	N.S.	*
	T群	3	7	13	13	0	36	27.8	p=0.077	p=0.045

H:ポリカルボフィルカルシウム, T:マレイン酸トリメブチン, *: p<0.05, N.S.: p≥0.05

副作用及び臨床検査値の異常変動においては、両群とも臨床上特に問題となるものではなく、概括安全度の安全率はポリカルボフィルカルシウム 87.9% (87/99), マレイン酸トリメブチン 90.2% (92/102) で両群間に有意差はなかった。

最終全般改善度と概括安全度を総合的に勘案して評価した有用度では、ポリカルボフィルカルシウムがマレイン酸トリメブチンに比べて有意に優れ、有用率はポリカルボフィルカルシウム群 55.6% (50/90), マレイン酸トリメブチン 33.3% (31/93) とポリカルボフィルカルシウムが有意に高かった。

以上の成績から、IBSに対して、ポリカルボフィルカルシウムはマレイン酸トリメブチンに比べて有効性に優れ、安全性では特に問題はないことが確認され、臨床的有用性の高い薬剤であると考えられた。

一般臨床試験では、錠剤及び細粒剤を用い、臨床標準用量の 3.0g/日 (分3) を中心に 1.5~6.0g/日 (分3) の範囲内で 2週間~3ヶ月間経口投与した。その結果、錠剤の全症例における改善率は 61.9% (125/202), 概括安全度における安全率は 92.3% (203/220), 副作用発現率は 6.4% (14/220) であり、有効性及び安全性に問題となるものはなかった。また、3.0g/日における錠剤及び細粒剤の改善率は、それぞれ 61.6% (114/185) 及び 61.0% (50/82), 安全率は 91.6% (185/202) 及び 94.3% (82/87), 副作用発現率は 6.9% (14/202) 及び 4.6% (4/87) であり、両製剤の有効性と安全性は同程度と考えられた。

④有効性及び安全性のまとめ

全試験を総合した最終全般改善度の改善率は 60.6% (401/662), 概括安全度の安全率は 91.9% (690/751), 副作用発現率は 7.2% (54/751) であった。また、下痢状態及び便秘状態に層別した時の改善率は、それぞれ 63.0% (235/373) 及び 56.3% (112/199) であった。

患者の背景因子別の有効性及び安全性については、年齢別では各年齢層間に有効性及び安全性に差はない、65歳以上(高齢者)と65歳未満(非高齢者)の改善率は63.2% (72/114)と60.0% (329/548), 安全率は91.2% (125/137)と92.0% (565/614), 副作用発現率は8.8% (12/137)と6.8% (42/614) であり、両群間に臨床上問題となるような差は認められなかった。また、それ以外の背景因子においても有効性及び安全性に大きな差はなかった。

本剤は、非臨床試験において、既存の下剤(センノシド、ピコスルファートNa等)や止痢剤(塩酸ロペラミド)とは異なり、効果過剰による下痢及び便秘を誘発しないことが確認されているが、本剤の臨床試験において下痢及び便秘が発現した症例は751例中それぞれ3例(0.4%)及び4例(0.5%)のみであった。

本剤はカルシウムを約 20%含有することから、カルシウムの及ぼす影響について検討したが、臨床的に問題となるものは認められなかった。

以上の成績から、本剤は I B S に対する有効性が確認され、安全性においても特に問題となるものがないことが証明された。

本剤は北陸製薬(株)と藤沢薬品工業(株)との共同開発であり
北陸製薬(株)は原薬である「ポリフル原末」の輸入承認申請と「ポリフル錠 500mg」、「ポリフル細粒」の製造承認申請を、藤沢薬品工業(株)は「コロネル錠 500mg」と「コロネル細粒」の製造承認（小分け）申請を行うものである。

開発の経緯及び北陸製薬(株)と藤沢薬品工業(株)の作業分担を図イー 3 に示す。

(省 略)

図イー3 ポリカルボフィルカルシウムの開発の経緯図

2. 特徴及び有用性

(1) 非臨床試験成績からみた特徴及び有用性

- 1) 本剤は高い吸水性を有し、下痢モデルと便秘モデルの両方に有効性を示す (p. , 154~164) .
- 2) 有効用量以上でも効果過剰による下痢や便秘を誘発しない (p.166) .
- 3) 本剤は消化管から吸収されず、中枢系、呼吸・循環器系などには作用しないことから、高い安全性が期待される (p.175, 176, 181~185) .

(2) 臨床試験成績からみた特徴及び有用性

- 1) マレイン酸トリメブチンよりも有効性に優れる (p.257) .
I B S の治療薬として汎用されているマレイン酸トリメブチンを対照薬とした第Ⅲ相比較試験において、最終全般改善度ではポリカルボフィルカルシウムがマレイン酸トリメブチンに比べて有意に優れ、改善率はポリカルボフィルカルシウム 63.6% (56/88), マレイン酸トリメブチン 35.2% (32/91) とポリカルボフィルカルシウムが有意に高かった。
- 2) 下痢状態と便秘状態のいずれにも有効である (p.281) .
投与前の便通異常の病態により、下痢状態と便秘状態に層別した時の 3.0g/日における最終全般改善度の改善率は、下痢状態では 65.9% (180/273) , 便秘状態では 60.7% (91/150) と同程度であった。
- 3) 効果過剰によると考えられる下痢や便秘の発現率が低い (p.281) .
既存の止痢剤及び下剤において効果過剰により生ずることが知られている下痢及び便秘は、751 例中、それぞれ 3 例 (0.4%) 及び 4 例 (0.5%) に認められたのみであった。

(3) I B S 治療剤としての医療上の位置付け

I B S の便通異常（下痢、便秘）と腹部症状（腹痛、腹部膨満感等）の改善を效能・効果として有する代表的薬剤と本剤との違いを表イー9 に示す。本剤と同様に患者の便通異常の状態が下痢でも便秘でも使用できる薬剤は消化管運動調節剤のマレイン酸トリメブチンと抗コリン剤（臭化メペンゾラート、臭化チキジウム等）であり、止痢剤や整腸剤は下痢のみ、緩下剤は便秘のみにしか使用できない。

表イー9 ポリカルボフィルカルシウムと代表的 I B S 治療薬の比較

薬剤名	有効性		注意すべき副作用
	下痢状態	便秘状態	
ポリカルボフィルカルシウム	○	○	—
消化管運動調節剤 マレイン酸トリメブチン	○	○	—
抗コリン剤 臭化メペンゾラート、臭化チキジウム等	○	○	便秘、口渴、排尿障害、視力障害
止痢剤 塩酸ペニトミド	○	×	便秘、イレウス症状
整腸剤 ラクトシ等	○	×	—
緩下剤 膨潤性下剤 カゼローメトリウム、Psyllium* 等 塩類下剤 酸化マグネシウム等	×	○	腹部膨満感、Na ⁺ 摂取による影響
	×	○	下痢、習慣性、高マグネシウム血症

* : 本邦では医療用医薬品として承認されていないが、米国で承認されている薬剤

○: 使用可 ×: 使用不可 —: 特になし

マレイン酸トリメブチンは腸の運動が亢進している場合、低下している場合のいずれにおいても正常運動へと導くため¹⁾、効果過剰による便秘や下痢を誘発せず、その他の副作用も特に問題となるものがないことから、IBSの治療薬として最も汎用されている薬剤である。

抗コリン剤は腸管の運動抑制作用を有するため、効果過剰により便秘を誘発することが知られており、特に便秘型の患者では腹部症状は取れても便秘が続くことがしばしばある²⁾。また、それ以外にも口渴、排尿障害、羞明などの消化管以外での抗コリン作用に基づく副作用に注意が必要である²⁾。

下痢の場合には、止痢剤の塩酸ロペラミドや整腸剤が使用されるが、塩酸ロペラミドは効果過剰により便秘を誘発すること³⁾、重大な副作用としてイレウス症状を起こすおそれがあること⁴⁾が報告されている。また、整腸剤は特に問題となる副作用はないが、単独では効果が弱く、他剤と併用して使用される場合が多い。

便秘の場合には緩下剤が汎用されているが、IBSでは腸管の運動亢進が起っていることから、刺激性下剤の使用は好ましくなく、主に膨潤性下剤や塩類下剤が使用されている。膨潤性下剤のカルメロースナトリウムや psyllium（本邦では承認されていないが、米国で使用されているバルク形成剤）は本剤とは異なり胃内でも膨潤するため、胃での膨満感を誘発し、更に psyllium は腸内細菌によって分解され、醸酵してガスを発生し、腸の膨満感も誘発することが知られている³⁾。また、これらはいずれもナトリウムを多く含んでいたため、ナトリウムと水の貯留が問題となる患者（うつ血性心不全、腎臓病等）には注意が必要とされている³⁾。塩類下剤（酸化マグネシウム）は効果過剰により下痢を誘発し、習慣性の心配がある³⁾。

本剤と一部共通した作用機序を有するカルメロースナトリウムと本剤との違いを作用機序も含めて以下に記載する。

カルメロースナトリウムは医療用医薬品として本邦で承認されている唯一の膨潤性下剤である。表イー1に示すように、カルメロースナトリウムはIBSの効能はないが、便秘症の効能を有しており、IBSの便秘状態の場合にのみ使用される。

ポリカルボフィル



カルメロースナトリウム



1)

2) ポリカルボフィル及びカルメロースナトリウムはいずれも無色のため、酸化チタンで着色して撮影した。

図イー4 吸水時の外観⁵⁾

- 1) 福士審ほか：薬理と治療 14(9), 311-324 (1986)
- 2) 川上澄ほか：自律神経 20(4), 212-220 (1983)
- 3) ケットマン・ギマン薬理書・第8版 一薬物治療の基礎と臨床ー [下巻] . 廣川書店 1115-1138 (1992)
- 4) 塩酸ロペラミドの添付文書
- 5)

図イー4に示すように、ポリカルボフィルは水を吸収、保持して膨潤・ゲル化するが、カルメロースナトリウムは水に溶解し、ゲル化しない。この差は本剤が架橋構造を有し、カルメロースナトリウムが架橋構造を有していないことによるものと考えられる。

従って、IBSの下痢状態（腸内容物の腸管内停滞時間が短くなることにより、腸管への水分吸収が不十分となり腸内容物の水分量が多くなる）の場合には、ポリカルボフィルは水を吸収して膨潤・ゲル化することにより腸内容物の流動性を低下させて腸内容物の輸送を抑制し、水分吸収が促進されて下痢を改善することができるが、カルメロースナトリウムはゲル化しないことから腸内容物の輸送は抑制されないため、下痢には無効であると考えられる。一方、便秘状態（腸内容物の移送が滞り、腸管への水分吸収が増大して糞便量が少ない硬便になる）の場合には、ポリカルボフィルは水を吸収して膨潤し、糞便量を増加させることにより腸管を刺激して遅延した腸内容物の輸送を改善するとともに、吸収した水を保持することにより腸管への水分吸収を抑制し、腸内容物中の水分量の減少を抑制して糞便の硬化を防いで便秘を改善すると考えられる。カルメロースナトリウムも水を吸収し、糞便量を増加させて便秘を改善するが、水の保持力はポリカルボフィルに比べて弱い(p.168, 図ホー12)。

また、動物試験において、ポリカルボフィルは下痢と便秘の両方のモデルに有効であったが、カルメロースナトリウムはほとんどの下痢モデルに無効であった (p.4, 表イー3)。

従って、カルメロースナトリウムは便秘の場合にしか使用できないが、本剤はIBSの下痢状態と便秘状態のいずれの場合にも使用できる。

以上のことから、本剤は、現在本邦においてIBSの便通異常や腹部症状の改善を目的として使用されている既存薬（表イー9）と比べて臨床的有用性が期待できる薬剤であると考えられた。

3. 特許状況

4. 外国における使用状況

ポリカルボフィルカルシウムは、米国では緩下剤及び止痛剤として使用されており、米国以外でもカナダ、メキシコ、ベルギー、イタリアで使用されている。

米国における代表的なポリカルボフィルカルシウム市販製剤である (錠剤) と
(咀嚼錠) (いずれもOTC薬) の効能・効果、用法・用量、使用上の注意などを表イー10に示す。

表イー10 及び の効能・効果、用法・用量、使用上の注意等^{1), 2)}

販売名 [会社名]		
組成・剤形	1錠中にポリカボフィルカルシウム 625mg(ポリカボフィル 500mgに相当)を含有する錠剤。	1錠中にポリカボフィルカルシウムをポリカボフィルとして 500mg相当を含有する咀嚼錠。
適応	便秘改善。 正常な排便機能の回復、調節維持、促進。 排便疾患に関する便秘(過敏性腸症候群、憩室症、痔核、回復期、老衰及び医師の治療下にある妊娠期、産褥期、手術後にときに見られる便秘等)の改善。	過敏性腸症候群や憩室症に伴う便秘あるいは下痢の治療に用いる。 急性非特異性下痢の治療にも適する。 水分量や容積を調節することによって正常便の硬さに回復する。
用法・用量	本剤の用量は食事、運動、緩下剤の使用の有無及び便秘の重症度に応じて変更する。 本剤は1~3日の持続的な使用で十分な薬効を発揮する。 使用に際して少なくとも8オンス(コップ1杯)の水又は他の飲み物とともに服用する。 水なしでの服用は窒息の怖れ有り(警告の欄参照)。 緩下剤を現在服用中でない成人:1回2錠、1日1回、症状に応じて1回2錠を4回まで增量可能。 他の緩下剤から本剤に変更する場合:1回2錠を1日4回、徐々に1回ずつ減量し調整。 6~12歳の小児:1回1錠を1日1~3回服用。 6歳未満:医師と相談。	本剤は飲み込む前に噛み碎くこと 成人:1回2錠、1日4回又は必要に応じて24時間以内に12錠を超えないこと。 6~12歳の小児:1回1錠、1日3回又は必要に応じて24時間以内に6錠を超えないこと。 3~6歳の小児:1回1錠、1日2回又は必要に応じて24時間以内に3錠を超えないこと。 重症の下痢の場合は30分毎に1回繰り返し服用。ただし、1日の最大用量を超えないこと。 用量は個々の症状に応じて調整すること。 緩下剤として使用する場合はコップ1杯の水(8オンス)か他の飲み物と共に服用すること。
禁忌・警告	警告:腸の状態の突然の変化は便秘よりも深刻な状態となることがある。 恶心、嘔吐、腹痛、直腸出血を起こしたり、1週間経っても効果が見られない場合は専門医に相談すること。 慢性あるいは持続的な便秘の場合は専門医と相談すること。 水なしでの服用は膨張して喉や食道を閉塞し、窒息の原因となる可能性がある。 飲み込みに困難を感じたら、本剤を服用しないこと。 もし本剤服用後に胸部痛、嘔吐、飲み込み困難、呼吸困難を感じたらすぐに医師の診察を受けること。	禁忌:親水性のパルク製剤であるため、胃腸管閉塞の徵候のある患者には使用しないこと。 警告:妊婦又は授乳中の婦人は、本剤服用前に専門医に相談する。 副作用:時に腹部膨満感があらわれることがある。この場合、より低用量で投与回数を増やす、又は均一な間隔をあけるなど投与法を調整することで本剤の連続投与中にならわれる副作用の出現を抑制することができる。
相互作用	テトラサイクリン系の抗生物質を服用中の患者はテトラサイクリン系抗生物質を少なくとも服用1時間前又は服用2時間後に本剤を服用すること。	アルミニウム、カルシウムあるいはマグネシウムを含む制酸剤はテトラサイクリンの吸収を阻害する。本剤は制酸剤ではないが、摂取により遊離のカルシウムを放出するため、テトラサイクリン系の抗生物質を服用中の患者には投与しない。
取扱い上の注意	子供の手の届かない所に置くこと。 室温(15~30°C)で保存、湿気を避けること。	

1) Physicians' Desk Reference for Nonprescription Drugs

2) の添付文書(1998)

海外における副作用については、最新の市販品の添付文書を入手するとともに、添付文書以外の副作用に関する情報として、再評価時に FDA に提出された資料である（再評価時の販売メーカー）の臨床試験〔2報〕、文献検索で得られた公表文献〔10報〕及び FDAへの自発報告〔1報〕を入手した。これらの入手可能であった資料及び公表文献の範囲内での外国におけるポリカルボフィルカルシウムの有害事象発現状況を以下にまとめた。

IBS患者を対象とした2試験の副作用発現状況を表イー11に示す。副作用は、消化器症状がほとんどであり、重篤なものはなかった。また、便秘患者及び下痢患者を含めた試験の公表文献における副作用発現状況を表イー12に示す。10試験中6試験では副作用は認められておらず、残りの4試験で発現した副作用も膨満感、鼓腸などの消化器症状であった。

米国FDAにおける自発報告システムの中で報告されていた1例（を含む数種類の薬剤を服用し、それらのいずれかを喉に詰まらせて心停止した症例、被疑薬：）に関する情報を表イー13に示す。は長径約19mm、短径約8mmの楕円形の錠剤であるが、本件ととの関連性についてののコメントではなく、心停止に至った際の詳細も不明であり、得られた情報からは本剤との関連性を判断することは困難であった。但し、この種の事象が発生する可能性は考えられることであり、既にの使用上の注意にも記載されている（表イー10）。また、本剤の用法・用量には『水とともに経口投与する』と記載し、さらに、「用法・用量に関する使用上の注意」にも『本剤は、服用後に途中でつかえた場合に、膨張して喉や食道を閉塞する可能性があるので、十分量（コップ1杯程度）の水とともに服用されること』と記載している（p.315）。なお、米国ではモノグラフ適合OTC医薬品については副作用報告の提出が義務付けられていない（欧米OTC薬安全性問題調査報告書：1998.9、日本大衆薬工業協会）こともあり、これ以外の有害事象発現状況については入手していないが、FDAへ自発的に報告される重篤な有害事象については、上記以外の報告はなかった。また、表イー14に示すようなオンラインデータベースシステムを利用し、情報の収集を行ったが、これら以外の情報はなかった。

表イー11 IBS患者を対象とした試験における副作用発現状況

試験名	IBS患者における の効果	IBSに対する polycarbophil の治療効果
対象例数	339例	265例
発現例数（%）	10例（2.9%）	44例（16.6%）
内訳	膨満感 下痢 便秘 頭痛（1件） （9例*）	恶心・嘔吐（10件） 鼓腸（19件） ガス貯留（11件） 下痢（5件） 腹痛（4件） 便秘（3件） 膨満感（1件） 口腔内刺激作用（1件） 口渴（2件） 瘙痒・発疹（2件） 鼻出血（1件）

*：詳細な内訳の記載なし

表イー12 公表文献より調査した有害事象発現状況

No.	資料名	対象患者	投与量・投与期間	有害事象
1	Grossman A.J. J.Amer.Geriatric Soc. 5,187-192,1957	①便秘(ねたぎりの入院患者) : 37例 ②慢性便秘(通院患者) : 37例	①1.5~4.0g/day, 3週間~ 数ヶ月 ②1~2cap(450~500mg/cap) × 3~4回/day, 1~48週間	①【副作用に関する記載なし】 ②37例中4例に腹部膨満感、放屁あるいはガス
2	Pimparker B.D. Gastroenterology 40(3),397-404,1961	①慢性下痢患者 : 24例 ②慢性便秘患者 : 26例	5.0g/day, 2週間	腹痛・嘔吐 : 1例 胸焼け・下腹部圧迫感・恶心・嘔吐 : 1例
3	Chokhavatia S. Curr.Ther.Res.Clin.Exp. 44(6),1013-1019,1988	慢性便秘患者 : 39例	4.0g/day, 3週間	鼓腸、膨満感
4	Alessandra M. CIR 12(53),53-55, 1991	便秘患者 : 17例	625mg/T×2T×3/day, 3週間	上腹部膨満感
5	Velazco F. Inv.Med.Int. 18,175-180,1991	慢性便秘患者 : 40例	625mg/T×2T×2/day, 3週間	副作用なし
6	De Lourdes Garcia M. Inv.Med.Int. 19(2),75-82,1992	便秘患者 : 40例	500mg/T×2T×2/day, 7日間	副作用なし
7	Gizzi G. Agromenti.Gastroenterol. 5(5),229-234,1992	便秘患者 : 30例	625mg/cap×2cap×3回/day, 4週間	副作用なし
8	Toskes P.P. Aliment.Pharmacol.Ther. 7(1),87-92,1993	IBS患者 : 23例	500mg/T×3T×4回/day, 12週間	副作用なし
9	Gizzi G. Minerva Gastroent. Dietol. 39(3),139-143,1993	非特異性下痢 : 10例	625mg/cap×2cap×3回/day, 4週間	副作用なし
10	Pallotta N. Minerva Gastroent. Dietol. 39(4),175-178,1993	慢性非特異性便秘 : 57例	625mg/cap×2cap×3回/day 4週間	副作用なし

T: 錠剤 cap: カプセル

表イー13 服用中に喉に錠剤を詰まらせ、心停止し、死亡した1例

発生国	米国				
副作用名	嚥下障害、無呼吸、心停止		転帰	死亡	
性・年齢	女性・60歳		経過	投与開始8日目、半錠2個を水とともに服用。 喉に錠剤を詰まらせ、心停止し、死亡に至った。	
服用薬剤		一般名	使用目的	投与期間	用法
	(s)	calcium polycarbophil	緩下作用	8日間	1000mg/日(分2)
	(s)	paroxetine HCl	抗うつ作用	不明	10mg/日(就寝時)
	(o)	digoxin	心不全*	不明	0.125mg/日
	(o)	isosorbide mononitrate	狭心症予防*	不明	20mg/日
	(o)	potassium chloride	代謝性アルカリシス*	不明	20mEq/日(分2)

(s)被験薬、(o)併用薬、*添付文書記載の適応症

表イー14 ポリカルボフィルカルシウムの関連情報収集方法

DIALOG データベース名 (ファイル No.)	主な内容	Key Words
PHARMACEUTICAL NEWS INDEX (42)	医薬品、化粧品、医療機器のニュースレター (The Pink Sheet, Scriptなどの抄録)	POLYCARBOPHYL ANTIDIARRH LAXATIVE
HEALTH NEWS DIALY (43)	ヘルスケア業界全般 (HEALTH NEWS DIALY 誌全文)	
PHIND-PHARMACEUTICAL & HEALTHCARE INDUSTRY NEWS (130)	製薬、医療機器、獣医、農業化学業界の製品開発、市場、規制等 を収録したニュースレター (Script, Clinica, Animal, American Pharm. Agrow の全文)	
DIogenes (158)	米国食品・薬品管理局(FDA)の薬品・医療機器許可リスト、諮問委 員会議事録、規制類、非公開文書、ニュースレター等 (FDA 関係の未発表資料・議事録、Washington Drug Letter, The GMP Letter, Washington Health Costs Letter, The Food & Drug Letter の全文, Federal Register Notice の抄録)	
F-D-C REPORTS (187)	医薬産業関連記事速報 (The Pink Sheet, The Gray Sheet, The Rose Sheet, The Tan Sheet の全文)	
(669)	Federal Register Notice の全文	POLYCARBOPHYL ANTIDIARRH LAXATIVE
BIOSIS PREVIEWS (55)	生物学、生物医学分野の書誌	POLYCARBOPHYL
SEDBASE-SIDE EFFECTS OF DRUGS (70)	医薬品の副作用、相互作用に関する専門辞典	
DRUG INFORMATION FULL TEXT (229)	米国で市販されている医薬品の用途を含む詳細な情報	
CURRENT CONTENTS SEARCH (440)	文献速報 Current Contents 誌	
EMBASE (72)	医学・薬学文献	POLYCARBOPHYL
INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL ABSTRACTS (74)	医薬品の使用、副作用、相互作用、調剤等薬剤関連文献	
MEDLINE (154)	歯科学、獣医学を含む医学、薬学、毒物学、生物学、精神医学、微生物学等の総合文献	
CA SEARCH (313)	化学及び化学産業分野における化学反応、化学物質、化合物の 文献情報	
RTECS-REGISTRY OF TOXIC EFFECTS OF CHEMICAL SUBSTANCES (336)	世界最大の化学物質の毒性数値データ、世界各国の基準値	
(912)	Derwent Drug File	

5. 一般的名称

(1) JAN

平成5年12月3日の医薬品名称調査会で審議され、薬研第5号（平成6年10月3日）により、以下のように通知された。

JAN：（日本名）ポリカルボフィルカルシウム

（英名） polycarbophil calcium

本質：calcium salt of polyacrylic acid cross-linked with 3,4-dihydroxy-1,5-hexadiene

(2) INN

Rec. INN List4 WHO Chronicle Vol.16 (1962)に遊離酸として掲載されている。

INN：polycarbophil

6. 同種同効品一覧表

同種同効品はIBSの治療薬として臨床で使用されているマレイン酸トリメブチン、塩酸ロペラミド、ピコスルファートナトリウム及びカルメロースナトリウムを表イー15に示した。

表イー15 同種同効品一覧表

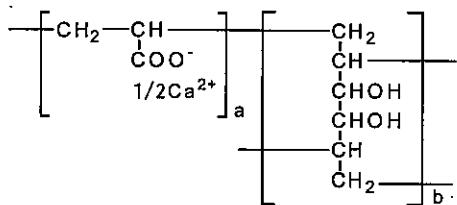
(省 略)

口. 物理的化学的性質並びに規格及び試験方法等

1. 有効成分に関する理化学的知見

(1) 名 称

- 1) 一般名：ポリカルボフィルカルシウム (polycarbophil calcium)
- 2) 本 質：3,4-ジヒドロキシ-1,5-ヘキサジエンにより架橋したポリアクリル酸のカルシウム塩
- 3) 分子式： $(C_6H_6CaO_4)_a \cdot (C_6H_{10}O_2)_b$
- 4) 構造式：



(2) 物理的化学的性質

- 1) 性 状：白色～微黄白色の粉末である。
- 2) 溶解性：水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。

2. 製剤学的事項

(1) 組成及び性状

ポリフル錠 500mg, コロネル錠 500mg :

1錠中にポリカルボフィルカルシウム 500mg を含む。

白色のフィルムコーティング錠

ポリフル細粒, コロネル細粒 :

1g 中にポリカルボフィルカルシウム 833mg を含む。

1包(0.6g)中ポリカルボフィルカルシウム 500mg を含む。

1包(1.2g)中ポリカルボフィルカルシウム 1000mg を含む。

白色～微黄白色の細粒で、味は甘い。

本剤は添加剤としてアスパルテーム(L-フェニルアラニン化合物)を含有する。

八. 安定性

1. 原薬

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C 75% RH	ポリエチレン加工 アルミニウム袋包装	36箇月	変化なし

2. 製剤

(1) ポリフル錠 500mg, コロネル錠 500mg

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C 75% RH	ポリエチレン瓶	36箇月	重量がわずかに増加したが、他の測定項目に変化は認められなかった。

(2) ポリフル細粒, コロネル細粒

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C 75% RH	ポリエチレン瓶	36箇月	重量がわずかに増加したが、他の測定項目に変化は認められなかった。

二. 毒 性

	頁
総 括	121
1. 急性毒性	123
(1) ラット急性毒性試験	123
(2) イヌ急性毒性試験	123
2. 亜急性及び慢性毒性	124
(1) ラット 1 カ月間投与試験	124
(2) ラット 13 週間投与試験	126
(3) イヌ 1 カ月間投与試験	127
(4) ラット 6 カ月間投与試験	129
(5) イヌ 6 カ月間投与試験	131
3. 生殖に及ぼす影響	132
(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Segment I)	132
(2) 胎児の器官形成期投与試験 (Segment II)	134
①ラットにおける試験	134
②ウサギにおける試験	136
(3) 周産期及び授乳期投与試験 (Segment III)	139
4. 依存性	141
5. 抗原性	141
(1) モルモットにおける抗原性試験	141
(2) マウスにおける抗原性試験	142
6. 変異原性	143
(1) 復帰突然変異試験	143
(2) 染色体異常試験	145
(3) マウスにおける小核試験	146
7. がん原性試験	147
8. 不純物の毒性試験	148
9. 懸濁剤の選択理由	150

二. 毒性

総括

ポリカルボフィルカルシウムの毒性試験の概要を表二-1に示す。

表二-1 毒性試験一覧表

試験項目	動物種等	投与(処置) 経路、期間	投与量又は投置濃度 (mg/kg/日)	試験成績 (mg/kg/日)					
急性毒性*	ラット	経口、単回	1000, 2000	概略の致死量	♂♀ > 2000				
	イヌ	経口、単回	1000, 2000						
亜急性毒性	ラット*	経口、1カ月 (1カ月回復性)	500, 1000, 2000	無毒量	2000				
	ラット	混餌 13週	1.25, 6.25, 12.5(%)		6.25 (%) (♂4875, ♀5534)				
	イヌ*	経口、1カ月 (1カ月回復性)	500, 1000, 2000		2000				
慢性毒性*	ラット	経口、6カ月	500, 1000, 2000	無毒量	2000				
	イヌ	経口、6カ月	500, 1000, 2000		2000				
* 生殖に及ぼす影響	Segment I	ラット	経口 ♂:交配前9週間 ～交尾成立 ♀:交配前2週間 ～妊娠7日	500, 1000, 2000	無毒量	親動物 胎児 2000 2000			
	Segment II	ラット	経口 妊娠7～17日	500, 1000, 2000		親動物 胎児 2000 2000 出生児 2000			
		ウサギ	経口 妊娠6～18日	500, 1000, 2000		親動物 胎児 1000 2000			
	Segment III	ラット	経口 妊娠17日～ 分娩後21日	500, 1000, 2000		親動物 出生児 2000 2000			
依存性		実施せず。							
抗原性		モルモット	経口、5回/週で 15回感作	1000	全身性アファイティー、 PCA反応：陰性				
			皮下、1週間 間隔で4回感作	100 + FCA					
		マウス	経口、5回/週で 15回感作	1000	PCA反応：陰性				
			腹腔内、1週間 間隔で4回感作	10 µg/頭+Alum					
* 変異原性	復帰突然変異	サルモネラ菌 大腸菌	直接法 代謝活性化法	313～5000µg/プレート	陰性				
	染色体異常	CHL細胞	直接法 代謝活性化法	1250～5000µg/mL	陰性				
	小核試験	マウス	経口、単回	500, 1000, 2000	陰性				
がん原性		実施せず。							
不純物の毒性		実施せず。							
懸濁剤の選択理由		ラット：オリーブ油、ウサギ：蒸留水							

* : 医薬品毒性試験法ガイドライン(平成元年9月11日薬審1第24号、平成5年8月10日薬審第88号)に基づいて実施した。

1. 急性毒性

ラット及びイヌにおける経口投与での概略の致死量は、雌雄ともに 2000 mg/kg以上であった。

2. 亜急性・慢性毒性

ラット及びイヌに 1カ月及び 6カ月間反復経口投与した試験において、500, 1000 及び 2000 mg/kg/日のいずれの用量でも毒性は認められず、無毒性量は最大投与量の 2000 mg/kg/日と判断された。

3. 生殖に及ぼす影響

ラットにおいて、親動物の一般毒性及び生殖能、胎児の発生・発育及び出生児の成長・機能発達への影響は認められず、無毒性量は Segment I, II, III とともに 2000 mg/kg/日と判断された。ウサギでは、2000 mg/kg/日で親動物の 2/12 例に死亡、1/12 例に早産が認められたが、胎児の発生・発育に対する影響は認められず、母動物では一般毒性、生殖能共に 1000 mg/kg/日、胎児では 2000 mg/kg/日が無毒性量と判断された。

4. 依存性

一般薬理試験において中枢神経系に対する作用は認められず、一般毒性試験においても依存性を示唆する変化はなかったことから、依存性試験を実施しなかった。

5. 抗原性

モルモット及びマウスを用いた抗原性試験で抗原性は認められなかった。

6. 変異原性

細菌を用いた復帰突然変異試験、培養細胞を用いた染色体異常試験、マウスを用いた小核試験において変異原性は認められなかった。

7. がん原性

化学構造、薬理作用、反復投与毒性試験及び変異原性試験の結果からがん原性が疑われる所見は認められず、また、既に米国において20年以上の臨床使用経験があることからがん原性試験を実施しなかった。

8. 不純物の毒性試験

「新有効成分含有医薬品のうち原薬の不純物に関するガイドラインについて」（薬審第 877号平成 7年 9月 25日）に基づき、安全性は確認されたものと考えられたため、不純物の毒性試験を実施しなかった。

9. 懸濁剤の選択理由

ラットではオリーブ油、ウサギでは蒸留水を用いた。

1. 急性毒性

(1) ラット急性毒性試験

6週齢のSD系雌雄ラットに、ポリカルボフィルカルシウムをオリーブ油（選択理由については9.に記載）に懸濁して、強制経口投与により単回投与試験を実施した。

試験成績を表二-2に示す。

最高投与量の2000 mg/kgまで雌雄のいずれにも死亡例は認められず、概略の致死量は2000 mg/kg以上と判断された。1000及び2000 mg/kg投与群の少数例に軟便、下痢及び自発運動の低下が投与後4時間に認められたが、翌日には認められなかった。別に実施した試験（　　）において、一晩絶食後にオリーブ油のみを投与したラットの3/3例に軟便が認められたことから、本試験でみられた所見は、オリーブ油懸濁で大量投与したことによるものと考えられた。その他、体重、剖検に特記すべき所見はみられなかった。

表二-2 ポリカルボフィルカルシウムのラット急性毒性試験成績

動物種 (系統, 週齢)	投与 経路	投与量 (mg/kg)	性 別	例 数	成績		概略の 致死量 (mg/kg)
					特記所見		
ラット Crj:CD(SD)系 (6週齢)	経口	1000	♂	5	死亡例なし、特記所見なし		♂ : > 2000 ♀ : > 2000
			♀	5	死亡例なし、投与後4時間に軟便(1/5例)		
		2000	♂	5	死亡例なし、 投与後4時間に軟便・自発運動低下(2/5例)		
			♀	5	死亡例なし、 投与後4時間に下痢・自発運動低下(1/5例)		

一晩絶食後投与、観察期間：14日間

(2) イヌ急性毒性試験

6カ月齢の雌雄ビーグル犬を用い、強制経口投与により単回投与試験を実施した。

試験成績を表二-3に示す。

最高投与量の2000 mg/kgまで雌雄のいずれにも死亡例は認められず、概略の致死量は2000 mg/kg以上と判断された。また、一般状態、体重、摂餌量、摂水量、剖検等においても特記すべき所見はみられなかった。

表二-3 ポリカルボフィルカルシウムのイヌ急性毒性試験成績

動物種、月齢、体重	ビーグル犬、6カ月齢、8.5～9.7 kg			
投与経路（投与方法）	経口（ゼラチンカプセルに充填し、強制経口投与）			
投与量 (mg/kg)	1000		2000	
動物数	♂ 1 ♀ 1		♂ 1 ♀ 1	
死亡数	♂ 0 ♀ 0		♂ 0 ♀ 0	
一般状態、体重、摂餌量、 摂水量、剖検、臓器重量、 病理組織学的検査	—		—	

一晩絶食後投与、観察期間：14日間、—：特記すべき所見なし

2. 亜急性及び慢性毒性

(1) ラット1カ月間投与試験

1) 試験方法

SD系雌雄ラットにポリカルボフィルカルシウムの 500, 1000 及び 2000 mg/kg/日を 1 日 1 回 1 カ月間 反復経口投与した。回復性検討のため、対照群及び 2000 mg/kg/日群については更に投薬終了後 4 週間 休薬試験群を設けた。

2) 投与量設定の根拠

毒性試験法ガイドラインでは、強制経口投与の場合の技術的に投与できる最大量として反復投与では 1000～2000mg/kg を上限としており、また、懸濁液を用いた時の投与容量は 10 mL/kg を越えないこととしている。本剤の高濃度ではオリーブ油が良好な懸濁性を示したが、投与液の粘性等からオリーブ油を用いても反復投与する場合の物理的に投与可能な懸濁液の最大濃度は 200 mg/mL と判断された。以上のことから、投与可能な最大量である 2000 mg/kg/日を高用量とし、以下、公比 2 で中及び低用量を 1000, 500 mg/kg/日に設定した。

なお、2000 mg/kg/日はヒトでの薬効用量である 60 mg/kg/日（体重 50kg の場合）の 33 倍となることから、十分高い用量であると考えられた。

3) 試験成績

試験成績を表二-4 に示す。

2000 mg/kg/日群の雄で、投与 3 週時に対照群に比較して平均体重の有意な低値が認められたが、その差はわずかであり、4 週時には有意差は認められなかった。同群の雌の体重推移は対照群と差はなく、また、ラット 6 カ月間投与試験において 2000 mg/kg/日群の雄の体重推移に異常はなかったことから、この一過性の体重変化は本剤投与に起因した変動とは考えられなかった。臓器重量において、500 mg/kg/日群の雌雄と 1000 mg/kg/日群の雄、2000 mg/kg/日群の雌で甲状腺重量が増加したが、高用量群では低用量群より低い値を示し、病理組織学的検査においても異常は認められず、また、6 カ月間投与試験で甲状腺重量増加は認められなかったことから、投薬との関連性はないものと推察された。その他の検査項目には異常は認められなかった。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 2000 mg/kg/日と判断された。

表二-4 ポリカルボフィルカルシウムのラット1カ月間投与試験成績

動物種、系統、週齢、性、体重	ラット、Cr1:CD (SD) 系、6週齢 ♂ 162～196 g, ♀ 162～189 g				
投与経路(投与方法)	経口(オリーブ油に懸濁し、1日1回、1カ月間強制投与、投与容量 10 mL/kg)				
投与量(mg/kg/日)	対照(オリーブ油)	500	1000	2000	
動物数 (うち回復試験の動物数)	♂ 20 ♀ 20 (♂ 10 ♀ 10)	♂ 10 ♀ 10	♂ 10 ♀ 10	♂ 20 ♀ 20 (♂ 10 ♀ 10)	
死亡数	♂ 1 ¹⁾ ♀ 0	♂ 0 ♀ 0	♂ 0 ♀ 0	♂ 1 ²⁾ ♀ 0	
一般状態 便の性状					
異常なし 1日のみ排便なし	19/20 20/20 1/20 0/20	10/10 10/10 0/10 0/10	10/10 10/10 0/10 0/10	20/20 20/20 0/20 0/20	
体重(g)					
3週時	♂ 334±26.9 ♀ 258±18.4	334±18.2 259±16.0	333±20.1 257±10.6	316±16.5* 255±18.3	
4週時	♂ 369±32.8 ♀ 274±22.0	370±25.3 277±18.6	371±24.2 270±12.8	350±20.0 269±14.9	
摂餌量(g/日)					
3週時	♂ 20.1±2.6 ♀ 16.2±2.2	20.4±1.8 16.3±1.9	19.9±2.1 16.0±1.7	19.0±1.6 15.7±1.8	
4週時	♂ 19.7±2.5 ♀ 16.0±1.9	19.7±3.8 16.2±1.8	20.4±2.7 15.8±1.2	19.1±3.0 15.7±1.5	
摂水量(g/日)					
3週時	♂ 30.8±5.3 ♀ 28.5±5.5	31.6±4.6 27.4±4.5	31.4±4.2 28.8±8.2	29.0±5.3 32.4±8.7	
4週時	♂ 29.5±4.8 ♀ 28.5±8.0	30.2±4.8 28.6±6.4	32.0±7.1 28.8±7.2	28.0±6.3 32.5±8.6	
血液学的検査	—	—	—	—	
血液生化学的検査	—	—	—	—	
尿検査	—	—	—	—	
眼科学的検査	—	—	—	—	
剖検	—	—	—	—	
臓器重量 甲状腺					
実重量(mg)	♂ 20±5.3 ♀ 20±2.2	29±4.9** 26±2.3**	29±6.1** 23±4.3	26±7.9 24±5.4	
体重比(%×10 ³)	♂ 5.8±1.7 ♀ 7.7±1.1	8.5±1.4* 10.2±1.3**	8.6±1.8* 9.2±1.7	7.9±2.4 9.6±1.9*	
病理組織学的検査	—	未実施	未実施	—	
回復試験(4週間)	—	未実施	未実施	—	
無毒性量	2000 mg/kg/日				

—：特記すべき所見なし 値はすべて平均値±標準偏差

1)：4週時投与過誤(食道穿孔、消化管に異常なし) 2)：3週時投与過誤(食道傷害、消化管に異常なし)

* : p < 0.05, ** : p < 0.01 (Dunnett型又は Bonferroni の多重比較検定)

試験実施施設における甲状腺重量の背景データ 5試験の平均値±標準偏差

実重量(mg) ♂ : 17±2.6～28±4.2 ♀ : 16±3.4～23±2.9

体重比(%×10³) ♂ : 5.13±0.76～8.70±1.15 ♀ : 7.31±1.25～12.78±1.75

(2) ラット 13週間投与試験

ラットにおける 13 週間混餌投与試験結果を表二-5 に示す。この試験は 1979 年に

実施した試験であり、検査項目等が現行ガイドラインの要件を充足していない為、本資料としては使用せず参考資料とした。

病理組織検査において、腎臓のカルシウム沈着がポリカルボフィルカルシウムの 6.25% 群の雌雄各 2 例、12.5% 群の雌雄各 1 例と比較対照であるカルボキシメチセルロースナトリウム (CMC-Na) 13% 群の雄 1 例、雌 10 例に認められた。腎臓のカルシウム沈着については、ラットでは生理的にしばしば認められる変化で雌に多く発生し^{1,2)}、雌雄共に 9 週齢以上で認められる³⁾ ことが報告されている。本剤投与での発現頻度は低く、カルシウムを含まない CMC-Na 群でも高頻度で発現していることから、この変化は投薬に関連ないものと判断した。

腎臓以外の臓器では、12.5% 群の雄 1 例、雌 4 例で下垂体、唾液腺、副腎、心臓、肝臓及び骨格筋のいずれかの臓器にカルシウム沈着が散見された。腎臓以外のこれらの臓器へのカルシウム沈着は、他の群では認められていないことから、投薬による影響の可能性があると考えられた。しかし、いずれの臓器においても沈着の程度は僅かであり、他の検査項目に異常は見られなかったことから、毒性学的に軽微な変化であると考えられた。

他の検査には本剤投与による異常は認められなかった。

以上の結果から、ラットにおける 13 週間混餌投与試験の無毒性量は 6.25% (雄 4875 mg/kg/日、雌 5534 mg/kg/日) と考えられた。

表二-5 ポリカルボフィルカルシウムのラットにおける 13 週間投与試験成績

試験方法	1群雌雄各 15 匹の SD 系ラットにポリカルボフィルカルシウムを 13 週間混餌投与。比較対照として、カルボキシメチセルロースナトリウム(CMC-Na)を同様に投与した。									
投与量 (%) (mg/kg/日)	対 照		ポリカルボフィルカルシウム			CMC-Na				
	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀	♂	♀
	0	0	908 (726) ^a	1046 (837) ^a	4875 (3900) ^a	5534 (4427) ^a	10985 (8788) ^a	12269 (9815) ^a	11461	12589
一般状態										
便の性状 軟便	—	—	—	—	—	—	—	—	15/15	13/15
体重 (g)										
13 週時	500	280	481	277	486	282	466	278	454	265
摂餌量 (13 週間の平均) (g/日)	25.6	18.2	24.9	18.4	26.8	19.5	29.3	21.5	28.0	20.6
血液学的検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
血液生化学的検査										
Ca (mEq/L)	10.1	10.2	10.2	10.1	9.8	10.2	9.9	9.9	10.0	10.0
尿検査	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
器官重量	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
病理組織学的検査										
腎臓のカルシウム沈着	0/15	0/15	0/15	0/15	2/14	2/15	1/15	1/15	1/15	10/15
下垂体、唾液腺、副腎、心臓、肝臓、骨格筋のいづれかの臓器にカルシウム沈着	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	0/15	1/15	4/15	0/15	0/15
無毒性量	6.25 % (雄 4875 mg/kg/日、雌 5534 mg/kg/日)									

()^a: ポリカルボフィルとしての量

— : 特記すべき所見なし 値はすべて平均値

1) 前川昭彦ほか：毒性試験講座 5 278-280 (1991)

2) 伊東信行ほか：最新毒性病理学 202

3) 医薬品評価委員会基礎研. 資料 34.

(3) イヌ 1 カ月間投与試験

1) 試験方法

雌雄ビーグル犬にポリカルボフィルカルシウムの 500, 1000 及び 2000 mg/kg/日を 1 日 1 回 1 カ月間反復経口投与した。回復性検討のため、対照群及び 2000 mg/kg/日群については更に投薬終了後 4 週間休薬試験群を設けた。

2) 投与量設定の根拠

毒性試験法ガイドラインでは、強制経口投与の場合の技術的に投与できる最大量として反復投与では 1000～2000mg/kg を上限としている。2000 mg/kg の用量ではイヌ 1 頭あたりの薬剤量は約 20 g であり、本剤では 1/4 OZ. (母指頭大) のカプセル約 10 個を投与することになり、大量のカプセル投与の動物に与えるストレスを考慮すると、この用量は限界量であると考えられた。以上のことから、投与可能な最大量である 2000 mg/kg/日を高用量とし、以下、公比 2 で中及び低用量を 1000, 500 mg/kg/日に設定した。

なお、2000 mg/kg/日はヒトでの薬効用量である 60 mg/kg/日（体重 50kg の場合）の 33 倍となることから、十分高い用量であると考えられた。

3) 試験成績

試験成績を表二-6 に示す。

対照群と比較して、2000 mg/kg/日群の雄で尿中カリウム(K)の排泄量が有意に高く、一方雌では低かった。また、2000 mg/kg/日群の雌雄で尿中カルシウム(Ca)の排泄量が有意に高かった。しかし、これらの値は投与前値との比較では有意差ではなく、また、イヌに同用量を 6 カ月間投与した試験では尿中カリウム・カルシウム値に変動が認められていないことから、投薬との関連性は少ないものと考えられた。なお、血清カリウム及びカルシウム濃度には変動は認められなかった。その他の検査項目には異常は認められなかった。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 2000 mg/kg/日と判断された。

表二-6 ポリカルボフィルカルシウムのイヌ 1カ月間投与試験成績

動物種, 月齢, 性, 体重	ビーグル犬, 6.5~7.5カ月齢, ♂ 8.3~10.6 kg, ♀ 6.2~9.0 kg					
投与経路(投与方法)	経口(ゼラチンカプセルに充填し, 1日1回, 1カ月間強制投与)					
投与量(mg/kg/日)	対照(空カプセル)	500		1000		2000
動物数 (うち回復試験の動物数)	♂ 5 (♂ 2)	♀ 5 (♀ 2)	♂ 3	♀ 3	♂ 3 (♂ 2)	♀ 5 (♀ 2)
死亡数	♂ 0	♀ 0	♂ 0	♀ 0	♂ 0	♀ 0
一般状態 便の性状						
下痢	4/5 0/5	1/5 0/5	3/3 0/3	2/3 0/3	0/3 1/3	2/3 1/3
粘液状の下痢						
軟便	1/5	1/5	3/3	2/3	2/3	2/3
糞便量の減少	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3	0/3
便の色調変化	0/5	0/5	0/3	0/3	0/3	1/3
体重(kg)						
4週時	♂ ♀	9.8±0.54 8.0±0.48		9.9±1.08 8.2±1.31		9.9±0.91 8.1±1.14
摂餌量(g/日)						
4週時	♂ ♀	241±33.2 227±22.9		275±39.1 232±3.0		264±45.1 243±61.4
摂水量(g/日)						
4週時	♂ ♀	989±213.8 884±358.8		1280±475.9 930±224.3		942±201.5 1104±269.3
血液学的検査		—	—	—	—	—
血液生化学的検査		—	—	—	—	—
尿検査						
K (mg/16hrs)						
投与前	♂ ♀	579.9±75.2 401.6±152.1		373.3±174.2 420.0±209.6		311.4±237.7 467.8±165.4
4週時	♂ ♀	316.5±160.6 419.6±143.3		785.2±577.8 321.3±124.4		585.6±336.2 680.4±257.9
Ca (mg/16hrs)						
投与前	♂ ♀	15.5±10.7 17.3±16.6		7.1±1.0 21.3±21.5		32.0±49.2 10.7±10.8
4週時	♂ ♀	5.4±4.4 1.4±2.2		17.6±15.6 10.5±17.4		10.8±13.2 55.5±76.7
心電図		—	—	—	—	—
眼科学的検査		—	—	—	—	—
剖検		—	—	—	—	—
臓器重量		—	—	—	—	—
病理組織学的検査		—	—	—	—	—
回復試験(4週間)		—	未実施	未実施	—	—
無毒性量	2000 mg/kg/日					

—: 特記すべき所見なし

値はすべて平均値士標準偏差

*: p < 0.05 (対照群との比較, Student の t 検定) (投与前との比較では有意差なし)

(4) ラット 6 カ月間投与試験

1) 試験方法

SD 系雌雄ラットにポリカルボフィルカルシウムの 500, 1000 及び 2000 mg/kg/日を 1 日 1 回 6 カ月間反復経口投与した。

2) 投与量設定の根拠

ラットの 1 カ月間投与試験で投与可能な最大量である 2000 mg/kg/日でも毒性変化が認められなかつたため、これを高用量とし、以下、公比 2 で中及び低用量を 1000, 500 mg/kg/日に設定した。

3) 試験成績

試験成績を表二-7 に示す。

2000 mg/kg/日群の雌で投与期間中に摂餌量の増加を伴った体重増加亢進が認められたが、投与終了時では有意差は認められなかった。一方、同群の雄では対照群との間に差は認められなかった。血液生化学的検査において、1000 又は 2000 mg/kg/日群でカルシウム (Ca), 無機リン, リン脂質, 総ビリルビン値に有意な高値がみられたが、いずれも片性のみの変化であり、試験実施施設における背景データの範囲内にある軽微な変動であった。更に、他の血中脂質、電解質及び逸脱酵素に異常はみられず、病理組織学的検査においても検査したすべての臓器に異常が認められなかったことから、毒性学的に問題となる変化とは考えられなかった。尿検査において、1000 及び 2000 mg/kg/日群の雄でカルシウム排泄量が有意に高かった。しかし、雌では有意差は認められず、また、骨、上皮小体、腎臓、甲状腺及び副腎等のカルシウム代謝に関与すると考えられる臓器に組織学的異常は認められないことから、毒性学的意義は少ないものと考えられた。その他の検査項目には特記すべき変化は認められなかった。

以上の結果より、本試験における無毒性量は 2000 mg/kg/日と判断された。

表二-7 ポリカルボフィルカルシウムのラット6カ月間投与試験成績

動物種、系統、週齢、性、体重	ラット、Crj : CD (SD) 系、5週齢 ♂ 142 ~ 171 g, ♀ 118 ~ 139 g				
投与経路(投与方法)	経口(オリーブ油に懸濁し、1日1回、6カ月間強制投与、投与容量 10 mL/kg)				
投与量(mg/kg/日)	対照 (オリーブ油)		500	1000	2000
動物数	♂ 12	♀ 12	♂ 12	♀ 12	♂ 12
死亡数	♂ 0	♀ 0	♂ 0	♀ 0	♂ 1 ¹⁾
一般状態 便の性状	軟便 糞便量の減少	0/12 0/12	2/12 2/12	0/12 0/12	0/12 0/12
体重(g)					
13週時	♂	595.7 ± 76.9	580.3 ± 50.1	574.3 ± 62.2	583.4 ± 72.4
	♀	286.0 ± 29.8	304.3 ± 33.8	296.8 ± 30.8	324.7 ± 34.8*
26週時	♂	775.6 ± 126.8	777.0 ± 84.6	739.3 ± 90.2	773.5 ± 109.6
	♀	350.0 ± 52.3	367.0 ± 53.9	360.3 ± 54.1	408.4 ± 55.8
摂餌量(g/日)					
1~13週	♂	19.5 ± 2.6	18.9 ± 2.0	19.3 ± 1.6	19.8 ± 2.1
	♀	13.5 ± 1.7	14.4 ± 1.8	14.3 ± 1.0	15.9 ± 1.6**
14~26週	♂	14.1 ± 2.9	14.2 ± 2.0	15.5 ± 1.7	17.6 ± 2.8
	♀	11.5 ± 1.6	12.0 ± 1.8	12.5 ± 1.3	14.5 ± 3.6**
血液学的検査	—	—	—	—	—
血液生化学的検査					
Ca (mg/dL)	♂	10.3 ± 0.6	10.3 ± 0.3	10.5 ± 0.5	10.7 ± 0.6
	♀	10.3 ± 0.4	10.7 ± 0.5	10.8 ± 0.5*	10.9 ± 0.4*
無機リン (mg/dL)	♂	6.6 ± 0.5	7.2 ± 0.6	7.6 ± 0.8**	7.5 ± 0.7*
	♀	6.2 ± 0.6	6.4 ± 1.2	5.9 ± 0.9	6.1 ± 0.9
リン脂質 (mg/dL)	♂	145 ± 62	148 ± 38	139 ± 23	140 ± 31
	♀	158 ± 33	162 ± 33	189 ± 40	204 ± 56*
総ビリルビン (mg/dL)	♂	0.30 ± 0.12	0.27 ± 0.06	0.31 ± 0.08	0.27 ± 0.05
	♀	0.26 ± 0.02	0.27 ± 0.03	0.27 ± 0.04	0.33 ± 0.12*
尿検査					
Ca (mg/21hrs)	♂	2.27 ± 1.44	3.88 ± 1.73	4.07 ± 1.38*	5.65 ± 0.75**
	♀	6.16 ± 2.88	5.77 ± 2.52	8.02 ± 2.57	8.15 ± 2.79
眼科学的検査	—	—	—	—	—
剖検	—	—	—	—	—
臓器重量					
甲状腺					
実重量 (mg)	♂	30 ± 5	30 ± 5	26 ± 5	30 ± 6
	♀	22 ± 3	23 ± 6 ²⁾	22 ± 6	24 ± 5 ²⁾
体重比 (% × 10 ³)	♂	4 ± 1	4 ± 1	4 ± 1	4 ± 1
	♀	7 ± 1	6 ± 1 ²⁾	6 ± 2	6 ± 2 ²⁾
病理組織学的検査	—	未実施	未実施	—	—
無毒性量	2000 mg/kg/日				

— : 特記すべき所見なし 値はすべて平均値±標準偏差

1) : 6日目投与過誤(食道周囲異物肉芽腫、消化管に異常なし) 2) : 11例(1例は測定ミス)

*: p < 0.05, **: p < 0.01 (Scheffé あるいは Dunnett 型の多重比較検定)

試験実施施設における血液生化学的検査の背景データ (53~55例の平均値±標準偏差)

Ca (mg/dL) ♂ : 10.3 ± 0.5 (9.2~11.4) ♀ : 10.5 ± 0.6 (9.4~11.6)

無機リン (mg/dL) ♂ : 6.6 ± 0.9 (4.9~8.3)

リン脂質 (mg/dL) ♀ : 176 ± 35 (106~246)

総ビリルビン (mg/dL) ♀ : 0.33 ± 0.08 (0.16~0.50)

試験実施施設における甲状腺重量の背景データ 4試験の平均値±標準偏差

実重量 (mg) ♂ : 24 ± 4~30 ± 5 ♀ : 18 ± 2~24 ± 3

体重比 (% × 10³) ♂ : 4 ± 1~5 ± 1 ♀ : 6 ± 1~7 ± 1

(5) イヌ 6 カ月間投与試験

1) 試験方法

雌雄ビーグル犬にポリカルボフィルカルシウムの 500, 1000 及び 2000 mg/kg/日を 1 日 1 回 6 カ月間反復経口投与した。

2) 投与量設定の根拠

イヌの 1 カ月間投与試験で投与可能な最大量である 2000 mg/kg/日でも毒性変化が認められなかったため、これを高用量とし、以下、公比 2 で中及び低用量を 1000, 500 mg/kg/日に設定した。

3) 試験成績

試験成績を表二-8 に示す。

すべての投与群において、いずれの検査項目にも特記すべき変化は認められなかった。

したがって、本試験における無毒性量は 2000 mg/kg/日と判断された。

表二-8 ポリカルボフィルカルシウムのイヌ 6 カ月間投与試験成績

動物種、月齢、性、体重	ビーグル犬、6 カ月齢 ♂ 9.3 ~ 12.9 kg ♀ 9.0 ~ 9.7 kg						
投与経路（投与方法）	経口（ゼラチンカプセルに充填し、1 日 1 回、6 カ月間強制投与）						
投与量 (mg/kg/日)	対照 (空カプセル)	500	1000	2000			
動物数	♂ 3 ♀ 3	♂ 3 ♀ 3	♂ 3 ♀ 3	♂ 3 ♀ 3			
死亡数	0 0	0 0	0 0	0 0			
一般状態 便の性状							
下痢	0/3 2/3	2/3 1/3	3/3 1/3	1/3 2/3			
粘液性の下痢	2/3 0/3	0/3 2/3	0/3 1/3	0/3 1/3			
軟便	3/3 3/3	3/3 3/3	3/3 3/3	3/3 3/3			
糞便量の減少	0/3 0/3	1/3 1/3	1/3 1/3	2/3 0/3			
便の色調変化	2/3 0/3	0/3 0/3	2/3 2/3	3/3 3/3			
体重 (kg) 26 週時	♂ 12.9 ± 0.25 ♀ 9.9 ± 0.44	13.1 ± 0.95 10.0 ± 0.38	13.1 ± 1.10 10.3 ± 0.87	12.5 ± 0.70 10.3 ± 0.91			
摂餌量 (g/日) 26 週時	♂ 308 ± 122.1 ♀ 197 ± 73.5	347 ± 79.7 345 ± 148.8	279 ± 9.6 228 ± 31.3	315 ± 85.4 200 ± 29.2			
摂水量 (g/日) 26 週時	♂ 907 ± 72.6 ♀ 833 ± 437.2	1237 ± 349.1 1396 ± 353.6	1025 ± 258.0 847 ± 316.8	1387 ± 181.3 878 ± 274.0			
眼科学的検査	—	—	—	—			
心電図	—	—	—	—			
血液学的検査	—	—	—	—			
血液生化学的検査	—	—	—	—			
尿検査 K (mg/23-24hrs)							
投与前	♂ 369.9 ± 50.8 ♀ 277.6 ± 144.8	328.9 ± 181.2 442.5 ± 121.6	577.5 ± 58.8 362.8 ± 141.3	390.8 ± 267.5 484.8 ± 337.8			
6 カ月時	♂ 1064.6 ± 527.4 ♀ 625.4 ± 357.9	555.0 ± 198.1 691.5 ± 548.3	489.9 ± 159.3 383.5 ± 324.6	346.6 ± 161.8 327.2 ± 284.7			
Ca (mg/23-24hrs)							
投与前	♂ 4.7 ± 2.2 ♀ 3.8 ± 1.4	5.2 ± 1.6 4.1 ± 1.5	7.5 ± 3.1 4.8 ± 2.0	3.8 ± 1.7 6.3 ± 4.9			
6 カ月時	♂ 3.9 ± 1.8 ♀ 5.6 ± 1.0	4.4 ± 2.3 4.9 ± 3.5	5.2 ± 2.5 6.0 ± 3.5	5.7 ± 1.9 5.6 ± 4.4			
剖検	—	—	—	—			
臓器重量	—	—	—	—			
病理組織学的検査	—	—	—	—			
無毒性量	2000 mg/kg/日						

— : 特記すべき所見なし

値はすべて平均値±標準偏差

3. 生殖に及ぼす影響

(1) 妊娠前及び妊娠初期投与試験 (Segment I)

1) 試験方法

ポリカルボフィルカルシウムの 500, 1000 及び 2000 mg/kg/日を, SD 系ラットの雄に交配前 9 週より交尾成立まで, 雌は交配前 2 週より交配期間を含めて妊娠 7 日まで, 1 日 1 回強制経口投与し, 妊娠 20 日に帝王切開して生殖能及び胎児の発育に及ぼす影響を検討した.

2) 投与量設定の根拠

ラットの 1 カ月間投与試験で投与可能な最大量である 2000 mg/kg/日でも毒性変化が認められなかつたため, これを高用量とし, 以下, 公比 2 で中及び低用量を 1000, 500 mg/kg/日に設定した.

3) 試験成績

試験成績を表二-9 に示す.

親動物の観察で, 本剤投与による死亡及び一般状態への影響はなく, 体重, 摂餌量, 剖検においても本剤に起因する異常はみられなかった. また, 雄雌の交尾率, 授(受)胎率並びに帝王切開時の親動物の観察においても本剤の影響はみられなかった. 胎児の観察で, 対照群を含めた各群で外形, 内臓及び骨格異常が散見されたが, いずれも発生頻度は低く, 本系統のラットで通常認められる範囲のものであった. 胎児に対する致死作用, 発育抑制作用も認められなかった.

以上の結果より, 本試験における親動物の一般毒性及び生殖能, 胎児に対する無毒性量は, ともに 2000 mg/kg/日と判断された.

表二-9 ポリカルボフィルカルシウムの妊娠前及び妊娠初期投与試験成績

動物種、系統、性、週齢		ラット、Crj:CD (SD) 系、♂:6週齢、♀:9週齢			
投与経路(投与方法)		経口(オリーブ油に懸濁し、1日1回、強制投与、投与容量 10mL/kg)			
投与期間		♂:交配前9週間～交尾成立 ♀:交配前2週間～妊娠7日まで			
投与量 (mg/kg/日)		対照(オリーブ油)	500	1000	2000
動物数	♂	22	22	22	22
	♀	22	22	22	22
死亡数		1 ^{a)}	0	1 ^{b)}	0
一般状態		—	—	—	—
体重 a)		—	—	—	—
摂餌量 a)		—	—	—	—
交尾率(%) b)		85.7	95.5	90.5	95.5
授胎率(%) b)		88.9	100.0	78.9	81.0
剖検		—	—	—	—
死亡数		0	0	0	0
一般状態		—	—	—	—
体重 a)		—	—	—	—
摂餌量 a)		—	—	—	—
交尾率(%) b)		86.4	95.5	90.9	95.5
受胎率(%) b)		89.5	100.0	80.0	81.0
黄体数 a)		17.7±2.8	17.0±2.1	18.9±4.4	17.6±2.8
着床数 a)		15.6±2.6	16.3±2.4	13.9±5.2	16.6±1.2
剖検		—	—	—	—
着床前死亡率(%) c)		10.9	4.2	24.3	4.1
着床後死亡率(%) c)		4.0	5.9	12.8	7.0
生存胎児数(平均) a)		15.0±2.6	15.3±2.5	12.8±5.2	15.5±1.4
死亡胎児数(総数) a)		11	20	19	20
性比(♂/♀) b)		124/131	145/177	99/105	122/141
生存胎児 体重(g)	♂ a)	3.18±0.28	3.22±0.29	3.03±0.30	3.15±0.35
	♀ a)	3.04±0.30	3.07±0.27	2.96±0.25	3.02±0.26
外形異常 型	頻度(%) c)	0.3	0.3	0.4	0
		外脳・眼瞼開存の合併:1例	無頸舌の欠損:1例	前肢の重複肢:1例	—
内臓異常 型	頻度(%) c)	0.8	0.7	1.3	0.7
		無眼球・水頭の合併:1例	無眼球・完全内臓逆位の合併:1例	小眼球:1例	無眼球・水頭の合併:1例
骨格異常 型	頻度(%) c)	0.8	0	1.6	0
		左第4頸椎弓の形成不全:1例	—	第12胸椎体及び第2腰椎体の形成不全:1例、左第2腰椎弓の欠損、左第12肋骨の短小の合併:1例	—
骨格変異	頻度(%) c)	4.3	5.9	5.3	6.9
無毒性量	親動物	2000 mg/kg/日(一般毒性、生殖能共に)			
	胎児	2000 mg/kg/日			

— : 特記すべき所見なし %, 総数以外の数値はすべて平均値±標準偏差

1) : 63日目事故死(ケージからの落下、脳に出血、消化管に異常なし)

2) : 49日目投与過誤(気管及び肺に泡沫状の液体充満、消化管に異常なし)

a) : 等分散の検定後、一元配置分散分析あるいは Kruskal-Wallis の H 検定を経て、Scheffé 型の多重比較検定

b) : χ^2 検定

c) : Kruskal-Wallis の H 検定後、Scheffé 型の多重比較検定

試験実施施設における背景データ(15試験) 平均値±標準偏差(範囲)

雄の授胎率 94.5±8.5 (71.4~100) 雌の受胎率 94.8±8.7 (71.4~100)

(2) 胎児の器官形成期投与試験 (Segment II)

① ラットにおける試験

1) 試験方法

SD系妊娠ラットにポリカルボフィルカルシウムの 500, 1000 及び 2000 mg/kg/日を妊娠 7 日～妊娠 17 日まで 1 日 1 回強制経口投与し、母動物及び胎児(F_1)並びに出生児(F_1)の生育、発達、生殖能及び次世代児(F_2)に及ぼす影響を検討した。

2) 投与量設定の根拠

ラットの 1 カ月間投与試験で投与可能な最大量である 2000 mg/kg/日でも毒性変化は認められなかつたため、これを高用量とし、以下、公比 2 で中及び低用量を 1000, 500 mg/kg/日に設定した。

3) 試験成績

試験成績を表二-10 に示す。

母動物において、一般状態、体重・摂餌量推移、妊娠の維持、分娩及び哺育、剖検所見に異常はみられず、本剤の影響は認められなかった。

胎児(F_1)については、2000 mg/kg/日群で死亡胎児数の高値が認められたが、着床後死亡率は対照群との間に有意差はなく、生存胎児数、自然分娩群における出生率にも影響は認められなかった。また、胎児の死亡は 1 母動物に偏っており、棄却検定 (Smirnov-Grubbs 試験) でこの母動物は棄却されたため、この動物を除外して対照群との検定を実施した結果、有意差はなかった。更に、この死亡胎児数は試験実施施設におけるこの系統の背景データの範囲内であることから、2000 mg/kg/日群での死亡胎児数の高値と投薬との関連性は少ないと考えられた。対照群を含めた各群で胎児の外形あるいは骨格異常が散見されたが、いずれも発生頻度は低く、本系統のラットで通常認められる範囲のものであった。したがって、ポリカルボフィルカルシウムは胎児に対して致死・発育抑制、催奇形性等の作用を示さないと考えられた。

自然分娩による出生児(F_1)の発育、形態分化、行動機能、生殖能及び次世代(F_2)についても本剤の影響は認められなかった。

以上の結果より、本試験における母動物の一般毒性及び生殖能、胎児及び出生児に対する無毒性量は、ともに 2000 mg/kg/日と判断された。

表二-10 ポリカルボフィルカルシウムのラット胎児の器官形成期投与試験成績

動物種, 系統, 性, 週齢		ラット, Crj:CD (SD) 系, ♀:11 週齢			
投与経路(投与方法)		経口(オリーブ油に懸濁し, 1日1回, 強制投与, 投与容量 10mL/kg)			
投与期間		妊娠7~17日			
投与量(mg/kg/日)		対照(オリーブ油)	500	1000	2000
妊娠動物数	妊娠末期剖検	23	23	23	24
	自然分娩	11	12	11	10
母動物	死亡数	0	0	0	0
	一般状態	—	—	—	—
	体重 a)	—	—	—	—
	摂餌量 a)	—	—	—	—
	黄体数 a)	16.0±2.1	16.7±2.2	17.0±2.8	16.8±1.9
	着床数 a)	15.0±2.4	15.3±2.9	15.5±2.0	15.3±2.8
	妊娠末期剖検	—	—	—	—
	妊娠期間(日) c)	21.7±0.6	21.5±0.7	21.6±0.5	21.5±0.5
	分娩異常	—	—	—	—
	出産率(%) b)	100.0	91.7	100.0	100.0
F ₁ 胎児	着床後死亡率(%) c)	2.2	2.4	2.3	6.8
	生存胎児数 a)	14.7±2.5	14.9±2.8	15.1±1.7	14.4±3.2
	死亡胎児数/生存胎児数 b)	7/338	9/343	9/348	21/346*
	性比(♂/♀) b)	171/167	173/170	180/168	162/184
	生存胎児 体重(g)	♂ a)	3.69±0.22	3.65±0.19	3.66±0.16
		♀ a)	3.50±0.25	3.43±0.18	3.47±0.16
	外形異常 頻度(%) c)	0.2	0.3	0.5	0.2
	型	膀胱ヘルニア: 1例	頭部内出血: 1例	頭部内出血: 1例 曲尾: 1例	右眼球赤色化: 1例
	内臓異常 頻度(%) c)	0	0	0	0
	骨格異常 型	—	—	左第3, 4頸椎弓融合: 1例	—
	骨格変異 頻度(%) c)	12.4	18.9	22.2	16.0
F ₁ 出生児	出生率(%) a)	94.9	89.4	91.3	97.4
	生存児数(平均) a)	13.5±4.5	12.4±3.7	12.7±2.6	12.7±3.7
	死産児数(総数) b)	0	1	0	0
	出生時生存 児体重(g)	♂ a)	6.6±0.6	6.6±0.6	6.9±0.8
		♀ a)	6.0±0.4	6.3±0.6	6.6±0.8
	4日生存率(%) c)	90.2	96.4	98.8	98.6
	離乳率(%) c)	100.0	98.9	100.0	100.0
	外形異常 頻度(%) c)	0	0	0	0
	発育・形態分化	—	—	—	—
	行動・機能検査	—	—	—	—
F ₂ 出生児	交尾率(%) b)	100.0	100.0	100.0	100.0
	受胎率(%) b)	100.0	100.0	100.0	90.0
	出産率(%) b)	100.0	90.9	100.0	100.0
	出生率(%) a)	87.6	93.9	94.7	92.2
	生存児数(平均) a)	13.7±2.1	12.9±3.7	14.7±1.9	13.9±1.9
	死産児数(総数) b)	0	2	0	0
	出生時生存 児体重(g)	♂ a)	7.0±0.7	7.2±0.6	6.8±0.8
		♀ a)	6.6±0.6	6.8±0.6	6.7±0.8
	4日生存率(%) c)	100.0	90.4	98.8	95.6
	離乳率(%) c)	97.5	95.0	92.0	100.0
	外形異常 頻度(%) c)	0	0	0	0
無毒性量	母動物	2000 mg/kg/日(一般毒性, 生殖能共に)			
	胎児, 出生児	2000 mg/kg/日			

—: 特記すべき所見なし %, 総数以外の数値はすべて平均値±標準偏差 *: p<0.05 (対照群と比較して有意差あり)

試験実施施設における背景データ (20試験) 死亡胎児数/生存胎児数: 3/113~24/317

a) : 分散の検定後, 一元配置分散分析あるいは Kruskal-Wallis の H 検定を経て, Scheffé 型の多重比較検定

b) : χ^2 検定 c) : Kruskal-Wallis の H 検定後, Scheffé 型の多重比較検定

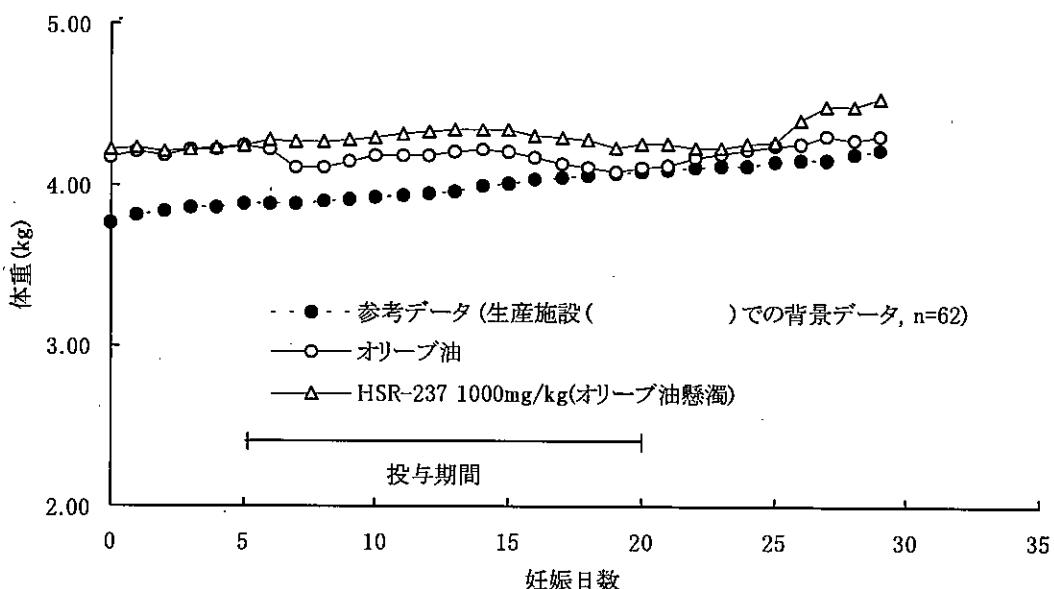
② ウサギにおける試験

1) 予備試験

ウサギ胎児の器官形成投与試験に先立って投与量設定のための予備試験(1,2)を実施した。予備試験(1)では本剤をオリーブ油に懸濁して経口投与した。投与量は、外国データのウサギSegment II試験()でコーン油懸濁の1000 mg/kg/日の投与で死亡が認められたことから1000 mg/kg/日とした。その結果、表ニー11及び図ニー1に示すようにオリーブ油の投与はウサギに対し摂餌量の減少を伴った体重減少を引き起こした。

表ニー11 ウサギの経口投与における胎児の器官形成期投与予備試験(1)成績

方法	24~25週齢の妊娠ウサギの妊娠6~18日目の13日間にわたってオリーブ油で懸濁して2 mL/kgの容量で1日1回カテーテルを用いて強制経口投与した。	
用量 (mg/kg/日)	0	1000
例数	5	9
母体への影響	体重増加抑制 摂餌量の減少	体重増加抑制 摂餌量の減少 死亡 (1/9例)
胎児への影響	異常なし	異常なし



図ニー1 オリーブ油懸濁投与と背景データの体重推移

一般的にウサギでは摂餌量の減少や体重減少が生殖能に悪影響を及ぼすことが知られている^{1, 2)}。本試験成績は媒体であるオリーブ油にこのような作用があることを示しており、この点からウサギのSegment II試験にオリーブ油を媒体とすることは適切ではないと考えた。オリーブ油とは別の植物油であるコーン油³⁾もウサギ(母体)の体重増加抑制及び摂餌量の減少を、また、植物油の成分であるグリセリン脂肪酸エステル⁴⁾や中鎖脂肪酸トリグリセライド⁵⁾もウサギ(母体)の体重及び摂餌量減少あるいは早産と死亡を引き起こすことが知られている。

予備試験(2)では、本剤の水懸濁で投与可能な最大量である2000 mg/kg/日の用量で母体への影響を調べたところ、表ニー12に示すように水懸濁液の2000 mg/kg/日は母体の体重などに影響を与えたなかった。

表二-12 ウサギの経口投与における胎児の器官形成期投与予備試験(2)成績

方法	17週齢の妊娠ウサギの妊娠6~18日目の13日間にわたって投与直前に蒸留水で懸濁して、5mL/kgの容量で1日1回カテーテルを用いて強制経口投与した。
用量(mg/kg/日)	2000
例数	5
母体への影響	異常なし

以上の結果から、下記の本試験では懸濁用の媒体として蒸留水を採用し、最高用量は 2000 mg/kg/日とした。

2) 本試験

1) 方法

New Zealand White 妊娠ウサギにポリカルボフィルカルシウムの 500, 1000 及び 2000 mg/kg/日を妊娠6日~妊娠18日まで1日1回強制経口投与し、母体及び胎児に及ぼす影響を検討した。

2) 投与量設定の根拠

前述した妊娠ウサギを用いた予備試験(表二-12)で、投与可能な最大量である 2000 mg/kg/日においても母動物に異常は認められなかったため、2000 mg/kg/日を高用量とし、以下、公比2で中及び低用量を 1000, 500 mg/kg/日に設定した。

3) 試験成績

試験成績を表二-13に示す。

母動物については、2000 mg/kg/日群で 2/12 例の死亡及び 1/12 例の早産が認められた。これらの動物は、妊娠7又は15日目より摂餌量が著明に減少し、その後の摂餌はほとんどみられず、それぞれ妊娠17, 22日目に死亡及び妊娠28日目に早産した。剖検では、3例とも消化管内にゼリー状物質が認められた。これらの死亡や早産は、大量のポリカルボフィルカルシウムの投与によって摂餌不振となり、衰弱したために生じたものと考えられた。2000 mg/kg/日群の他の動物については、一般状態、摂餌量、体重及び剖検所見に何ら異常は認められなかった。また、500 mg/kg/日群の1例で妊娠14日頃より摂餌量の著明な減少がみられ、妊娠28から29日目に早産した。剖検では特に異常は認めらず、消化管内にゼリー状物質は認められなかったこと、発現頻度が低いこと、また、中間用量の 1000 mg/kg/日群でも早産は認められていないこと及びウサギでは無処置の動物や陰性対照群の動物でも流産や早産が認められることがあることから^{6~9)}、この早産は投薬に起因するものではないと考えられた。

胎児については、すべての投与群で本剤に起因したと考えられる致死、発育抑制は認められなかった。1000 mg/kg/日群で胎児の性比において雌の数が多かったが、2000 mg/kg/日ではこのような傾向は認められず、偶発的なものと考えられた。また、対照群を含めた各群で内臓及び骨格異常が散見されたが、いずれも発生頻度は低く、本系統のウサギで通常認められる範囲のものであった。

以上の結果より、本試験における母動物の一般毒性及び生殖能に対する無毒性量は 1000 mg/kg/日、胎児に対する無毒性量は 2000 mg/kg/日と判断された。

-
- 1) R.L.Clark et al. : Fund. Appl. Toxic., (7) 272-286 (1986)
 - 2) T.Matsuzawa et al. : Toxic., (22) 255-259 (1981)
 - 3) 蒔田徳太郎ほか：医薬品研究 8(4), 615-624 (1977)
 - 4) 塩崎裕通ほか：薬理と治療 11(10), 75-87 (1983)
 - 5) 山田隆ほか：応用薬理 52(1), 27-35 (1996)
 - 6) 平沢和男：実験動物技術 16(2), 103-109 (1981)
 - 7) 酒井志夫：応用薬理 44(4), 465-471 (1992)
 - 8) 中塚敏夫：応用薬理 50(3), 325-332 (1995)
 - 9) 山田 隆：応用薬理 52(1), 27-35 (1996)

表二-13 ポリカルボフィルカルシウムのウサギ胎児の器官形成期投与試験成績

動物種、系統、性、月齢	ウサギ、K61: NZW、♀: 5 ~ 6カ月齢			
投与経路（投与方法）	経口（蒸留水に懸濁し、1日1回、強制投与、投与容量 5 mL/kg）			
投与期間	妊娠 6~18日			
投与量 (mg/kg/日)	対照（蒸留水）	500	1000	2000
妊娠動物数	15	15	12	12
母動物	死亡数	0	0	0
	流産数	0	0	0
	早産数	0	1 ²⁾	0
	一般状態	—	早産例：尿、糞量の減少	—
	体重 ^{a)}	—	早産例：減少	死亡例・早産例：減少
	摂餌量 ^{a)}	—	早産例：妊娠14日目より摂餌低下	死亡例：妊娠7又は15日目より摂餌低下 早産例：妊娠15日目より摂餌低下
	黄体数 ^{a)}	10.1±2.3	8.8±1.5	9.7±1.4
	着床数 ^{a)}	7.1±3.2	6.8±2.2	9.4±1.6
	剖検	—	—	—
胎児	着床後死亡率(%) ^{c)}	5.9	1.8	2.5
	生存胎児数(平均) ^{a)}	6.7±3.1	6.6±2.2	9.1±1.6
	死亡胎児数(総数) ^{b)}	6	2	3
	性比(♂/♀) ^{b)}	61/40	48/45	46/63*
	生存胎児体重(g) ^{a)}	45.3±5.8	46.8±4.5	41.0±3.8
	外因異常	頻度(%) ^{c)}	0	0
		型	—	—
	内因異常	頻度(%) ^{c)}	8.2	3.3
		型	肺の副葉欠損: 3例 肺の副葉形成不全: 1例	肺の副葉欠損: 4例 肺の分葉異常: 1例
	骨格異常	頻度(%) ^{c)}	2.9	4.7
		型	胸椎弓癒合・胸骨癒合: 1例 胸椎及び肋骨数過剰: 1例 胸骨癒合: 2例 尾椎の位置異常: 1例	胸椎及び肋骨数過剰: 1例 胸骨癒合: 2例 尾椎の位置異常: 2例 尾椎の位置異常: 1例
	骨格変異	頻度(%) ^{c)}	69.0	71.9
無毒性量	母動物	1000 mg/kg/日 (一般毒性、生殖能共に)		
	胎児	2000 mg/kg/日		

— : 特記すべき所見なし %, 総数以外の数値はすべて平均値±標準偏差

*: p<0.05 (対照群と比較して有意差あり, χ^2 検定)

1) : 妊娠17日目(投与12日目)及び妊娠22日目(投与終了後4日目)

2) : 妊娠28~29日目(投与終了後10~11日目) 3) : 妊娠28日目(投与終了後10日目)

a) : 等分散の検定後、一元配置分散分析あるいは Kruskal-Wallis の H 検定を経て、Scheffé 型の多重比較検定

b) : χ^2 検定

c) : Kruskal-Wallis の H 検定後、Scheffé 型の多重比較検定

(3) 周産期及び授乳期投与試験 (Segment III)

1) 試験方法

SD 系妊娠ラットにポリカルボフィルカルシウムの 500, 1000 及び 2000 mg/kg/日を妊娠 17 日～分娩後 21 日まで 1 日 1 回強制経口投与し、母体及び出生児の生後発育並びに出生児(F_1)の生殖能に及ぼす影響を検討した。

2) 投与量設定の根拠

投与可能な最大量である 2000 mg/kg/日を高用量とし、以下、公比 2 で中及び低用量を 1000, 500 mg/kg/日に設定した。

3) 試験成績

試験成績を表二-14 に示す。

母動物において、一般状態、体重・摂餌量推移、分娩及び哺育、剖検所見等すべての検査項目で、本剤投与による影響はみられなかった。

また、出生児(F_1)において、生存状況、発育・分化、行動機能、生殖能及び次世代(F_2)に対する影響は認められなかった。 F_1 , F_2 出生児とともに外形異常が散見されたが、異常の型及び頻度とも本系統のラットで一般的に認められるものであった。

以上の結果から、本試験における母動物の一般毒性及び生殖能、出生児に対する無毒性量は、ともに 2000 mg/kg/日と判断された。

表二-14 ポリカルボフィルカルシウムの周産期及び授乳期投与試験成績

動物種、系統、性、週齢		ラット, Crj : CD (SD) 系, ♀ : 11 週齢			
投与経路(投与方法)		経口(オリーブ油に懸濁し, 1日1回, 強制投与, 投与容量 10 mL/kg)			
投与期間		妊娠 17 ~ 分娩後 21 日			
投与量 (mg/kg/日)		対照(オリーブ油)	500	1000	2000
妊娠動物数		22	25	24	24
母動物	死亡数	0	0	0	0
	一般状態	—	—	—	—
	体重 a)	—	—	—	—
	摂餌量 a)	—	—	—	—
	妊娠期間(日) c)	21.7±0.5	21.8±0.4	21.9±0.3	21.9±0.3
	分娩異常	—	—	—	—
	着床数 a)	17.4±1.7	17.5±1.8	17.4±1.9	17.8±1.6
	剖検	—	—	—	—
出産率(%) b)		100.0	100.0	100.0	100.0
F ₁ 出生児	出生率(%) a)	90.0	93.4	93.5	92.1
	生存児数(平均) a)	15.6±1.6	16.3±1.6	16.3±1.8	16.4±1.8
	死産児数(総数) b)	2	0	1	5
	性比(♂/♀) b)	167/177	195/213	185/205	201/192
	出生時生存児体重(g) ♂ a)	5.9±0.7	6.1±0.6	6.1±0.7	6.3±0.6
	♀ a)	5.6±0.6	5.9±0.5	5.9±0.7	5.9±0.6
	4日生存率(%) c)	88.2	96.3	97.5	98.2*
	離乳率(%) c)	100.0	100.0	99.5	99.5
	頻度(%) c)	0	0.3	0	0
	外形異常型	—	短肢・全身浮腫の合併: 1例	—	—
	発育・形態分化	—	—	—	—
	行動・機能検査	—	—	—	—
	交尾率(%) b)	♂: 63.6 ♀: 66.7	♂: 80.0 ♀: 80.0	♂: 87.5 ♀: 87.5	♂: 87.5 ♀: 87.5
F ₂ 出生児	授胎率(%) b)	92.9	90.0	90.5	95.2
	受胎率(%) b)	92.9	90.0	90.5	95.2
	出産率(%) b)	100.0	100.0	94.7	100.0
	出生率(%) a)	96.1	97.0	93.0	91.0
	生存児数(平均) a)	13.3±2.8	13.7±3.7	14.1±3.8	13.4±3.4
	死産児数(総数) b)	1	1	1	3
	性比(♂/♀) b)	75/98	108/139	129/125	144/125*
	出生時生存児体重(g) ♂ a)	7.5±0.8	7.3±0.6	7.4±0.9	7.1±0.8
無毒性量	♀ a)	6.9±0.7	6.9±0.5	7.1±1.2	6.9±0.9
	4日生存率(%) c)	97.9	96.6	98.0	96.4
	離乳率(%) c)	100.0	100.0	99.3	100.0
	頻度(%) c)	0	1.2	0	1.2
	外形異常型	—	全身浮腫: 1例 臍帯ヘルニア: 1例 右眼球の異常: 1例	—	全身浮腫: 4例
母動物		2000 mg/kg/日(一般毒性, 生殖能共に)			
出生児		2000 mg/kg/日			

— : 特記すべき所見なし %, 総数以外の数値はすべて平均値±標準偏差

*: p < 0.05(対照群と比較して有意差あり)

a) : 等分散の検定後, 一元配置分散分析あるいは Kruskal-Wallis の H 検定を経て, Scheffé 型の多重比較検定

b) : χ^2 検定

c) : Kruskal-Wallis の H 検定後, Scheffé 型の多重比較検定

4. 依存性

昭和 50 年 3 月 14 日付薬麻第 113 号通知に基づき、以下の理由により依存性試験を実施しなかった。

一般薬理試験において中枢神経系に対する作用は認められず、一般毒性試験においても依存性を示唆する変化はなかった。また、ポリカルボフィルは消化管から吸収されないため中枢神経系への作用はないと考えられた。

5. 抗原性

(1) モルモットにおける抗原性試験

ポリカルボフィルカルシウムを Hartley 系雄モルモットに経口又は皮下投与し、能動全身性アナフィラキシー(ASA)反応及び受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応を実施した。感作抗原量は、経口投与では本剤の推定臨床用量(3 g/人/日)の約 20 倍の 1000 mg/kg/日を設定した。また、皮下投与では推定臨床用量の約 2 倍用量である 100 mg/kg/日を設定した。誘発は、本剤が水に不溶で水分を吸収してゲル化することから、静脈内投与は出来ないと判断し、臨床投与経路である経口投与で実施した。用量は感作量と同用量の 1000 mg/kg/日とした。

試験成績を表二-15 に示す。

ASA 反応及び PCA 反応を行った結果、本剤では全身性アナフィラキシー症状及び PCA 抗体価のいずれも認められなかった。

表二-15 ポリカルボフィルカルシウムのモルモット抗原性試験成績

感作抗原(投与量) 投与経路	誘発抗原(投与量)	ASA 反応	PCA 反応
		(陽性動物数/検査動物数)	
ポリカルボフィルカルシウム(1000 mg/kg) ¹⁾ p.o.	ポリカルボフィルカルシウム (1000 mg/kg, p.o.)	0/5	0/5
ポリカルボフィルカルシウム(100 mg/kg) + FCA ²⁾ s.c.	ポリカルボフィルカルシウム (1000 mg/kg, p.o.)	0/5	0/5
FCA ²⁾ s.c.	オリーブ油 (5 ml/kg, p.o.)	0/5	未実施
Ovalbumin(1 mg/kg) + FCA ²⁾ s.c.	Ovalbumin (5 mg/kg, i.v.)	5/5	5/5

FCA : Freund's complete adjuvant

p.o. : 経口投与 s.c. : 皮下投与 i.v. : 静脈内投与

1) : 週 5 回、3 週間(計 15 回)、経口投与により感作

2) : 1 週間間隔で計 4 回、皮下投与により感作

(2) マウスにおける抗原性試験

ポリカルボフィルカルシウムを C3H/He 系雄マウス及び BALB/c 系雄マウスに経口又は腹腔内投与し、ラット受身皮膚アナフィラキシー(PCA)反応を実施した。感作抗原量は、経口投与では推定臨床用量の約 20 倍である 1000 mg/kg/日を設定した。腹腔内投与では IgE 型抗体産生に適していると考えられる 10 µg/頭¹⁾ を用いてラット PCA 反応を検討した。誘発は、本剤が水に不溶で水分を吸収してゲル化することから、静脈内投与は出来ないと判断し、臨床投与経路である経口投与で実施した。用量は感作量と同用量の 1000 mg/kg/日とした。

試験成績を表二-16 に示す。

ポリカルボフィルカルシウムで感作したマウスから得られた血清を用いてラット 24 時間 PCA 反応を行った結果、本剤に対する PCA 抗体価は認められなかった。

表二-16 ポリカルボフィルカルシウムのマウス抗原性試験成績

感作抗原（投与量） 投与経路	系統	誘発抗原（投与量）	PCA 反応 (陽性動物数／検査動物数)
ポリカルボフィルカルシウム (1000 mg/kg) ¹⁾ p.o.	C3H/He	ポリカルボフィルカルシウム (1000 mg/kg, p.o.)	0/5
	BALB/c		0/5
ポリカルボフィルカルシウム (10 µg/頭) + Alum ²⁾ i.p.	C3H/He	ポリカルボフィルカルシウム (1000 mg/kg, p.o.)	0/5
	BALB/c		0/5
Ovalbumin (10 µg/頭) + Alum ²⁾ i.p.	C3H/He	Ovalbumin (10 mg/kg, i.v.)	5/5
	BALB/c		5/5

Alum : 水酸化アルミニウムゲル

p.o. : 経口投与

i.p. : 腹腔内投与

i.v. : 静脈内投与

1) : 週 5 回、3 週間（計 15 回）、経口投与により感作

2) : 1 週間間隔で計 4 回、腹腔内投与により感作

1) 萩田忠厚：医学のあゆみ 100 (11), 812-814 (1977)

6. 変異原性

(1) 復帰突然変異試験

ネズミチフス菌の TA100, TA1535, TA98 及び TA1537 株, 大腸菌の WP2uvrA 株を使用し, プレインキューベーション法で実施した。試験は同条件で2回実施し, いずれの場合も用量は 313, 625, 1250, 2500 及び 5000 µg/プレートとした。表二-17(1)に示した結果は濃度設定試験として実施したものであるが, 5000 µg/プレートでも生育阻害作用を示さず, ポリカルボフィルカルシウムは代謝活性化の有無にかかわらず, すべての菌株においてプレート当たりの復帰変異コロニー数の増加を示さなかった。引き続き実施した復帰突然変異試験(表二-17(2),)でも同様の結果を示し, 再現性が確認された。

以上の結果から, ポリカルボフィルカルシウムには復帰突然変異誘発性がないと判断された。

表二-17(1) ポリカルボフィルカルシウムの細菌を用いる復帰突然変異試験(I)成績

試験方法			プレインキューベーション法					
代謝活性化	試験物質		用量 (µg/プレート)	復帰変異コロニー数 ^{a)} /プレート				
				Salmonella typhimurium				E. coli
				TA 100	TA 1535	TA 98	TA 1537	WP2uvrA
無	溶媒対照 DMSO	0	0	105	12	13	13	15
		313	313	113	10	18	11	16
		625	625	111	8	12	12	15
		1250	1250	119	9	19	10	15
		2500	2500	113	12	15	11	14
		5000	5000	114	8	23	9	16
	陽性対照 ^{c)}	AF2	0.01	441	N.T.	N.T.	N.T.	91
			0.1	N.T.	N.T.	310	N.T.	N.T.
		SA	0.5	N.T.	541	N.T.	N.T.	N.T.
		9AA	80	N.T.	N.T.	N.T.	2117	N.T.
有	溶媒対照 DMSO	0	0	92	8	34	17	15
		313	313	109	8	38	16	20
		625	625	112	10	37	12	17
		1250	1250	108	11	38	15	18
		2500	2500	108	12	33	16	22
		5000	5000	108	12	39	12	24
	陽性対照 ^{c)} 2AA		0.5	N.T.	N.T.	317	N.T.	N.T.
			1	624	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
		2	N.T.	207	N.T.	145	N.T.	
		20	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	1172

N. T. : 未実施

DMSO : Dimethylsulfoxide

a) : 平均値 (n=3)

b) : 投与液 (10倍濃度) は全ての濃度で懸濁状態であった。

c) : AF2:2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide, SA:sodium azide

9AA:9-aminoacridine hydrochloride, 2AA:2-aminoanthracene

表二-17(2) ポリカルボフィルカルシウムの細菌を用いる復帰突然変異試験(II)成績

試験方法		プレインキュベーション法						
代謝活性化	試験物質	用量 (μg/プレート)	復帰変異コロニー数 ^{a)} /プレート					E. coli WP2uvrA
			Salmonella typhimurium					
			TA 100	TA 1535	TA 98	TA 1537		
無	溶媒対照 DMSO	0	123	12	15	14	19	
		313	116	12	17	9	15	
		625	107	13	17	9	15	
		1250	110	11	13	12	16	
		2500	122	8	22	12	22	
	陽性対照 ^{c)}	5000	127	13	20	13	21	
		AF 2	0.01	524	N.T.	N.T.	N.T.	101
		0.1	N.T.	N.T.	272	N.T.	N.T.	
		SA	0.5	N.T.	445	N.T.	N.T.	N.T.
	有	9AA	80	N.T.	N.T.	N.T.	2242	N.T.
		溶媒対照 DMSO	0	114	7	34	15	21
		ポリカルボフィルカルシウム ^{b)}	313	115	11	33	14	16
			625	121	8	30	12	16
			1250	112	8	30	12	19
			2500	123	9	35	18	18
			5000	115	7	33	19	16
		陽性対照 ^{c)} 2AA	0.5	N.T.	N.T.	280	N.T.	N.T.
			1	577	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
			2	N.T.	191	N.T.	144	N.T.
			20	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.	890

N. T. : 未実施

DMSO : Dimethylsulfoxide

a) : 平均値 (n=3)

b) : 投与液 (10倍濃度) は全ての濃度で懸濁状態であった。

c) : AF2:2-(2-furyl)-3-(5-nitro-2-furyl)acrylamide, SA:sodium azide

9AA:9-aminoacridine hydrochloride, 2AA:2-aminoanthracene

(2) 染色体異常試験

チャイニーズ・ハムスター肺細胞(CHL細胞)を用いて、直接法(24, 48時間)並びに代謝活性化法(+S9mix, -S9mix)により実施した。用量は、細胞増殖抑制試験で最高濃度の 5000 µg/ml で増殖抑制が認められなかったことから、直接法、代謝活性化法ともに 1250, 2500 及び 5000 µg/ml の濃度で実施した。なお、本試験の直接法 24 時間処置群については、標本作製時に本剤が析出したため回収できた細胞が少なく、構造異常評価に必要な細胞数(200 個)は確保できたが、倍数性異常評価に必要な細胞数(800 個)を確保できなかったので、細胞回収に留意して同条件処置群の追試験を実施した。したがって、構造異常の評価は本試験及び追試験の結果で、倍数性異常の評価は追試験の結果で行った。

試験成績を表二-18 に示す。

ポリカルボフィルカルシウムは、代謝活性化の有無にかかわらず、すべての濃度で染色体異常を有する細胞の出現頻度を増加させず、染色体異常誘発性はないと判定された。

表二-18 ポリカルボフィルカルシウムの哺乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験成績

使用細胞		チャイニーズ・ハムスター肺細胞(CHL細胞)								
直 接 法	陽性対照	Mitomycin C								
	試験群構成	陰性対照		陽性対照		ポリカルボフィルカルシウム ^{a)}				
	濃度 (µg/ml)	1%CMC-Na		0.05		1250		2500		5000
	処置時間 (h)	24	48	24	48	24	48	24	48	24
	本試験 構造異常細胞の 出現頻度 (%)	2.0	1.5	46.0	61.5	2.5	1.0	2.0	1.0	0
	本試験 倍数性異常細胞 の出現頻度 (%)	N.E.	0.9	N.E.	0.3	N.E.	0	N.E.	0.1	N.E.
	追試験 構造異常細胞の 出現頻度 (%)	0	N.T.	46.0	N.T.	0.5	N.T.	1.5	N.T.	0.5
	追試験 倍数性異常細胞 の出現頻度 (%)	0.5	N.T.	0.1	N.T.	0	N.T.	0.3	N.T.	0.4
	陽性対照	Cyclophosphamide								
	試験群構成	陰性対照		陽性対照		ポリカルボフィルカルシウム ^{a)}				
代 謝 活 性 化 法	濃度 (µg/ml)	1%CMC-Na		10		1250		2500		5000
	代謝活性化の有無	無	有	無	有	無	有	無	有	無
	試 験 成 績 構造異常細胞の 出現頻度 (%)	1.5	0.5	0.5	41.5	0.5	0.5	1.0	0	0
	試 験 成 績 倍数性異常細胞 の出現頻度 (%)	0.1	0	0.4	0.3	0.1	0.1	0.8	0.1	0.4

N.E. : 未評価 N.T. : 未実施

a) : 投与液(10 倍濃度)は全ての濃度で懸濁状態であった。

(3) マウスにおける小核試験

BDF₁系雄マウスにポリカルボフィルカルシウムを単回経口投与し、投与 24, 48 及び 72 時間後に骨髄細胞を採取して小核誘発能を検索した。用量は、予備試験（ ）において投与可能な最大量である 2000 mg/kgにおいても症状及び体重に異常は認められなかったことから、2000 mg/kg を高用量とし、以下、公比 2 で中及び低用量を 1000, 500 mg/kg に設定した。

試験成績を表二-19 に示す。

全投与群で、いずれの標本作製時期においても小核誘発作用は認められなかった。

表二-19 ポリカルボフィルカルシウムのげつ歯類を用いる小核試験成績

動物種、系統、週齢、性、体重	マウス、BDF ₁ 系、9 週齢、♂ 23 ~ 29 g						
投与経路（投与方法）	経口（オリーブ油に懸濁し、強制投与）						
投与回数、標本染色法	1 回、Brecher 法						
陽性対照	Cyclophosphamide (腹腔内投与)						
標本作製時期	投与後 24, 48 及び 72 時間						
試験群構成	陰性対照	陽性対照	ポリカルボフィルカルシウム				
投与量 (mg/kg)	オリーブ油	50	500	1000	2000		
使用動物数 (匹)	15 ¹⁾	5	15 ¹⁾	15 ¹⁾	15 ¹⁾		
試験成績	小核を有する多染性赤血球出現頻度(%)	24hr	0.16±0.13	2.40±0.55*	0.08±0.13	0.10±0.10	0.16±0.11
		48hr	0.16±0.06	N.T.	0.18±0.08	0.14±0.09	0.18±0.08
		72hr	0.18±0.08	N.T.	0.12±0.08	0.16±0.06	0.10±0.14
	全赤血球に対する多染性赤血球出現頻度 (%)	24hr	49.04±11.22	39.00±6.83	53.92±8.54	58.32±9.57	55.88±6.76
		48hr	47.00±7.15	N.T.	53.44±8.29	46.92±8.31	50.60±4.82
		72hr	54.64±6.56	N.T.	66.00±9.35	55.60±8.55	66.28±6.60

N.T. : 未実施

値はすべて平均値±標準偏差

1) : 24 時間ごとに 5 匹を屠殺

* : p < 0.05 (Kastenbaum and Bowman の検定)

7. がん原性試験

本剤のがん原性試験を実施しなかった理由を「医薬品におけるがん原性試験の必要性に関するガイドラインについて」薬審 315 号、平成 9 年 4 月 14 日付に基づいて以下に記載する。

- 1) 変異原性試験結果は陰性であったことから、変異原性はないものと考えられること。

変異原性試験は化学物質のがん原性を予知するための試験として位置づけられている。本剤では、細菌を用いた復帰突然変異試験、哺乳動物の細胞を用いた染色体異常試験並びにマウス小核試験を実施した。最高濃度として復帰突然変異試験では 5000 µg/プレート、染色体異常試験では 5000 µg/mL を作用させた結果、いずれにおいても陰性であった。また、500、1000 及び 2000 mg/kg を経口投与したマウスの骨髄細胞にも小核の誘発は認められていない。

- 2) ラット及びイヌの 6 カ月間投与試験において、前腫瘍性変化はもとより他の組織障害も認められていないこと。

発癌過程においては通常、前癌病変の病理組織学的ステージが存在するとされている。本剤では、6 カ月の慢性毒性試験を、2000 mg/kg/日を高用量としてラット、イヌを用いて実施しているが、これら高用量投与群の病理組織検査において、消化管をはじめすべての臓器に前癌病変すなわち細胞・組織の過形成は認められていない。本剤は消化管内で脱離したカルシウムが吸収されることから、ラットにおける高カルシウム血症による副腎臓質の過形成及び褐色細胞腫が懸念されるが¹⁾、本剤の慢性毒性試験では高カルシウム血症はもとより、副腎には異常な病理組織像は認められていない。

- 3) 本剤は架橋したポリアクリル酸（ポリカルボフィル）のカルシウム塩という構造を持つ高分子化合物であり、消化管から吸収されず、糞便とともに速やかに排泄されるため、臓器組織及び細胞内に分布・蓄積しないこと。

概要への項に示したとおり、本剤はラットに経口投与したとき消化管から吸収されずに消化管内を移行し、ポリカルボフィルとして糞中に排泄される。従って、臓器組織及び細胞内に分布・蓄積されることはないと考えられるので、遺伝毒性についての懸念は少ないと考えられる。

- 4) 本剤に混在する可能性のあるアクリル酸については、変異原性試験^{2,3)}及び発がん性試験(8~78 mg/kg/日)⁴⁾結果が共に陰性であることが報告されていること。

- 5) 本剤は 1967 年以降 OTC 薬として米国で臨床使用されており、FDA の OTC モノグラフでカテゴリー I (本邦の再評価判定区分のカテゴリー 1 に相当)に位置づけられていること。

以上のとおり、本剤に発がん性が懸念されるような基礎試験結果はなく、また、既に米国において 20 年以上の臨床使用経験があることから、がん原性試験を実施する必要はないものと判断した。

1) 前川昭彦ほか編；毒性病理学 毒性試験講座 5 372 (1991)

2) K.L.Mccarthy et al. : Fd Chem.Toxic., (30) 505-515 (1992)

3) H.J.Wiegand et al. : Arch Toxic., (63) 250-251 (1989)

4) J.Hellwig et al. : Fd Chem.Toxic., (31) 1-18 (1993)

8. 不純物の毒性試験

ポリカルボフィルカルシウムの不純物には、アクリル酸(類縁物質Ⅰ),
(類縁物質Ⅱ),
(類縁物質Ⅲ), その他の
混在物が予想されたが(), 平成7年9月25日付葉審第877号通知に基づき, 以下の理由により
不純物の試験を実施しなかった。

- 1) アクリル酸に関しては、毒性試験及び臨床試験で用いた原薬に存在しており(), 主な毒性
試験で使用したロット中に含まれるアクリル酸の含量は %であった。これらの試験での
ポリカルボフィルカルシウムの無毒性量は 1000 あるいは 2000 mg/kg/日であったことから、アクリル
酸としての無毒性量は mg/kg/日となる(表ニ-20)。一方、本剤の推定臨床用量は 60 mg/kg/
日であり、規格に設定されたアクリル酸の上限が %であることから、 %含有の本剤を臨床的
に使用した場合、ヒトでは最大アクリル酸として mg/kg/日が投与されることになる。アクリル
酸量でみるとこの臨床用量と動物における無毒性量との開きは 倍以上である。

なお、アクリル酸の毒性については以下のような報告がある。アクリル酸は経口投与後消化管から
吸収され、肝臓及び腎臓で速やかに代謝され、主にアセチル CoA と二酸化炭素になる^{1~3)}。ラットにおけるアクリル酸の主な毒性は投与局所における刺激性の変化であり、0.08, 0.8, 8 及び 20% の濃度
で単回強制経口投与した時、8%(約 400 mg/kg)以上で投与濃度に依存して胃に炎症性の変化を起こす
が¹⁾、2 mmol/kg(約 144 mg/kg)では影響がないと⁴⁾報告されている。反復投与試験では、飲水中に 0.15
~0.60% の割合に混じて 3 カ月間経口投与(約 83~750 mg/kg/日)した時、高用量で体重増加抑制は認められたが、全ての用量で胃を含めて臓器に組織変化は認められなかったと報告されている⁵⁾。同様に 5000 ppm(約 331 mg/kg/日)までの用量で 12 カ月間経口投与した試験においても組織変化は認められなかつた⁶⁾。これらの結果は、高濃度のアクリル酸は胃に炎症性変化を惹起させるが、低濃度では
高い用量でも胃に炎症性変化や過形成等の変化を惹起しないということをうかがわせるものであった。
また、変異原性は陰性であり^{7, 8)}、ラットでの発がん性試験においてもすべての用量(120~1200 ppm(8
~78 mg/kg/日))でアクリル酸に起因する組織変化はなく、癌も誘発しないと報告されている⁶⁾。

これらの報告結果も加味して考慮すると、アクリル酸の毒性がヒトで発現する可能性は低いものと
考えられた。

- 2) は原薬中に認められなかった
(検出限界 %)。また、その他の混在物も認められなかった。

-
- 1) J.D. Debethizy et al.: Fund. Appl. Toxic., (8) 549-561 (1987)
 - 2) S.M. Winter et al.: Fd Chem. Toxic., (31) 615-621 (1993)
 - 3) K.A. Black et al.: Fund. Appl. Toxic., (21) 97-104 (1993)
 - 4) B.I. Ghanayem et al.: Toxic. Appl. Pharmacol., (80) 336-344 (1985)
 - 5) L.R. Depass et al.: Drug and Chemical Toxic., 6 (1) 1-20 (1983)
 - 6) J. Hellwig et al.: Fd Chem. Toxic., (31) 1-18 (1993)
 - 7) K.L. McCarthy et al.: Fd Chem. Toxic., (30) 505-515 (1992)
 - 8) H.J. Wiegand et al.: Arch Toxic., (63) 250-251 (1989)

表二-20 毒性試験に用いたポリカルボフィルカルシウム中のアクリル酸量

(省 略)

9. 懸濁剤の選択理由

本剤は水等の媒体で懸濁すると高濃度では経時に凝集するため、毒性試験を実施するにあたり種々の媒体を用いて本剤を懸濁し、その懸濁状態と懸濁液のラット用経口ゾンデの通過性を判定基準として投与可能かどうかを検討した。

その結果、蒸留水、生理食塩水、5%アラビアゴム水溶液及びオリーブ油で懸濁した時、5及び40mg/mLの濃度ではすべての媒体で懸濁状態及び経口ゾンデの通過性は1時間後まで良好であった。しかし、200mg/mLの濃度では、オリーブ油のみが1時間後でも懸濁状態及び経口ゾンデの通過性も良好であったが、その他の媒体では懸濁後泥状になり、経口ゾンデを通らなかった。従って、ラットに大量の本剤を投与する為にはオリーブ油を使用することが適当であると判断した。

一方、ウサギでは予備試験()において妊娠ウサギにオリーブ油懸濁で本剤を投与したところ、対照群のオリーブ油のみの投与でも体重及び摂餌量の減少が認められ、オリーブ油を媒体として妊娠ウサギに投与することは毒性評価に適切ではないと判断した。そこで、オリーブ油以外の媒体による懸濁投与の可能性について検討した結果、予めウサギ1羽毎に被験物質を秤量しておき、それぞれの投与直前に蒸留水と混和すれば投与可能であることが確認されたため、本試験ではこの投与方法を選択した。

オリーブ油懸濁と蒸留水懸濁の影響の違いについては、本剤の薬効発現のためには胃内でのカルシウムの脱離が必要であるため、両懸濁剤のカルシウムの脱離の差異をカルシウムの吸收、即ち血中カルシウム濃度を指標にして検討した。

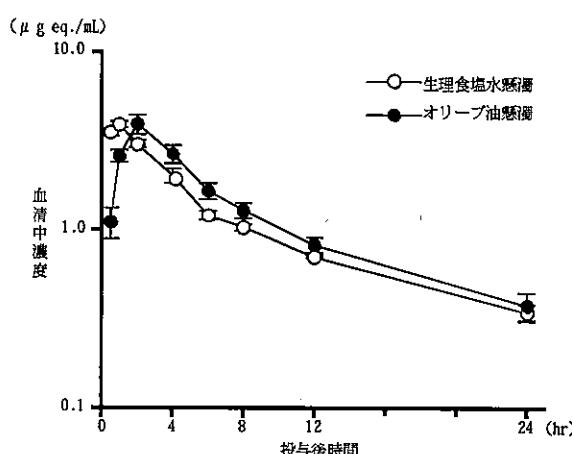
^{45}Ca -ポリカルボフィルカルシウムをラットに100mg/kgの用量でオリーブ油と生理食塩水のそれぞれで懸濁して投与し、血清中 ^{45}Ca 濃度を測定した結果を表二-21及び図二-2に示す。血清中放射能濃度はオリーブ油懸濁投与でTmaxの遅延が認められたが、Cmax、AUCに差は見られず、オリーブ油と生理食塩水のどちらで懸濁しても、カルシウムの吸收量に差はないと考えられたことから、投与媒体の違いによってカルシウムの脱離が異なる可能性は少ないことが示唆された。

以上のことから、オリーブ油懸濁と蒸留水懸濁の違いによる影響は少ないものと考えられた。

表二-21 ^{45}Ca -ポリカルボフィルカルシウムをラットに100mg/kgの用量で経口投与したときの薬物速度論的パラメータ

投与媒体	C _{max} ($\mu\text{g eq./mL}$)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} ($\mu\text{g eq.} \cdot \text{hr}/\text{mL}$)	T _{1/2} (hr)
生理食塩水	3.91±0.14	1.0±0.0	31.82±1.65	10.51±0.93
オリーブ油	3.94±0.50	2.0±0.0	35.17±3.76	9.60±1.20

(n=4, 平均値±標準誤差)



図二-2 ^{45}Ca -ポリカルボフィルカルシウムをラットに100mg/kgの用量で経口投与したときの ^{45}Ca の血清中濃度推移(n=4, 平均値±標準誤差)

ホ. 薬理作用

頁

1. 効力を裏付ける試験	151
総 括	151
(1) 効力を裏付ける薬理試験	154
1) 便秘改善効果	154
2) 下痢抑制効果	159
3) 反復投与試験	165
4) 下痢誘発作用のまとめ	166
5) 便秘誘発作用のまとめ	166
(2) 作用機序	167
1) ラットの消化管内水分保持作用	168
2) ラット消化管の水分吸收と分泌に及ぼす影響	168
3) 消化管内容物輸送に及ぼす影響	169
4) 下痢抑制作用と作用発現部位	172
(3) 臨床用量と動物モデルにおける有効用量	174
2. 一般薬理試験	175
総 括	175
(1) 一般症状及び行動、中枢神経系に及ぼす影響	175
(2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響	175
(3) 消化器系に及ぼす影響	175
(4) 腎機能に及ぼす影響	175

ホ. 薬理作用

1. 効力を裏付ける試験

総括

本剤の効力を裏付ける試験の概要を下記に示す。

表ホ-1 効力を裏付ける試験成績一覧表

試験項目	動物モデル (投与経路)	試験成績				
便秘改善効果	正常動物(p.o.)	ホリカボンフィル ガム	トリメチジン	CMC-Na	セノソド	
		イヌ 排便増加	有効 (1000 mg/kg/日)	無効 (300 mg/kg/日) (便秘誘発)	有効 (500 mg/kg/日) (下痢誘発)	有効 (10 mg/kg) (下痢誘発)
		ラット 排便増加	ホリカボンフィル 有効 (500 mg/kg)	トリメチジン 無効 (100 mg/kg) (便秘誘発)	CMC-Na 無効 (1000 mg/kg)	ピコスルファート 有効 (1.0 mg/kg) (下痢誘発)
		ラット 排便増加 (反復)	反復投与による 効果の減弱なし	N.T.	N.T.	N.T.
	便秘モデル(p.o.)	ホリカボンフィル	トリメチジン	CMC-Na	ピコスルファート	
		ラット ロペラミド 便秘	有効 (500 mg/kg)	悪化 (1000 mg/kg)	有効 (1000 mg/kg)	有効 (3.0 mg/kg) (下痢誘発)
		ラット クロニシン 便秘	有効 (500 mg/kg)	悪化 (100 mg/kg)	有効 (1000 mg/kg)	有効 (3.0 mg/kg) (下痢誘発)
		ラット 低纖維食 便秘	有効 (250 mg/kg)	悪化 (300 mg/kg)	有効 (500 mg/kg)	有効 (1.0 mg/kg) (下痢誘発)
下痢抑制効果	下痢モデル(p.o.)	ホリカボンフィル ガム	トリメチジン	CMC-Na	ロペラミド	
		イヌ センノシド 下痢	有効 (1000 mg/kg/日)	無効 (200 mg/kg/日)	悪化 (500 mg/kg/日)	有効 (0.3 mg/kg)
		ホリカボンフィル	トリメチジン	CMC-Na	ロペラミド	
		ラット ストレス 排便	有効 (500 mg/kg)	有効 (100 mg/kg)	無効 (1000 mg/kg)	有効 (1.0 mg/kg)
		ラット ストレス 排便(反復)	反復投与による 効果の減弱なし	N.T.	N.T.	N.T.
	ラット ヒマシ油 下痢	有効 (500 mg/kg)	有効 (300 mg/kg)	無効 (1000 mg/kg)	有効 (0.1 mg/kg)	

試験項目	動物モデル (投与経路)	試験成績				
		ポリカルボフィル	トリメバチ	CMC-Na	EM-ラミド	
下痢抑制 効果	下痢 モデル (p.o.)	マウス PGE ₂ 下痢	有効 (1000 mg/kg)	有効 (100 mg/kg)	無効 (1000 mg/kg)	有効 (10 mg/kg)
		マウス 5-HT 下痢	有効 (500 mg/kg)	有効 (300 mg/kg)	無効 (1000 mg/kg)	有効 (3 mg/kg)
		マウス カバーコール 下痢	有効 (250 mg/kg)	無効 (300 mg/kg)	有効 (500 mg/kg)	無効 (10 mg/kg)

() 内は有効又は悪化を示した最少用量もしくは無効であった最大用量を示す。N.T.は試験未実施を示す。

表ホー2 作用機序に関する試験成績一覧表

試験項目	動物モデル (投与経路)		試験成績	
消化管内水分 保持作用	ラット (p.o.)		ポリカルボフィルは小腸内、結腸内ともにCMC-Naよりも強く水分を保持する。	
消化管水分の吸收と 分泌に及ぼす影響	ラット灌流腸管 (灌流液中に添加)		ポリカルボフィルは腸管の水分分泌に影響を与えないにCMC-Naよりも強く腸管の水分吸収を減少させる。	
消化管内容物輸送	正常動物 (p.o.)	マウス	ポリカルボフィルは 500 mg/kg 以上の用量で促進	
		ラット	ポリカルボフィルは 500 mg/kg 以上の用量で促進	
	遅延モデル (p.o.)	ラット モルヒネ遅延	ポリカルボフィルは 500 mg/kg 以上の用量で促進	
		ラット 低纖維食遅延	ポリカルボフィルは 250 mg/kg 以上の用量で促進	
	亢進モデル (p.o.)	ラット ヒマシ油亢進	ポリカルボフィルは 250 mg/kg 以上の用量で抑制	
		マウス カバーコール亢進	ポリカルボフィルは 125 mg/kg 以上の用量で抑制	
下痢抑制作用と 作用発現部位	便中排出 (p.o.)	ラット ヒマシ油下痢	ポリカルボフィルは便に混じて下痢を抑制する	
			ポリカルボフィルは便に混じて排出される前に下痢を抑制する	
	マウス PGE ₂ 下痢		ポリカルボフィルは消化管内に存在して、消化管内容物が便となって排出されるのを抑制して下痢を抑制する	
			ポリカルボフィルは亢進した小腸内容物の輸送を抑制する	

1. 効力を裏付ける薬理試験

(1) 便秘改善効果並びに下痢抑制効果

ポリカルボフィルカルシウムは、1000 mg/kg/日 (p.o.) の用量で、正常イヌにおいて排便増加作用を示し、また、センノシド誘発下痢（イヌ）を抑制した。

本剤の活性本体であるポリカルボフィルは、正常ラットの排便を増加させ、ロペラミド誘発、クロニシン誘発及び低纖維食誘発（いずれもラット）便秘モデルにおいて、250～500 mg/kg (p.o.) の用量で改善効果を示し、また、拘束ストレス誘発排便並びにヒマシ油誘発（以上ラット）、PGE₂誘発、5-HT誘発及びカルバコール誘発（以上マウス）下痢モデルにおいて、250～1000 mg/kg (p.o.) の用量で抑制効果を示した。

更に、ポリカルボフィルのラットにおける便湿重量増加効果並びにストレス誘発排便抑制効果は、7日間の反復経口投与により減弱されなかった。

(2) 作用機序

ポリカルボフィルカルシウムは、胃内の酸性条件下でカルシウムが遊離されてポリカルボフィルになると考えられる。ポリカルボフィルは小腸内や大腸内の様な中性条件下で高い吸水性を示し、吸水に伴い膨潤・ゲル化する特徴を有することから、本剤の活性の本質を担うものと考えられる。

ポリカルボフィルはラットの腸管内で水分保持作用を示し、ラットの腸管灌流試験において、水分の分泌には影響を与えずに腸管の水分吸収を減少させた。

ポリカルボフィルはマウス及びラットにおいて消化管内容物の輸送を促進させ、モルヒネ投与あるいは低纖維食給与（以上ラット）で遅延した消化管内容物の輸送を改善した。一方、ポリカルボフィルはヒマシ油（ラット）あるいはカルバコール（マウス）により促進された消化管内容物の輸送を抑制した。また、ポリカルボフィルはヒマシ油誘発下痢（ラット）において便に混じて下痢を抑制したが、PGE₂誘発下痢（マウス）においては、便に混じて排出される前に下痢を抑制した。ポリカルボフィルは、PGE₂誘発下痢（マウス）において亢進した小腸内容物の輸送を抑制したことから、水分含量の高い消化管内容物が肛門方向に移動するのを妨げて、下痢の発現を抑制すると考えられた。

以上より、本剤は、便秘状態では消化管内で水分を吸収保持して便中水分の減少を改善するとともに、膨潤して遅延した消化管内容物の輸送を改善することにより便秘を改善すると考えられる。また、下痢状態では増加した余剰な水分を吸水して便中水分の増加を抑制するとともに、ゲル化して亢進した消化管内容物の輸送を抑制することにより下痢を抑制すると考えられる。

(3) 臨床用量と動物モデルにおける有効用量

本剤は消化管から吸収されずに消化管の内腔において内容物の物理的性状を正常化させると考えられることから、便中の有効濃度を比較すると、ヒトと動物で同程度であった。

(4) 本剤と類薬との比較

本剤は便秘及び下痢の、いずれのモデルに対してもほぼ同じ用量で有効性を示したが、下痢や便秘は誘発されなかった。IBS治療薬であるトリメブチンは下痢抑制効果を示したものの、便秘に対しては無効であり、下痢を抑制する用量で逆に便秘を誘発又は悪化させる作用が認められた。本剤と同様に合成高分子であり、膨潤性下剤に分類されるCMC-Naは単回投与での便秘改善効果はポリカルボフィルより弱かった。これは、腸管内での水分保持作用の差に起因すると考えられた。また、CMC-Naはイヌに反復投与することにより著明な排便増加効果を示したもの、同時に下痢を誘発した。なお、CMC-Naは検討した下痢モデルのほとんどで効果が認められなかった。刺激性下剤であるピコスルファート並びにセンノシドはラット又はイヌにおいて排便増加効果を示したが、同時に下痢を誘発した。また、ピコスルファートの排便増加効果は、モデル便秘の強さに依存して減弱した。止痢薬であるロペラミドは下痢モデルにおいて有効性を示したが、モデルによって有効用量が大きく異なり、下痢を抑制する用量域で便秘を誘発した。

以上の成績から、本剤は下痢と便秘の両方に対して同じ用量域で改善並びに抑制効果を有するが、類薬と異なり便秘や下痢を誘発しないことが確認された。

(1) 効力を裏付ける薬理試験

1) 便秘改善効果

①イヌの排便増加効果

方法：体重 10 kg 前後の雌雄ビーグル犬を用いた。イヌには1回 80 g の飼料を8時間毎に与え、ポリカルボフィルカルシウムとCMC-Naは毎食後30分に投与して2日目に、トリメブチンは毎食後30分に投与して1日目に、センノシドは食後4時間に単回投与して、1日の排便回数、便湿重量、便水分含量及び便水分含有率を測定し、下痢の有無を観察した。有効性の判定は排便回数又は便湿重量が有意に増加した場合とした。なお、薬物は全てゼラチンカプセルに充填して経口投与した。

成績：ポリカルボフィルカルシウムは1000 mg/kg/日の用量で排便回数を、2000 mg/kg/日の用量で便湿重量、便水分含量を増加させたが、下痢は認められなかった。便水分含有率は1000 mg/kg/日の用量で低下したが、軽度であった。トリメブチンは300 mg/kg/日の用量で排便回数と便湿重量を減少させた。CMC-Na とセンノシドは用量依存的に便湿重量、便水分含量、便水分含有率及び下痢発現率を増加させたが、排便回数の増加は各々 2000 mg/kg/日、100 mg/kg/日の用量で有意であった（表ホー3）。

結論：トリメブチンは排便回数と便湿重量を減少させることから、便秘を誘発する可能性が示唆され、また、CMC-Na とセンノシドの排便増加作用は、下痢を伴うものである。一方、本剤は排便回数と便湿重量を増加させるが、下痢誘発作用は認められない。

表ホー3 イヌの排便に及ぼす影響

薬物	1回 投与量 (mg/kg) (p.o.)	1日 投与量 (mg/kg) (p.o.)	例数	排便回数 (回)	便湿重量 (g)	便水分含量 (g)	便水分含有率 (%)	下痢 発現率 (%)
ポリカルボフィル カルシウム (×3回/日)	0	0	10	4.4 ±0.3	242 ±17	183 ±14	75.4 ±0.7	0
	167	500	10	4.2 ±0.5	258 ±17	194 ±14	74.9 ±0.5	0
	333	1000	10	5.1 ±0.3 *	287 ±29	213 ±23	73.8 ±0.7 *	0
	667	2000	10	5.4 ±0.3 *	363 ±36 *	265 ±30 *	72.5 ±0.8 *	0
トリメブチン (×3回/日)	0	0	10	5.0 ±0.3	291 ±17	222 ±14	76.1 ±0.5	0
	10	30	10	4.9 ±0.3	264 ±15	199 ±12	75.0 ±0.4	0
	30	90	10	4.5 ±0.5	270 ±9	206 ±8	76.0 ±0.5	0
	100	300	10	3.8 ±0.5 *	217 ±21 *	165 ±16 *	76.0 ±0.8	0
CMC-Na (×3回/日)	0	0	10	5.0 ±0.3	279 ±10	211 ±9	75.6 ±0.6	0
	167	500	10	5.0 ±0.4	334 ±10 *	257 ±8 *	77.0 ±0.4 *	10
	333	1000	10	4.9 ±0.4	352 ±22 *	282 ±17 *	80.1 ±0.5 *	60 *
	667	2000	10	6.1 ±0.4 *	506 ±31 *	424 ±30 *	83.5 ±0.8 *	90 *
センノシド (単回)	0	0	10	4.5 ±0.3	254 ±13	191 ±10	75.4 ±0.3	0
	10	10	10	4.3 ±0.4	299 ±13 *	237 ±12 *	79.2 ±0.6 *	40 *
	30	30	10	5.0 ±0.4	330 ±25 *	263 ±22 *	79.3 ±0.6 *	90 *
	100	100	10	5.7 ±0.5 *	343 ±26 *	279 ±21 *	81.3 ±0.5 *	100 *

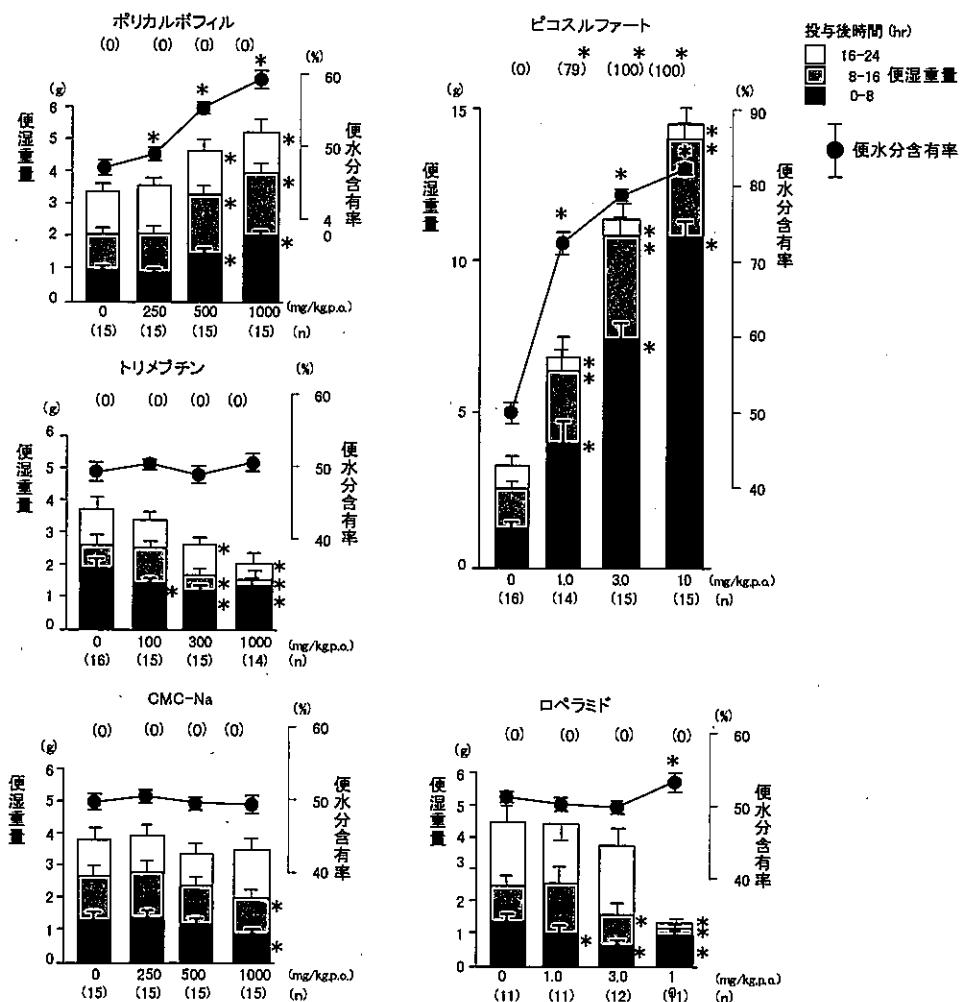
値は平均±標準誤差を示し、便水分含量は便湿重量から乾燥後の重量を差し引いた値、便水分含有率は便湿重量に対する便水分含量の割合を示す。Vehicle (0 mg/kg、空カプセルのみ投与) に対して、*; p<0.05 (Williams の多重比較検定)。下痢発現率は観察時間内に下痢を呈した個体の発現率を示し、*; p<0.05 (Fisherの直接確率法)。

②ラットの排便増加効果

方法：7～8週齢のSD系雄性ラットを用いた。ラットに薬物を経口投与し、24時間以内に排出された便湿重量及び便水分含有率を測定した。また、同時に下痢発現の有無を観察した。なお、有効性の判定は便湿重量を指標とした。

成績：ポリカルボフィルは500 mg/kg以上の用量で便湿重量を増加させた。ピコスルファートは1.0 mg/kg以上の用量で便湿重量増加作用を示したが、トリメブチンとロペラミドは各々100 mg/kg、1.0 mg/kg以上の用量で便湿重量を減少させた。CMC-Naの1000 mg/kgで便湿重量が減少したが、軽度であった。一方、便性状に対しては、ポリカルボフィルは便水分含有率を増加させたが、下痢の発現は認められなかった。ピコスルファートは著明に水分含有率を増加させ、便性状も下痢を呈していた。また、ロペラミドの10 mg/kgで便水分含有率が軽度に増加したが、トリメブチンとCMC-Naでは水分含有率及び便性状に著明な変化は認められなかった（図ホー1）。

結論：トリメブチンとロペラミドは正常ラットの便排出を抑制するが、本剤は便湿重量及び便水分含有率を増加させる。その程度はピコスルファートに比べて軽度ではあるが、ピコスルファートと異なり本剤は下痢を誘発しない。なお、CMC-Naは便湿重量を増加させなかつたが、その理由として結腸内の水分保持作用が弱い（p.168）ことが考えられる。



図ホー1 ラットの排便に及ぼす影響

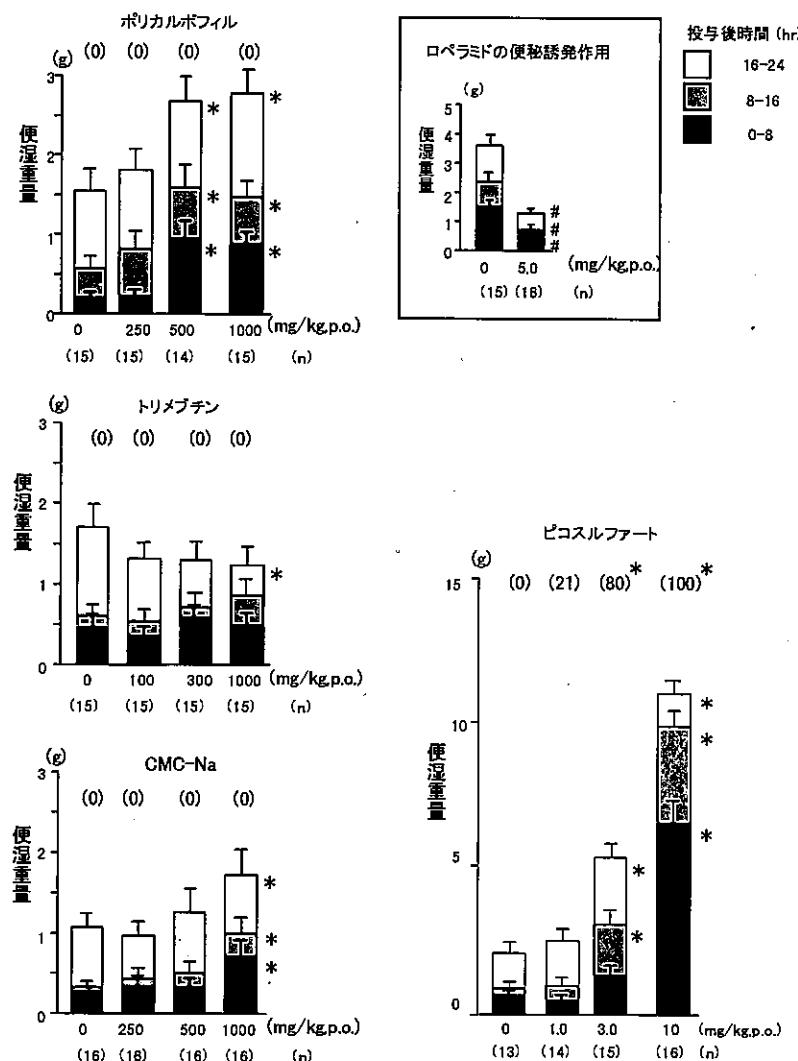
便湿重量は、各時間帯の累積重量を、便水分含有率は24時間の平均値を表す。値は平均±標準誤差を示し、(n)は各群の例数を示す。Vehicle (0 mg/kg) に対して *; p<0.05 (Williamsの多重比較検定)。棒グラフ上の()内の数値は下痢発現個体の百分率を示し、*; p<0.05 (Fisherの直接確率法)。

③ラットのロペラミド誘発便秘に対する改善効果

方法：7～8週齢のSD系雄性ラットを用いた。ラットに薬物を経口投与し、1時間後にロペラミド 5.0 mg/kg を経口投与して便秘を誘発し、ロペラミド投与後24時間に排出された便湿重量を測定するとともに、下痢発現の有無を観察した。

成績：ポリカルボフィルはロペラミドの投与により減少した便湿重量を 500 mg/kg 以上の用量で増加させる作用を示したが、下痢は誘発しなかった。トリメブチンは 1000 mg/kg の用量で便湿重量を減少させた。ピコスルファートは 3.0 mg/kg 以上で便湿重量を増加させたが、同用量で下痢を誘発した。CMC-Na も 1000 mg/kg の用量で便湿重量増加作用を示した（図ホー2）。

結論：消化管内容物の推進と腸液分泌を抑制するロペラミドによって誘発される便秘に対して、トリメブチンは減少した便排出を更に減少させる。ピコスルファートは正常ラットの排便増加効果（p.155）と比較して高用量で減少した便湿重量を増加させるが、下痢を伴うのに対して、本剤とCMC-Na は下痢を誘発することなく、便排出を改善する。



図ホー2 ラットのロペラミド誘発便秘に対する各薬物の作用

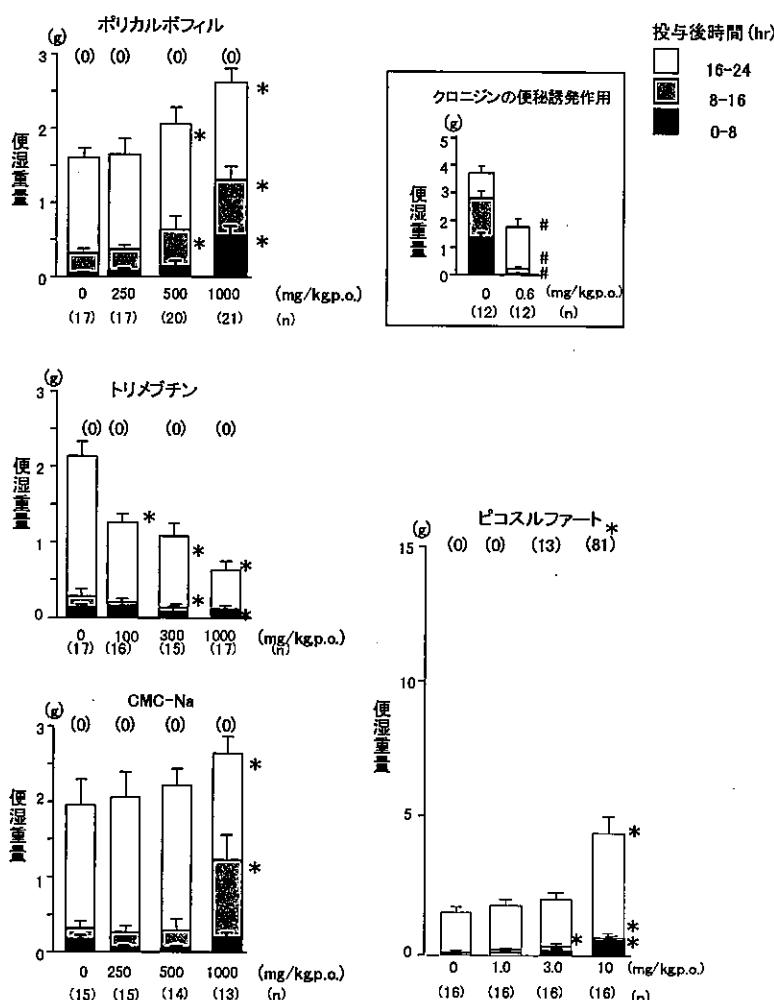
値は平均±標準誤差を示し、(n)は各群の例数を示す。各時間帯の累積重量について、Vehicle (0 mg/kg) に対して #; $p < 0.05$ (Student の t -検定), *; $p < 0.05$ (Williams の多重比較検定)。棒グラフ上の () 内の数値は下痢発現個体の百分率を示し, *; $p < 0.05$ (Fisher の直接確率法)。

④ラットのクロニジン誘発便秘に対する改善効果

方法：7週齢のSD系雄性ラットを用いた。ラットに薬物を経口投与し、1時間後にクロニジン0.6mg/kgを経口投与して便秘を誘発し、クロニジン投与後24時間に排出された便湿重量を測定するとともに、下痢発現の有無を観察した。

成績：本モデルにおける0-16時間の排便は、ロペラミド誘発便秘(p.156)より強く抑制された。ポリカルボフィルはクロニジン投与により減少した便湿重量を500mg/kg以上の用量で増加させる作用を示したが、下痢は誘発しなかった。トリメブチンは100mg/kg以上の用量で便湿重量を減少させた。ピコスルファートは3.0mg/kg以上の用量で下痢の増加を伴って便湿重量を増加させたが、ロペラミド誘発便秘(p.156)と比較して、投与後0-16時間の便湿重量は少なかった。CMC-Naは1000mg/kgの用量で便湿重量増加作用を示した(図ホー3)。

結論：結腸運動を抑制し、また、消化管の水分吸収を促進するクロニジンによって誘発される便秘に対して、トリメブチンは減少した便排出を更に減少させる。ピコスルファートは減少した便湿重量を増加させるが、下痢を伴うのに対して、本剤とCMC-Naは下痢を誘発することなく、便排出を改善する。なお、正常ラット(p.155)、ロペラミド誘発便秘(p.156)及び本モデルにおける作用の違いから、ピコスルファートの排便増加効果はモデル便秘の強さに依存して減弱すると考えられる。



図ホー3 ラットのクロニジン誘発便秘に対する各薬物の作用

値は平均土標準誤差を示し、(n)は各群の例数を示す。各時間帯の累積重量について、Vehicle (0 mg/kg)に対して # : $p < 0.05$ (Student の t -検定), * : $p < 0.05$ (Williams の多重比較検定)。棒グラフ上の()内の数値は下痢発現個体の百分率を示し、* : $p < 0.05$ (Fisher の直接確率法)。

⑤ラットの低纖維食給与便秘モデルに対する改善効果

方法：7週齢のSD系雄性ラットを用いた。ラットに纖維成分の含有量を通常飼料より減量した飼料を7日間給与して便秘を誘発し、薬物経口投与後24時間に排出された便湿重量及び便水分含有率を測定した。なお、有効性的の判定は便湿重量を指標とした。

成績：ポリカルボフィルは減少した便湿重量を250 mg/kg以上の用量で、便水分含有率を125 mg/kg以上の用量で増加させた。トリメブチンは300 mg/kg以上の用量で便湿重量並びに便水分含有率有意に減少させた。CMC-Naは500 mg/kg以上で便湿重量増加作用を、1000 mg/kgで便水分含有率増加作用を示した。ピコスルファートは0.3 mg/kg以上で便水分含有率を、1.0 mg/kg以上で便湿重量を増加させたが、同じ用量で下痢を誘発した（表ホー4）。

結論：総摂取不足により便湿重量と便水分含有率が減少した便秘状態に対して、トリメブチンは便湿重量並びに便水分含有率を更に減少させる。ピコスルファートは便湿重量を増加させるが、下痢を伴うのに対して、本剤とCMC-Naは下痢を誘発することなく改善効果を示す。

表ホー4 ラットの低纖維食便秘に対する作用

薬物	例数	用量 (mg/kg, p.o.)	便湿重量 (g)	便水分含有率 (%)	下痢発現率 (%)
通常食	8	-	4.35 ±0.64	48.3 ±1.2	0
低纖維食	8	-	1.07 ±0.08 #	36.6 ±2.3 #	0
ポリカルボフィル	15	0	0.74 ±0.10	42.2 ±1.6	0
	15	125	0.87 ±0.14	45.7 ±1.6 *	0
	15	250	1.11 ±0.11 *	46.2 ±0.9 *	0
	15	500	1.35 ±0.15 *	48.8 ±1.2 *	0
	15	1000	1.44 ±0.17 *	54.9 ±1.9 *	0
トリメブチン	16	0	0.63 ±0.10	39.1 ±2.1	0
	16	30	0.56 ±0.14	41.5 ±2.0	0
	16	100	0.55 ±0.10	41.5 ±2.5	0
	16	300	0.40 ±0.10 *	35.9 ±2.5 *	0
	16	1000	0.39 ±0.07 *	37.2 ±2.3 *	0
CMC-Na	15	0	0.35 ±0.09	37.7 ±3.6	0
	15	250	0.43 ±0.12	40.0 ±3.0	0
	15	500	0.59 ±0.10 *	40.9 ±2.5	0
	15	1000	0.89 ±0.12 *	50.1 ±2.5 *	0
ピコスルファート	16	0	0.56 ±0.14	40.7 ±1.4	0
	16	0.3	0.58 ±0.14	44.0 ±1.7 *	0
	16	1.0	2.28 ±0.19 *	68.7 ±2.2 *	81 *
	16	3.0	3.56 ±0.16 *	79.3 ±1.0 *	94 *
	16	10	5.68 ±0.49 *	83.4 ±0.8 *	100 *

値は平均±標準誤差を示す。Vehicle (0 mg/kg) に対して、*; p<0.05 (Williamsの多重比較検定)。通常食に対して、#; p<0.05 (Studentのt-検定)。下痢発現率は下痢発現個体の百分率を示し、*; p<0.05 (Fisherの直接確率法)。

2) 下痢抑制効果

①イヌのセンノシド誘発下痢に対する抑制効果

方法：体重 10 kg 前後の雌雄ビーグル犬を用いた。イヌに1回 80 g の飼料を8時間毎に与え、センノシド 100 mg/kg を食後4時間に単回投与して下痢を誘発し、センノシド投与後12時間の排便回数、下痢回数、便湿重量、便水分含量及び便水分含有率を測定した。ポリカルボフィルカルシウム及び CMC-Na はセンノシド投与の前日から食後30分に反復投与した。また、トリメブチンはセンノシド投与前後2時間に、ロペラミドはセンノシド投与2時間前に投与した。有効性の判定は下痢回数又は下痢便の発現率が有意に低下した場合とした。なお、薬物は全てゼラチンカプセルに充填して経口投与した。

成績：本剤は1000 mg/kg/日の用量で下痢便の発現率を、2000 mg/kg/日の用量で下痢回数と平均及び最高便水分含有率を減少させた。ロペラミドは 0.3 mg/kg で下痢回数、便湿重量、平均及び最高便水分含有率を低下させたが、CMC-Na は用量依存的に下痢回数を増加させた。トリメブチンは200 mg/kg/日の用量で便湿重量を低下させた以外に著明な作用を示さなかった（表ホー5）。

結論：消化管粘膜を刺激して腸液の分泌と消化管の運動を亢進させるセンノシドによる下痢に対して、CMC-Na は下痢発現を増加させる。本剤とロペラミドは抑制作用を示すが、トリメブチンは抑制効果を示さない。

表ホー5 イヌのセンノシド誘発下痢抑制効果

薬物	1回		1日		下痢便の発現率 (%)				
	投与量 (mg/kg) (p.o.)	投与量 (mg/kg) (p.o.)	例数	排便回数 (回)		下痢回数 (回)	便湿重量 (g)	平均便水分含有率 (%)	最高便水分含有率 (%)
正常イヌ	—	—	10	2.4±0.2	0	133±14	75.3±0.4	76.3±0.4	0
センノシド	100	100	10	3.9±0.5 #	2.2±0.2	210±24 #	83.0±0.6 #	90.7±1.3 #	59.3±6.0
ポリカルボフィル	0	0	15	4.7±0.4	2.4±0.3	280±21	81.3±0.8	90.4±1.1	55.5±6.6
カルシウム	333	1000	15	5.4±0.5	2.3±0.5	303±23	80.5±0.8	90.2±1.1	38.0±5.6 *
(×3回/日)	667	2000	15	4.6±0.3	1.5±0.3 *	284±22	79.6±0.6 *	87.2±0.9 *	32.4±5.8 *
トリメブチン	0	0	10	3.8±0.4	1.9±0.4	253±14	81.8±0.7	88.0±0.9	47.8±9.1
(×2回/日)	10	20	10	3.7±0.5	1.7±0.4	257±30	80.4±1.0	86.0±1.5	40.7±7.0
	30	60	10	4.7±0.6	2.2±0.4	233±20	80.5±0.7	91.2±1.3	43.7±6.3
	100	200	10	3.4±0.5	1.8±0.3	203±23 *	82.1±1.0	88.8±0.9	56.3±9.7
CMC-Na	0	0	10	3.9±0.4	2.2±0.4	276±22	83.9±1.1	90.5±1.4	55.7±6.9
(×3回/日)	167	500	10	4.6±0.4 *	3.1±0.5 *	298±19	84.9±0.9	91.3±1.3	64.8±9.4
	333	1000	10	4.6±0.3 *	3.1±0.6 *	320±19 *	84.7±0.9	91.0±1.5	64.7±9.7
	667	2000	10	5.3±0.4 *	4.2±0.4 *	427±32 *	86.4±0.5 *	89.3±0.8	79.1±5.2 *
ロペラミド	0	0	12	4.7±0.5	2.3±0.5	230±17	81.4±0.9	90.1±1.4	46.1±6.7
(単回)	0.1	0.1	12	5.2±0.5	2.3±0.4	251±22	81.2±0.6	88.8±1.6	41.5±6.7
	0.3	0.3	12	4.7±0.5	1.1±0.4 *	180±17 *	79.0±0.5 *	83.0±0.9 *	20.9±6.3 *

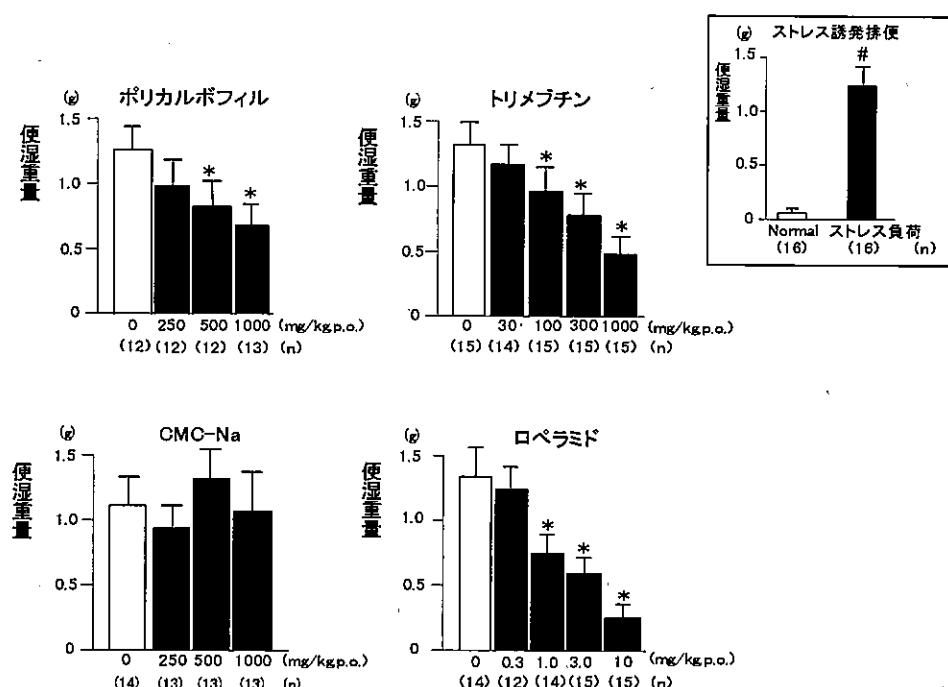
便が正常な形態を失って泥状～水様となった場合を下痢と判定した。便水分含有率は便湿重量に対する便水分含量の割合を示し、平均便水分含有率は個体毎の全ての便の平均値を、最高便水分含有率は観察時間内の便水分含有率の最高値を示す。下痢便の発現率は排便回数に対する下痢回数の割合を示す。値は平均±標準誤差。正常イヌに対して、# : p<0.05 (Studentのt-検定), Vehicle (0 mg/kg, 空カプセルのみ投与) に対して、* : p<0.05 (Williams の多重比較検定)。

②ラットの拘束ストレス誘発排便に対する抑制効果

方法：7週齢の Wistar 系雄性ラットを用い、エーテル麻酔下に胸部及び上腕部をテープで巻き軽度のストレスをかけ、ストレス負荷後1時間の便湿重量を覚醒下に測定した。薬物はストレス負荷1時間前に経口投与した。

成績：ポリカルボフィルは拘束ストレスによって増加した排便を減少させ、その作用は 500 mg/kg 以上で有意であった。トリメブチンは 100 mg/kg 以上で有意な抑制作用を示し、ロペラミドも 1.0 mg/kg 以上の用量で抑制作用を示した。CMC-Na に作用は認められなかった（図ホー4）。

結論：IBS の動物モデルとして報告されているラットの拘束ストレス誘発排便に対し、本剤はトリメブチン及びロペラミドと同様に抑制効果を示す。



図ホー4 ラットの拘束ストレス誘発排便に対する各薬物の抑制作用

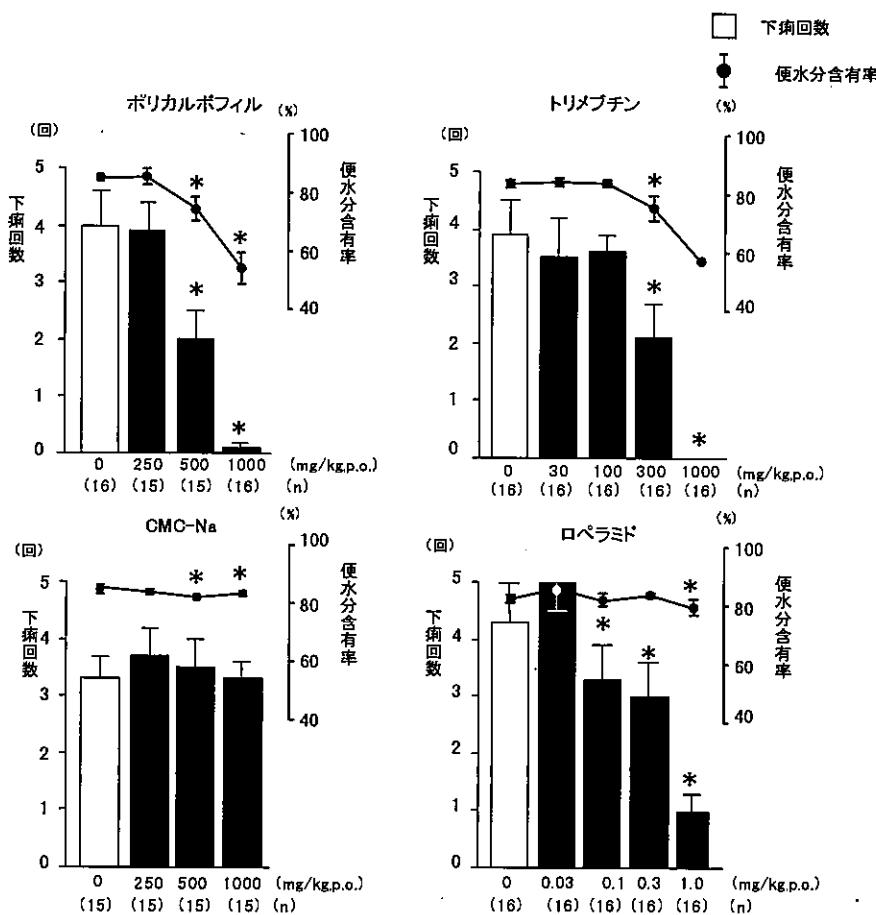
値は平均土標準誤差を示し、(n)は各群の例数を示す。Vehicle (0 mg/kg) に対して、*; p<0.05 (Williams の多重比較検定)。Normal (麻酔のみ処置) に対して、#; p<0.05 (Student の t-検定)。

③ラットのヒマシ油誘発下痢に対する抑制効果

方法：7週齢のWistar系雄性ラットを用いた。ラットを一夜絶食後、ヒマシ油0.75mLを経口投与することにより下痢を誘発し、ヒマシ油投与後4時間の下痢回数及び便水分含有率を測定した。有効性の判定は下痢回数の減少を指標とした。なお、薬物はヒマシ油投与の1時間前に経口投与した。

成績：ポリカルボフィルは500mg/kg以上の用量で下痢回数と便水分含有率を低下させた。トリメブチンは300mg/kg以上の用量で下痢回数を減少させ、ロペラミドは0.1mg/kg以上の用量で下痢回数を、1.0mg/kgの用量で便水分含有率を低下させた。(CMC-Naは軽度な便水分含有率の低下効果を示したが、下痢回数においては1000mg/kgでも作用を示さなかった(図ホー5)。

結論：消化管粘膜を刺激して分泌性に下痢を誘発するヒマシ油による下痢に対して、本剤は便水分含有率を低下させるとともに、トリメブチン及びロペラミドと同様に下痢抑制効果を示す。



図ホー5 ラットのヒマシ油誘発下痢に対する各薬物の抑制作用

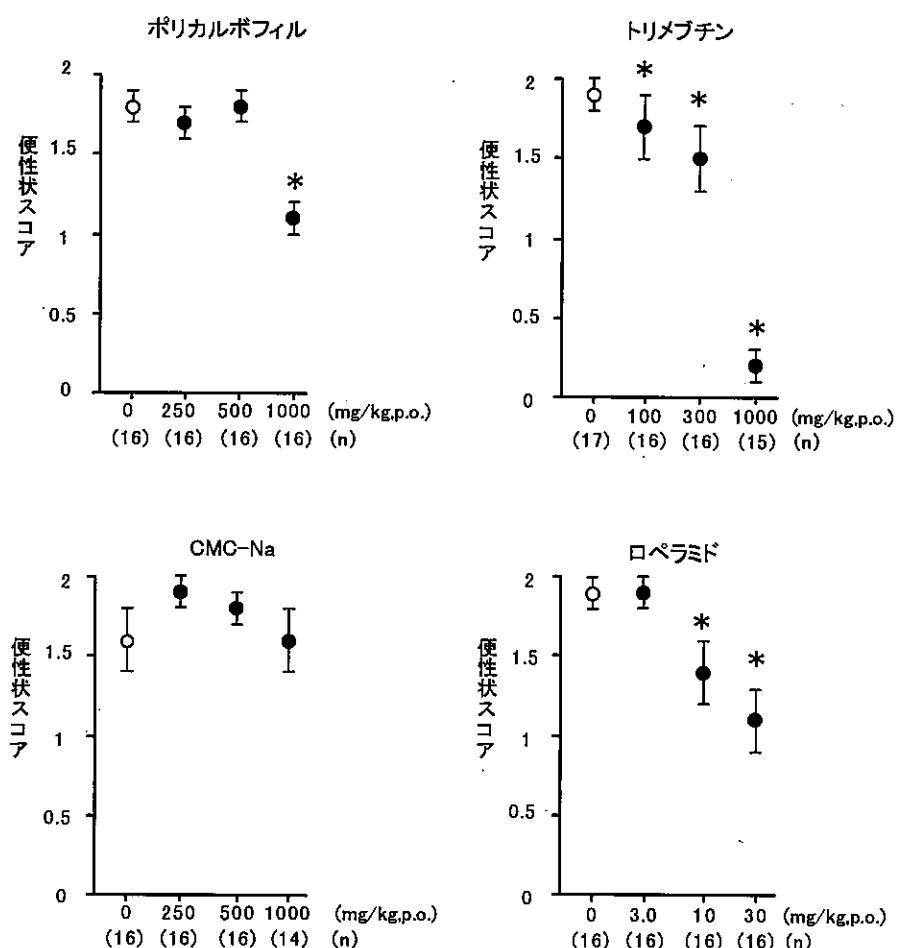
下痢回数は無形便(水様又は泥状)の排出回数、便水分含有率は便湿重量に対する便水分含量の割合を示す。値は平均±標準誤差を示し、(n)は各群の例数を示す。Vehicle (0mg/kg)に対して、*; p<0.05 (Williamsの多重比較検定)。

④マウスの PGE₂ 誘発下痢に対する抑制効果

方法：5週齢の ICR 系雄性マウスを用いた。マウスを一夜絶食後、PGE₂ 0.3 mg/kg の腹腔内投与により下痢を誘発し、PGE₂ 投与後1時間に排出された便の性状を観察した。薬物は PGE₂ 投与の1時間前に経口投与した。

成績：ポリカルボフィルは 1000 mg/kg の用量で有意に便性状を改善した。トリメブチンとロペラミドは各々 100 mg/kg, 10 mg/kg 以上の用量で便性状を改善したが、CMC-Na は 1000 mg/kg でも抑制作用を示さなかった（図ホー6）。

結論：消化管に存在する生理活性物質であり、腸液の分泌と消化管運動に関与している PGE₂ による下痢に対して、本剤はトリメブチン及びロペラミドと同様に抑制効果を示す。



図ホー6 マウスの PGE₂ 誘発下痢に対する各薬物の抑制作用

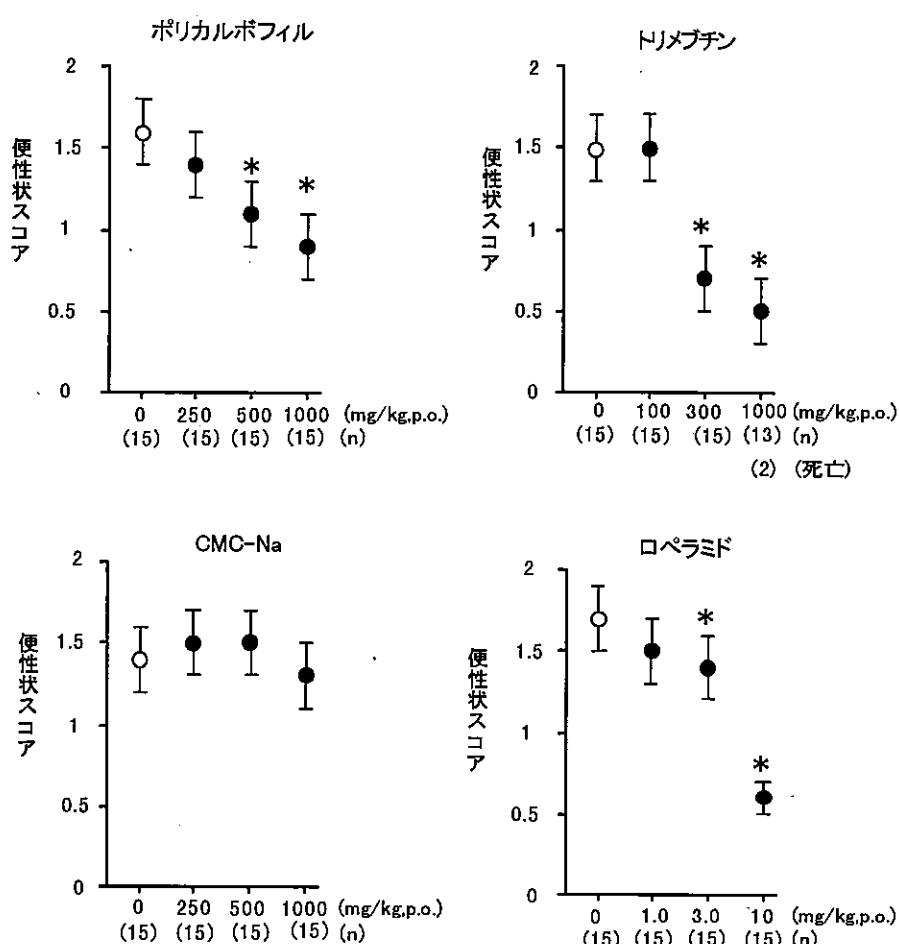
便性状スコアは観察時間内に排出された便のうち、最も性状が悪化したものを探用し、正常：0、軟便：1、水様便：2で表した。値は平均±標準誤差を示し、(n)は各群の例数を示す。Vehicle (0 mg/kg) に対して、*; p<0.05 (Williams の多重比較検定)。

⑤マウスの 5-HT 誘発下痢に対する抑制効果

方法：6週齢の ICR 系雄性マウスを用いた。マウスを一夜絶食後、5-HT 3 mg/kg の腹腔内投与により下痢を誘発し、5-HT 投与後1時間以内に排出された便の性状を観察した。薬物は 5-HT 投与の1時間前に経口投与した。

成績：ポリカルボフィルは 500 mg/kg 以上の用量で便性状を改善した。トリメブチンとロペラミドは各々 300 mg/kg 以上、3 mg/kg の用量で便性状を改善したが、CMC-Na は 1000 mg/kg でも作用を示さなかった（図ホー7）。

結論：消化管に存在する生理活性物質であり、腸液の分泌と消化管運動に関与している 5-HT による下痢に対して、本剤はトリメブチン及びロペラミドと同様に抑制効果を示す。



図ホー7 マウスの 5-HT 誘発下痢に対する各薬物の抑制作用

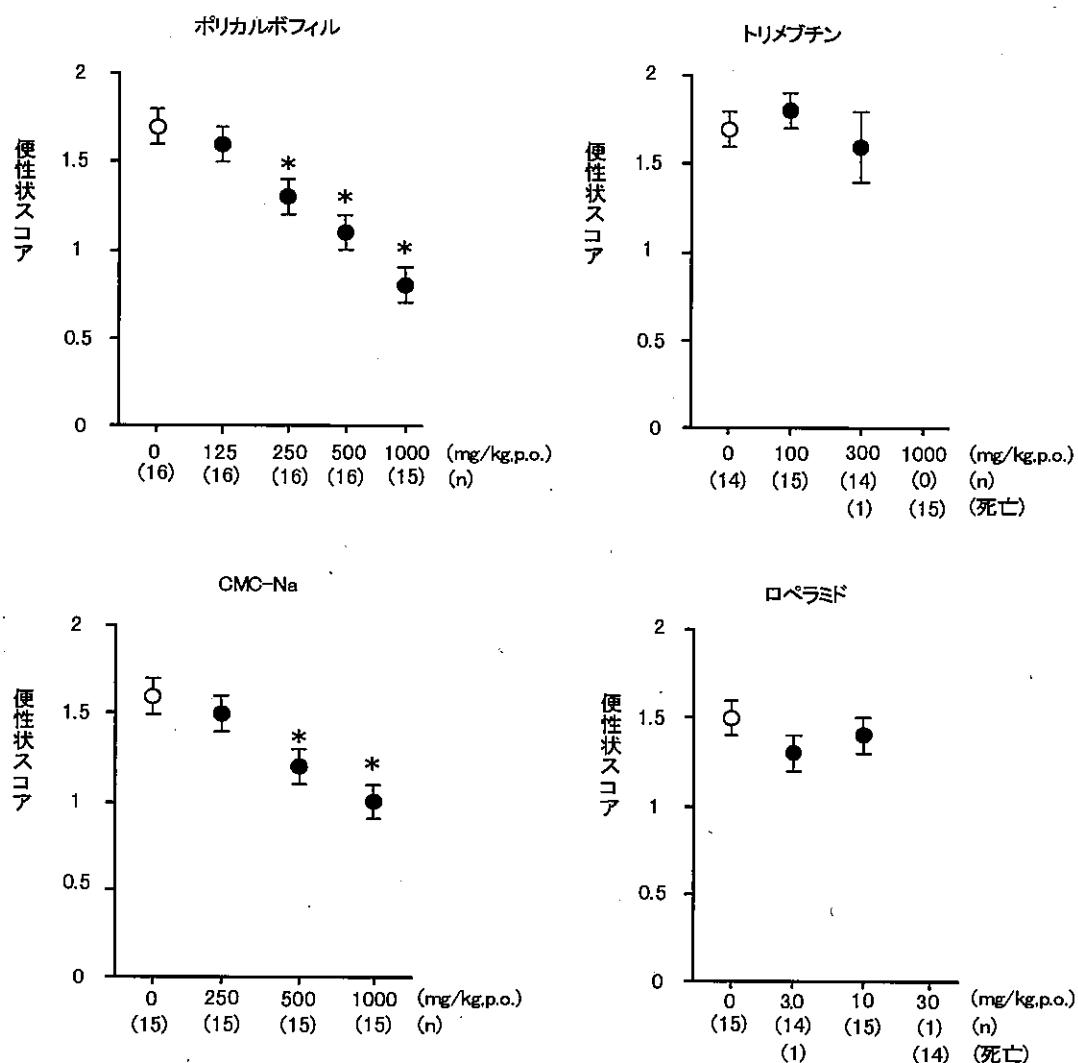
便性状スコアは観察時間内に排出された便のうち、最も性状が悪化したものを探用し、正常：0、軟便：1、水様便：2で表した。値は平均±標準誤差を示し、(n)は各群の例数を示す。Vehicle (0 mg/kg) に対して、*; p<0.05 (Williams の多重比較検定)。

⑥マウスのカルバコール誘発下痢に対する抑制効果

方法：6週齢のICR系雄性マウスを用いた。マウスを一夜絶食後、カルバコール1 mg/kgの皮下投与により下痢を誘発し、カルバコール投与後2時間以内に排出された便の性状を観察した。薬物はカルバコール投与の1時間前に経口投与した。

成績：ポリカルボフィルは250 mg/kg以上の用量で便性状を改善した。トリメブチンとロペラミドは各々300 mg/kg, 10 mg/kgまでの用量では作用を示さず、それ以上の用量では死亡例が頻発したため、評価を行わなかった。CMC-Naは500 mg/kg以上の用量で便性状の改善作用を示した（図ホー8）。

結論：アセチルコリン様作用により、消化管の運動と分泌を促進するカルバコールによる下痢に対して、トリメブチン及びロペラミドには効果が認められないが、本剤は抑制効果を示す。



図ホー8 マウスのカルバコール誘発下痢に対する各薬物の抑制作用

便性状スコアは観察時間内に排出された便のうち、最も性状が悪化したものを探用し、正常:0、軟便:1、水様便:2で表した。値は平均±標準誤差を示し、(n)は各群の例数を示す。Vehicle (0 mg/kg) に対して、*: p<0.05 (Williams の多重比較検定)。

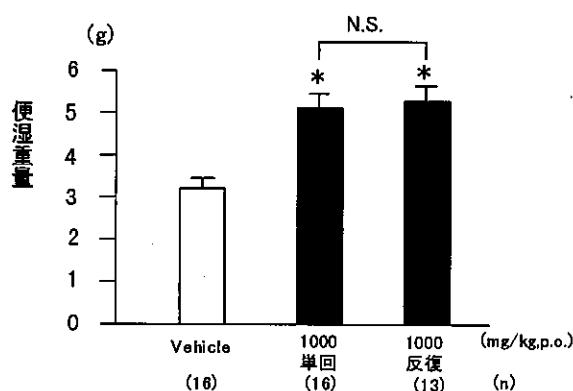
3) 反復投与試験

①ラットの排便増加効果

方法：6週齢の SD 系雄性ラットを用い、ポリカルボフィル 1000 mg/kg あるいは Vehicle を7日間反復経口投与し、8日目の投与後24時間に排出された便湿重量を測定した。

成績：ポリカルボフィルを反復投与した時の便湿重量増加効果は同じ用量を単回投与した場合と差がなかった（図ホー9）。

結論：本剤の便湿重量増加効果は、反復投与によって減弱されない。



図ホー9 ラットの便湿重量を指標としたポリカルボフィル単回投与と連続投与の作用比較

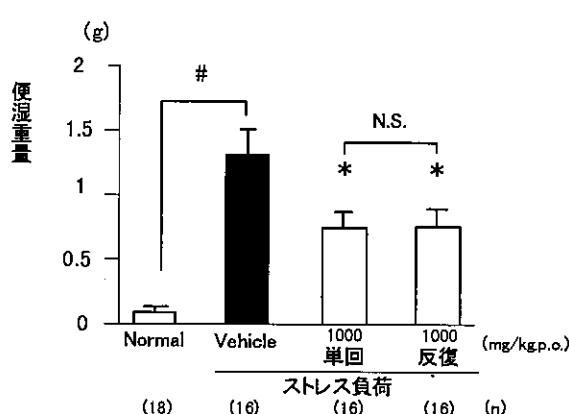
値は平均土標準誤差を示し、(n)は各群の例数を示す。Vehicle に対して、*; p<0.05. N.S.;有意差なし (Student の t-検定)。

②ラットの拘束ストレス誘発排便に対する抑制効果

方法：6週齢の Wistar 系雄性ラットを用い、ポリカルボフィル 1000 mg/kg あるいは Vehicle を7日間反復経口投与し、8日目の投与後1時間に拘束ストレス誘発排便抑制効果 (p.160) を比較した。

成績：ポリカルボフィルを反復投与した時のストレス誘発排便抑制効果は同じ用量を単回投与した場合と差がなかった（図ホー10）。

結論：IBSの動物モデルとして報告されている拘束ストレス誘発排便に対する本剤の抑制効果は、反復投与によって減弱されない。



図ホー10 ラットの拘束ストレス誘発排便を指標としたポリカルボフィル単回投与と連続投与の作用比較

値は平均土標準誤差を示し、(n)は各群の例数を示す。Normal(麻酔のみ処置)に対して、#; p<0.05. Vehicle に対して、*; p<0.05. N.S.;有意差なし (Student の t-検定)。

4) 下痢誘発作用のまとめ

本剤は便秘改善効果を示すが、下痢は誘発しにくいと考えられる。CMC-Na、ピコスルファート及びセンノシドは便秘を改善するが、同時に下痢を誘発する可能性がある（表ホー6）。

表ホー6 各薬物の下痢誘発作用

薬物	用 量	下痢発現率 (%)				
		正常 仔 (p.154)	正常 ラット (p.155)	ペラミド 便祕 ラット (p.156)	ケニジン便祕 ラット (p.157)	低纖維便祕 ラット (p.158)
ボリカルボフィル (単回)	250	0	0	0	0	0
	500 (mg/kg)	N.T.	0	0	0	0
	1000	0	0	0	0	0
ボリカルボフィル カルシウム (反復)	500	0				
	1000 (mg/kg/日)	0	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
	2000	0				
CMC-Na (単回)	250	0	0	0	0	0
	500 (mg/kg)	N.T.	0	0	0	0
	1000	0	0	0	0	0
CMC-Na (反復)	500	10				
	1000 (mg/kg/日)	60*	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
	2000	90*				
ピコスルファート (単回)	1.0		79*	21	0	81*
	3.0 (mg/kg)	N.T.	100*	80*	13	94*
	10.0		100*	100*	81*	100*
センノシド (単回)	10	40*				
	30 (mg/kg)	90*	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
	100	100*				

下痢発現率は薬物投与後24時間以内の下痢発現例数の百分率を示す。Vehicle (0 mg/kg) に対して、*; p<0.05 (Fisher の直接確率法)。□は各モデルでの有効用量、N.T.は試験を未実施。

5) 便秘誘発作用のまとめ

本剤は便秘を誘発しないと考えられる。トリメブチンやロペラミドは、下痢の治癒とともに便秘を誘発する可能性がある（表ホー7）。

表ホー7 各薬物の便秘誘発（悪化）作用

薬物	用 量	正常 仔 (p.154)	正常 ラット (p.155)	ペラミド 便祕 ラット (p.156)	ケニジン便祕 ラット (p.157)	低纖維便祕 ラット (p.158)
		—	—	—	—	—
ボリカルボフィル (単回)	250	—	—	—	—	—
	500 (mg/kg)	N.T.	—	—	—	—
	1000	—	—	—	—	—
ボリカルボフィル カルシウム (反復)	500	—				
	1000 (mg/kg/日)	—	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
	2000	—				
トリメブチン (単回)	100		便秘誘発	—	悪化	—
	300 (mg/kg)	N.T.	便秘誘発	—	悪化	悪化
	1000		便秘誘発	悪化	悪化	悪化
トリメブチン (反復)	30	—				
	90 (mg/kg/日)	—	N.T.	N.T.	N.T.	N.T.
	300	便秘誘発				
ロペラミド (単回)	1.0		便秘誘発			
	3.0 (mg/kg)	N.T.	便秘誘発	N.T.	N.T.	N.T.
	10.0		便秘誘発			

—は作用なし、N.T.は試験を未実施。

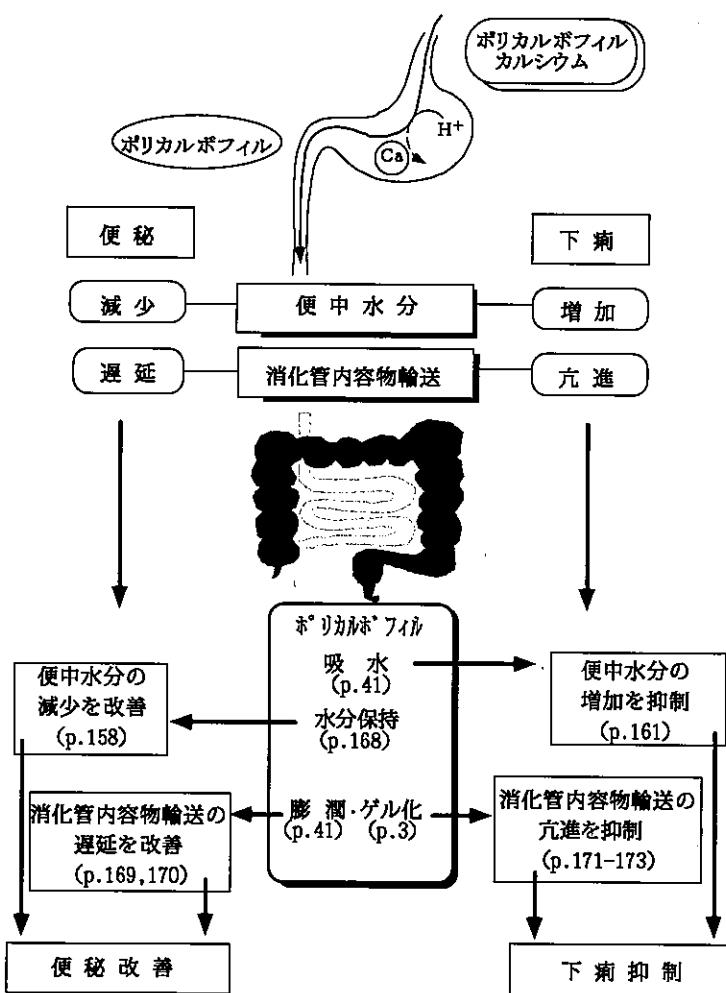
(2) 作用機序

ポリカルボフィルカルシウムの便秘改善作用並びに下痢抑制作用について機序的検討を行い、以下の結論を得た。

ポリカルボフィルカルシウムは、酸性条件下でカルシウムを遊離する（　）ことから、胃内でカルシウムが遊離してポリカルボフィルになると考えられる。

ポリカルボフィルは、小腸や大腸の様な中性条件下で高い吸水性を示し、吸水に伴い膨潤（　）・ゲル化（p.3）することから、便秘時には消化管内で水分を吸水、保持して、減少した便中水分を改善するとともに、膨潤して遅延した消化管内容物の輸送を改善することにより便秘を改善すると考えられる。また、下痢時には増加した余剰な水分を吸水して便中水分の増加を抑制するとともに、ゲル化して亢進した消化管内容物の輸送を抑制することにより下痢を抑制すると考えられる（図ホー11）。

以上、本剤は生体に吸収されずに消化管の内腔において内容物の物理的性状を正常化させることが薬理効果の本質であると考えられる。このため、ほぼ同じ用量域で便秘と下痢を改善並びに抑制する。



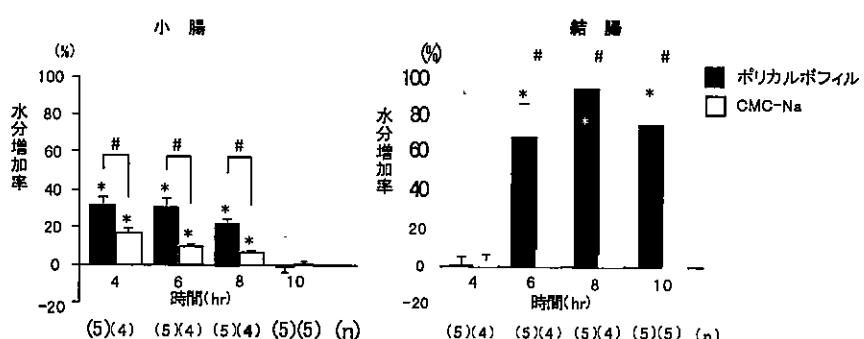
図ホー11 ポリカルボフィルカルシウムの作用機序（まとめ）

1) ラットの消化管内水分保持作用

方法：7週齢のSD系雄性ラットを用い、ポリカルボフィル及びCMC-Naを1000mg/kgの用量で経口投与して4, 6, 8, 10時間後に小腸と結腸を摘出し、腸管内容物の水分含量を測定した。

結果：ポリカルボフィルは小腸では投与後8時間まで、結腸では投与後6時間から10時間以降まで水分含量の増加作用を示した。CMC-Naは小腸では投与後8時間まで水分含量増加作用を示したが、ポリカルボフィルに比べて作用は弱く、結腸においては水分含量に変化を及ぼさなかった（図ホー12）。

結論：本剤は、消化管内でCMC-Naより強い水分保持作用を示す。



図ホー12 消化管内水分保持効果

水分含量は腸管内容物の単位乾燥重量当たりの水分の重量とし、水分増加率は、Vehicleに対する各薬物の水分含量の増加率を示す。値は平均士標準誤差を示し、(n)は各群の例数を示す。Vehicleに対して、* ; p<0.05, CMC-Naに対して、# ; p<0.05 (Student の t-検定)。

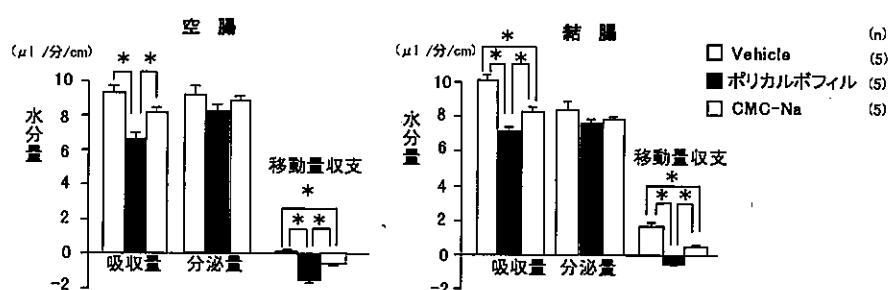
2) ラット消化管の水分吸収と分泌に及ぼす影響

方法：7週齢のWistar系雄性ラットを用い、ウレタン麻酔下に空腸又は結腸の内腔を生体位に灌流した。

灌流液中には³H₂O及び¹⁴C-polyethylene glycolを加え、灌流前と灌流後のサンプル液中の³H及び¹⁴Cの放射エネルギーから消化管の水分吸収量と移動量收支を求め、分泌量を算出した。なお、薬物は1%の濃度で灌流液中に加えた。

成績：ポリカルボフィルは腸管による水の吸収量を減少させたが、分泌に対しては影響を及ぼさなかった。CMC-Naも同様の作用を示したが、ポリカルボフィルに比べて弱かった（図ホー13）。

結論：本剤は、消化管の水分吸収に抵抗して消化管内で水分を保持すると考えられる。また、その作用はCMC-Naに比べて強い。



図ホー13 腸管を介した水の移動に及ぼす影響

値は平均士標準誤差を示し、(n)は各群の例数を示す。* ; p<0.05 (Schefféの多重比較検定)。

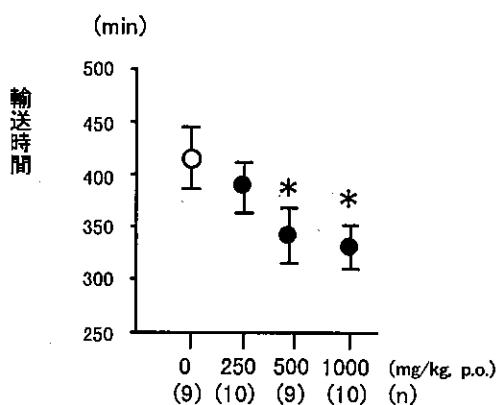
3) 消化管内容物輸送に及ぼす影響

①正常マウスの全腸管輸送能に対する作用

方法：5週齢のICR系雄性マウスを用い、マーカーとして40%硫酸バリウムを経口投与後、硫酸バリウムが便中に排出されるまでの時間を測定した。薬物は硫酸バリウム投与の1時間前に経口投与した。

成績：ポリカルボフィルは500 mg/kg以上の用量で硫酸バリウムの排出時間を短縮する作用を示した（図ホー14）。

結論：本剤は、消化管内容物の輸送を促進する。



図ホー14 正常マウスの全腸管輸送能時間に対する作用

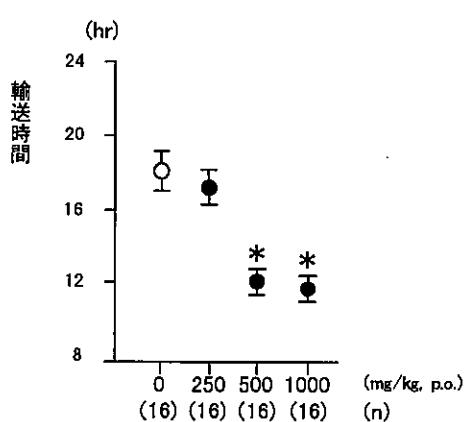
値は平均士標準誤差を示し、(n)は各群の例数を示す。Vehicle (0 mg/kg) に対して、*; p<0.05 (Williams の多重比較検定)。

②正常ラットの全腸管輸送能に対する作用

方法：7週齢のSD系雄性ラットを用い、マーカーとしてカルミンを経口投与後、カルミンが便中に排出されるまでの時間を測定した。薬物はカルミンと同時に経口投与した。

成績：ポリカルボフィルは500 mg/kg以上の用量でカルミンの排出時間を短縮する作用を示した（図ホー15）。

結論：本剤は、消化管内容物の輸送を促進する。



図ホー15 正常ラットの全腸管輸送能時間に対する作用

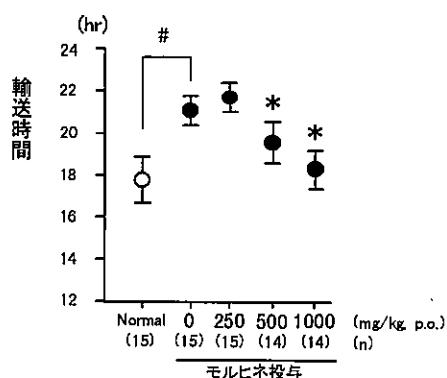
値は平均士標準誤差を示し、(n)は各群の例数を示す。Vehicle (0 mg/kg) に対して、*; p<0.05 (Williams の多重比較検定)。

③モルヒネ抑制下におけるラットの全腸管輸送能に対する作用

方法：7週齢のSD系雄性ラットを用いた。ラットにカルミンを経口投与し、1時間後にモルヒネ10mg/kgを経口投与して、カルミンが便中に排出されるまでの時間を測定した。薬物はカルミンと同時に経口投与した。

成績：ポリカルボフィルはモルヒネ投与によって遅延したカルミン排出時間を500mg/kg以上の用量で短縮させる作用を示した（図ホー16）。

結論：本剤は、モルヒネ投与による便秘状態において遅延した消化管内容物の輸送を改善することにより便秘を改善すると考えられる。



図ホー16 モルヒネ抑制下におけるラットの全腸管輸送能に対する作用

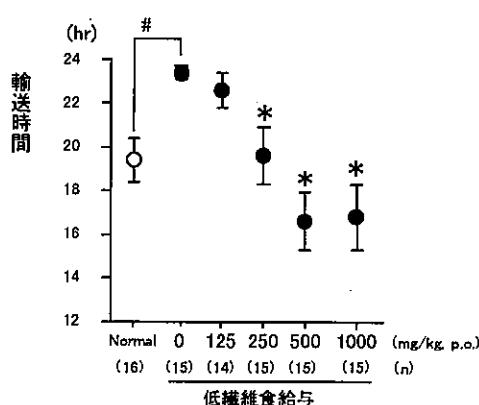
値は平均土標準誤差を示し、(n)は各群の例数を示す。Vehicle (0mg/kg) に対して、* ; p<0.05 (Williams の多重比較検定)。Normal (モルヒネ無処置) に対して、# ; p<0.05 (Student の t-検定)。

④低纖維食給与下におけるラットの全腸管輸送能に対する作用

方法：7週齢のSD系雄性ラットを用いた。纖維成分を減少させた飼料を1週間給与した後、カルミンを経口投与して便中に排出されるまでの時間を測定した。薬物はカルミンと一緒に経口投与した。

成績：ポリカルボフィルは低纖維食給与によって遅延したカルミン排出時間を用量依存的に短縮させる作用を示し、その作用は250mg/kg以上の用量において有意であった（図ホー17）。

結論：本剤は、纖維成分の摂取不足による便秘状態において、遅延した消化管内容物の輸送を改善することにより便秘を改善すると考えられる。



図ホー17 低纖維食給与ラットの全腸管輸送能に対する作用

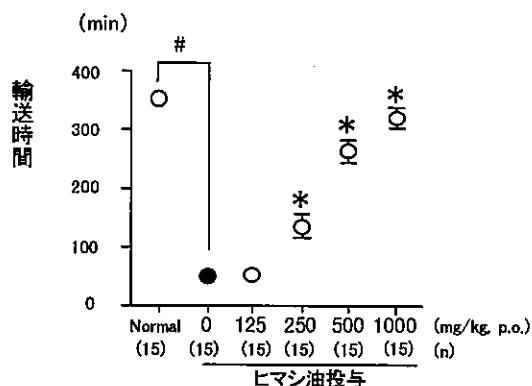
値は平均土標準誤差を示し、(n)は各群の例数を示す。Vehicle (0mg/kg) に対して、* ; p<0.05 (Williams の多重比較検定)。Normal (通常食給与) に対して、# ; p<0.05 (Student の t-検定)。

⑤ヒマシ油亢進下におけるラットの全腸管輸送能に対する作用

方法：7週齢の Wistar 系雄性ラットを用いた。ラットを一夜絶食後、カルミンを経口投与して1時間後にヒマシ油 0.75 mL を経口投与し、カルミンが便中に排出されるまでの時間を測定した。薬物はカルミンと同時に経口投与した。

成績：ポリカルボフィルは 250 mg/kg 以上の用量でカルミン排出時間を延長させる作用を示した（図ホー18）。

結論：本剤は、ヒマシ油投与による下痢状態において促進された消化管内容物の輸送を抑制することにより、下痢の発現を抑制すると考えられる。



図ホー18 ヒマシ油亢進下におけるラットの全腸管輸送能に対する作用

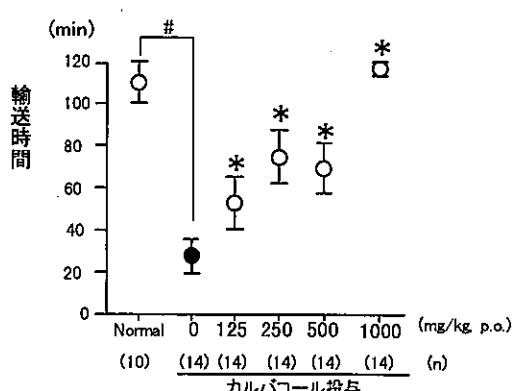
値は平均±標準誤差を示し、(n)は各群の例数を示す。Vehicle (0 mg/kg) に対して、* ; $p < 0.05$ (Williams の多重比較検定)。Normal (ヒマシ油無処置) に対して、# ; $p < 0.05$ (Student の t -検定)。

⑥カルバコール亢進下におけるマウスの全腸管輸送能に対する作用

方法：6週齢の ICR 系雄性マウスを用いた。マウスを一夜絶食後、カルミンを経口投与して1時間後にカルバコール 1 mg/kg を皮下投与し、カルミンが便中に排出される時間を測定した。薬物はカルミンと一緒に経口投与した。

成績：ポリカルボフィルはカルバコールによって促進されたカルミン排出時間を 125 mg/kg 以上の用量で延長させる作用を示した（図ホー19）。

結論：本剤は、カルバコール投与による下痢状態において促進された消化管内容物の輸送を抑制することにより、下痢の発現を抑制すると考えられる。



図ホー19 カルバコール亢進下におけるマウスの全腸管輸送能に対する作用

値は平均±標準誤差を示し、(n)は各群の例数を示す。Vehicle (0 mg/kg) に対して、* ; $p < 0.05$ (Williams の多重比較検定)。Normal (カルバコール無処置) に対して、# ; $p < 0.05$ (Student の t -検定)。

4) 下痢抑制作用と作用発現部位

①ラットのヒマシ油誘発下痢抑制効果

方法：7週齢の Wistar 系雄性ラットを用いた。ラットを一夜絶食後、ポリカルボフィルとカルミンを同時に経口投与して1時間後にヒマシ油 0.75 mL を経口投与し、4時間以内の下痢発現と、カルミンを指標としたポリカルボフィルの便中への排出を観察した。

成績：ポリカルボフィルの 500 mg/kg 以上の用量において下痢便又は軟便の発現が無かった個体を除いて、カルミンと下痢便あるいは軟便が同時に排出された（表ホー8）。

結論：ヒマシ油投与による下痢状態において、本剤は便に混じて下痢を抑制する。本剤の下痢抑制作用に便水分吸収作用が関与すると考えられる。

表ホー8 ラットのヒマシ油誘発下痢とポリカルボフィルの排出

用量 (mg/kg, p.o.)	排出状況(例数)					計
	1	2	3	4	5	
0	0	10	0	0	0	10
250	0	10	0	0	0	10
500	0	3	0	4	2	9
1000	0	1	0	6	3	10

排出状況は、下痢よりもカルミンが早く排出：1、下痢便中にカルミンを混じて排出：2、カルミンより下痢便・軟便が早く排出：3、下痢ではなく、軟便中にカルミンを混じて排出：4、下痢便・軟便、カルミンの排出がない：5、で表した。

②マウスのPGE₂誘発下痢抑制効果

方法：5週齢の ICR 系雄性マウスを用いた。マウスを一夜絶食後、ポリカルボフィルとカルミンを同時に経口投与して1時間後にPGE₂ 0.3 mg/kgを腹腔内投与し、1時間以内の下痢発現とカルミンを指標としたポリカルボフィルの便中への排出を観察した。

成績：ポリカルボフィルの 0 及び 1000 mg/kgにおいて、下痢便・軟便にカルミンを混じて排出した個体を除いて、カルミンよりも下痢便・軟便が早く排出された（表ホー9）。

結論：PGE₂投与による下痢状態において、本剤は便中排出される前に下痢を抑制すると考えられる。

表ホー9 マウスのPGE₂誘発下痢とポリカルボフィルの排出

投与量 (mg/kg, p.o.)	排出状況(例数)					便性状スコア
	1	2	3	4	計	
0	0	3	12	0	15	1.9 ± 0.1
1,000	0	1	14	0	15	1.4 ± 0.1 *

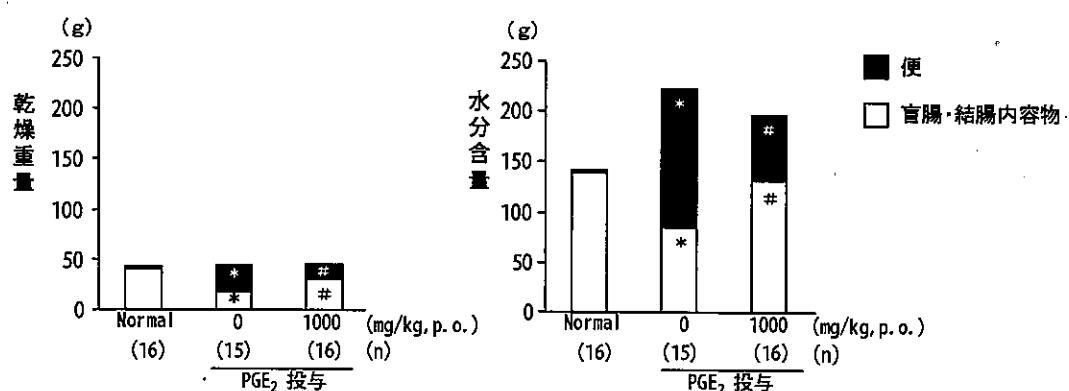
排出状況は、下痢便・軟便よりもカルミンが早く排出：1、下痢便・軟便中にカルミンを混じて排出：2、カルミンより下痢便・軟便が早く排出：3、下痢便・軟便、カルミンの排出がない：4、で表した。便性状スコアは観察時間内に排出された便のうち、最も性状が悪化したものを探用し、正常：0、軟便：1、水様便：2で表した。値は平均±標準誤差を示し、Vehicle (0 mg/kg) に対して、*; p<0.05 (Student の t-検定)。

③マウスの PGE₂ 誘発下痢における消化管内容物重量と便重量に対する作用

方法：5週齢の ICR 系雄性マウスを用いた。マウスを一夜絶食後、ポリカルボフィルを経口投与して1時間後に PGE₂ 0.3 mg/kgを腹腔内投与し、PGE₂ 投与 20 分後の消化管内容物と便について、乾物重量と水分含量を測定した。

成績：PGE₂ により、盲腸・結腸内容物と便の水分含量の総和は増加したが、乾物重量の総和に変化は無かった。ポリカルボフィルの投与により、便の水分含量が減少し、盲腸・結腸内容物の水分含量が増加したが、乾物重量の総和は変化しなかった（図ホー20）。

結論：PGE₂ 誘発下痢において、本剤は消化管内に存在することにより、消化管内容物の輸送を抑制して下痢便の排出を抑制すると考えられる。



図ホー20 PGE₂ 誘発下痢におけるマウスの消化管内容物と便に対する作用

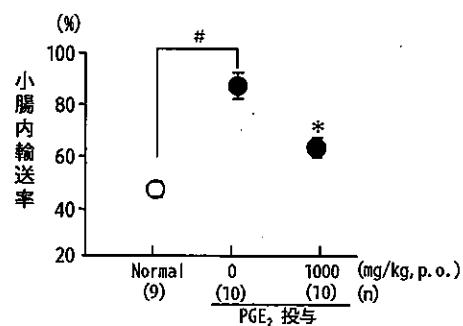
値は平均値を示し、(n)は各群の例数を示す。Vehicle (0 mg/kg) に対して * ; p<0.05, Normal (PGE₂ 無処置) に対して, # ; p<0.05 (Student の t-検定)。

④PGE₂亢進下におけるマウスの小腸輸送能に対する作用

方法：5週齢の ICR 系雄性マウスを用いた。マウスを一夜絶食後、小腸輸送のマーカーとして炭末を経口投与するとともに PGE₂ 0.1 mg/kgを腹腔内投与し、20分後に消化管を摘出して小腸内輸送率を測定した。薬物は炭末投与の1時間前に経口投与した。

成績：ポリカルボフィルは、PGE₂ によって促進された炭末の小腸内輸送を抑制した（図ホー21）。

結論：本剤は、PGE₂ 投与により促進された小腸内容物の輸送を抑制することにより下痢発現を抑制すると考えられる。



図ホー21 PGE₂ 誘発下痢におけるマウスの小腸内輸送率に対する作用

小腸内輸送率は、幽門から盲腸までの長さに対する幽門から炭末先端までの距離の百分率を示す。値は平均士標準誤差を示し、(n)は各群の例数を示す。Vehicle (0 mg/kg) に対して * ; p<0.05, Normal (PGE₂ 無処置) に対して, # ; p<0.05 (Student の t-検定)。

(3) 臨床用量と動物モデルにおける有効用量

本剤は消化管から吸収されずに消化管の内腔において内容物の物理的性状を正常化させると考えられることから、ヒトと動物モデルにおける本薬の便中濃度を比較した。その結果、本薬はヒトと動物モデルで便中に同程度に混在すると推定された。

1) 便秘改善効果

有効用量と便重量から推定した便中の有効濃度は、ヒトで 1.5 ~ 3.8 %、動物で 3.6 ~ 4.0 %とほぼ同程度であった（表ホー10）。

表ホー10 ヒトと動物の便重量と有効用量

	ヒト	ラット (p.155)	イヌ (p.154)
投薬量 (g/日)	3	0.125 b)	10 c)
便重量 (g/日)	80~200 a)	3.5	250
便中濃度 (%) d)	1.5~3.8	3.6	4.0

a) 文献値¹⁾, b) ラットの排便増加効果、有効用量 (0.5 g/kg) × 平均体重(0.25 kg),

c) イヌの排便増加効果、有効用量 (1.0 g/kg) × 平均体重(10 kg), d) (投薬量 ÷ 排便量) × 100

2) 下痢抑制効果

有効用量と便又は消化管内容物重量から推定した有効濃度は、ヒトで 1.1 ~ 2.8 %、動物で 2.5 ~ 3.3 %とほぼ同程度であった（表ホー11）。

表ホー11 ヒトと動物の下痢便重量と有効用量

	ヒト	イヌ (p.159)	ラット (p.161)	マウス (p.173)
正常便重量 (g)	80~200 a)	254	0.0235	0.0034
正常便水分含有率 (%)	75 b)	75 c)	51 c)	65 c)
正常便乾物重量 (g)	20~50 d)	63	0.0114	0.0012
下痢便水分含有率 (%)	81.3 e)	81.3	86.5	84.0
下痢便乾物重量 (g)	20~50 f)	64 g)	0.438 g)	0.0261 h)
下痢便重量 (g)	107~267 h)	343	3.363	0.571
投薬量 (g)	3	10 i)	0.110 j)	0.0145 k)
便又は消化管内容物中の濃度 (%) ¹⁾	1.1~2.8	2.9	3.3	2.5

ヒトとイヌは 1 日、ラットはヒマシ油投与後4時間、マウスは PGE₂投与後20分間の値。マウスは消化管内容物と便の重量を合計した結果。a) 文献値¹⁾, b) 文献値²⁾, c) (1-便乾物重量 ÷ 便重量) × 100,

d) 正常便重量 × (1-正常便水分含有率 ÷ 100), e) イヌと同じ水分含有率を想定,

f) 正常便乾物重量と同量と推定, g) (1-下痢便水分含有率 ÷ 100) × 下痢便重量,

h) 下痢便乾物重量 ÷ (1-下痢便水分含有率 ÷ 100), i) 有効用量 (1 g/kg) × 平均体重(10 kg),

j) 有効用量 (0.5 g/kg) × 平均体重(0.22 kg),

k) 正常動物と、PGE₂誘発下痢動物に本薬を投与した群における小腸～糞便の乾物量の差,

l) (投薬量 ÷ 下痢便重量) × 100

1) 佐々木太輔：臨床成人病26 (10), 1184-1188 (1996)

2) 下山 孝編集：見て学ぶ消化器病学 [消化管]，診断と治療社，24 (1997)

2. 一般薬理試験

総 括

本剤の一般薬理試験をマウス、ラット、イヌを用いて実施した。その結果、本剤は 2000 mg/kg までの用量において、一般症状及び行動、中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系、腎機能に対して特記すべき影響を及ぼさなかった。

(1) 一般症状及び行動、中枢神経系に及ぼす影響

マウスの一般症状及び行動に及ぼす影響、マウス自発運動量に及ぼす影響、マウスの麻酔及び痙攣誘発作用、マウスの麻酔に及ぼす影響、マウス痙攣増強及び抗痙攣作用、マウスの痛覚に及ぼす影響、ラットの正常体温に及ぼす影響を検討した結果、いずれにおいても特記すべき作用は認められなかった（表ホー12）。

(2) 呼吸・循環器系に及ぼす影響

イヌにおいて、呼吸数、血圧、心拍数、心電図に対して明らかな変化を示さなかった（表ホー12）。

(3) 消化器系に及ぼす影響

ラットの唾液分泌、胃液分泌、胰液分泌、胆汁分泌に対して影響は認められなかった。また、ラットの胃粘膜に対する障害作用はなかった（表ホー12）。

(4) 腎機能に及ぼす影響

ラットの尿量及び尿中電解質に対して影響は認められなかった（表ホー12）。

表ホー12 ポリカルボフィルカルシウムの一般薬理作用一覧表

試験項目		動物種 (n)	適用経路	投与量 (mg/kg)	試験成績
一般症状及び行動・中枢神経系に及ぼす影響	1. 一般症状及び行動に及ぼす影響	マウス (3)	経口	1000 2000	影響を及ぼさなかった
	2. 自発運動量に及ぼす影響	マウス (10)	経口	1000 2000	影響を及ぼさなかった
	3. 麻酔及び痙攣誘発作用	マウス (10)	経口	1000 2000	影響を及ぼさなかった
	4. 麻酔に及ぼす影響 (ヘキサ・ヒタル睡眠増強)	マウス (10)	経口	1000 2000	影響を及ぼさなかった
	5. 痙攣に及ぼす影響 (1)増強作用 1)ペントラーゲル痙攣	マウス (10)	経口	1000 2000	影響を及ぼさなかった
	2)電撃痙攣	マウス (10)	経口	1000 2000	影響を及ぼさなかった
	(2)抗痙攣作用 1)ペントラーゲル痙攣	マウス (10)	経口	1000 2000	影響を及ぼさなかった
	2)電撃痙攣	マウス (10)	経口	1000 2000	影響を及ぼさなかった
及ぼす影響	6. 痛覚に及ぼす影響 (Haffner法)	マウス (10)	経口	1000 2000	影響を及ぼさなかった
	7. 体温に及ぼす影響 (正常体温)	ラット (10)	経口	1000 2000	影響を及ぼさなかった
呼吸・循環器系に及ぼす影響	1. 呼吸・血圧・心拍数・心電図に及ぼす影響	イヌ (3)	経口	1000 2000	影響を及ぼさなかった
消化器系に及ぼす影響	1. 唾液分泌に及ぼす影響	ラット (7)	経口	1000 2000	影響を及ぼさなかった
	2. 胃液分泌に及ぼす影響	ラット (9~10)	経口	1000 2000	影響を及ぼさなかった
	3. 脾液分泌に及ぼす影響*	ラット (6)	十二指腸内	1000 2000	影響を及ぼさなかった
	4. 胆汁分泌に及ぼす影響*	ラット (5~7)	十二指腸内	1000 2000	影響を及ぼさなかった
	5. 胃粘膜障害作用	ラット (7)	経口	1000 2000	影響を及ぼさなかった
及ぼす影響	1. 尿量・尿中電解質に及ぼす影響	ラット (10)	経口	1000 2000	影響を及ぼさなかった

*:ポリカルボフィルの成績

ヘ. 吸収, 分布, 代謝, 排泄

頁

総 括	177
1. 被験物質及びその定量法	180
(1) 標識体	180
1) 被験物質	180
2) 定量法	180
(2) 非標識体	180
1) 被験物質	180
2. 動物における成績	181
(1) 吸 収	181
1) 血中濃度	181
2) 吸収部位	181
3) 吸収率	181
(2) 分 布	182
1) 全身オートラジオグラフィー	182
2) 消化管内移行	183
(3) 代 謝	183
1) 腸内細菌による代謝	183
2) 消化管内代謝（経口投与）	183
(4) 排 泄	184
1) 尿及び糞中排泄	184
2) 胆汁中排泄	184
(5) 消化管損傷ラットにおける吸収	185
(6) 薬物相互作用	186
(7) 栄養物質の吸収に及ぼす影響	187
3. ヒトにおける成績	187
4. 生物学的同等性	188
(1) まとめ	188
(2) 薬力学的試験	188
(3) 溶出試験	189
(4) 膨潤量の比較	190

ヘ. 吸収, 分布, 代謝, 排泄

総括

表ヘー1 吸収, 分布, 代謝, 排泄に関する試験一覧表

試験項目		動物種*	被験物質	投与経路	投与量又は処理濃度	
吸 收	吸収部位	ラット	¹⁴ C 標識体	<i>in situ</i> ループ	100 mg/kg	
	血中濃度	ラット イヌ	¹⁴ C 標識体	経口	100 mg/kg	
分 布	全身オトジ オグ ラバー	ラット	¹⁴ C 標識体	経口	100 mg/kg	
	消化管内移行	ラット	¹⁴ C 標識体	経口	100 mg/kg	
代 謝	腸内細菌	ラット	¹⁴ C 標識体	<i>in vitro</i>	0.2 mg/mL	
	消化管内代謝	ラット	¹⁴ C 標識体	経口	100 mg/kg	
排 泄	尿中排泄	ラット イヌ	¹⁴ C 標識体	経口	100 mg/kg	
	糞中排泄	ラット イヌ	¹⁴ C 標識体	経口	100 mg/kg	
	胆汁中排泄	ラット	¹⁴ C 標識体	経口	100 mg/kg	
	消化管損傷の影響	ラット	¹⁴ C 標識体	経口	100 mg/kg	
薬物相互作用		イヌ	非標識体	経口	200 mg/kg	
	栄養物質の吸収に及ぼす影響	ラット	非標識体	<i>in situ</i> ループ	1% 懸濁液	
生物学的同等性	薬力学的試験					
	溶出試験	—	非標識体	<i>in vitro</i>	—	
	膨潤量の比較	—	非標識体	<i>in vitro</i>	—	

*: ラットは SD 系雄性ラット, イヌは雄性ビーグル犬を用いた.

1. 動物における成績

(1) 吸 収

ラット又はイヌに ¹⁴C-ポリカルボフィルカルシウムを経口投与した時, 血液中放射能濃度はいずれの時間においても検出限界以下であった.

ラットの胃, 十二指腸, 空腸, 回腸, 結・直腸ループ内に ¹⁴C-ポリカルボフィルカルシウム及び ¹⁴C-ポリカルボフィルを投与した時, 投与 4 時間後に各ループ内に残存する放射能はいずれの部位においてもほぼ 100% であった.

(2) 分 布

ラットに ¹⁴C-ポリカルボフィルカルシウムを経口投与した時, いずれの時間においても放射能は消化管内容物以外には認められなかった.

ラットに ¹⁴C-ポリカルボフィルカルシウムを経口投与した時, 放射能は経時的に胃から結・直腸までの消化管を経由して, 最終的に糞中へ排泄された. この時, 投与放射能はほぼ完全に消化管内容物及び糞中より回収された.

(3) 代謝

ラット腸内細菌による代謝について ^{14}C -ポリカルボフィルカルシウム及び ^{14}C -ポリカルボフィルを用いて検討した結果、反応時に得られた気体及び反応液中の酢酸エチルで抽出されるような低分子化合物の生成は認められなかった。

ラットに ^{14}C -ポリカルボフィルカルシウムを経口投与した時、消化管内及び糞中において、酢酸エチルで抽出されるような低分子化合物の生成は見られなかった。

(4) 排泄

ラット又はイヌに ^{14}C -ポリカルボフィルカルシウムを経口投与した時、いずれの動物種においても尿中の放射能の排泄は認められず、糞中に投与放射能のそれぞれ 96.3%、101.6%が回収された。

ラットに ^{14}C -ポリカルボフィルカルシウムを経口投与した時、胆汁及び尿中に放射能の排泄は認められず、投与放射能はほぼ完全に糞及び消化管内容物より回収された。

以上のように、経口投与されたポリカルボフィルカルシウムは消化管から吸収されずに、消化管内を移行し、また、腸内で分解されずに未変化体として糞中に排泄されるものと考えられた。

(5) 消化管損傷ラットにおける吸収

消化管潰瘍ラットに ^{14}C -ポリカルボフィルカルシウムを経口投与した時、血液中放射能濃度はいずれの時間においても検出限界以下であり、また、胆汁及び尿中にはいずれも放射能は認められず、糞及び消化管内容物中からほぼ完全に投与放射能が回収されたことから、ポリカルボフィルカルシウムは正常な状態と同様に、消化管に潰瘍などの損傷がある場合も、吸収される可能性はほとんどないものと考えられた。

(6) 薬物相互作用

イヌにマレイン酸トリメブチン、ジアゼパム、臭化チキジウム、シメチジン又はジギトキシンを単独投与及びポリカルボフィルカルシウムを併用投与した時のそれぞれの血漿中薬物濃度推移を指標として各種薬物の吸収に及ぼすポリカルボフィルカルシウムの影響について検討した結果、ポリカルボフィルカルシウムはこれら薬物の吸収に影響を及ぼさなかった。

(7) 栄養物質の吸収に及ぼす影響

糖(3-O-メチル-D-グルコース)、アミノ酸(L-フェニルアラニン)、ビタミン(ビタミンA)及び脂質(ホスファチジルコリン)の吸収に及ぼすポリカルボフィルの影響に関して、*in situ modified*ループ法を用いて検討された試験成績より、生体内においてポリカルボフィルが栄養物質の吸収に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

2. ヒトにおける成績

動物における成績に記載したように、ポリカルボフィルカルシウムは経口投与された後、吸収されることなく、また腸内細菌による代謝を受けることなく消化管内を移動し、最終的に糞中に排泄されることが明らかであり、消化管からの吸収を示唆するデータが得られなかつたため、ヒトでの吸収、分布、代謝、排泄については検討を行なわなかつた。

3. 生物学的同等性

本剤には錠剤及び細粒剤の2製剤があり、これら製剤間の生物学的同等性を指標として検討した。その結果、
薬理効果を
両製剤の投与によっていずれも
が有意に
增加し、両製剤の効果は同程度であった。
においても、両製剤の投与によ
って
の有意な減少が認められると共に、両製剤投与時の
は同程度であった。また、溶
出試験においても溶出試験法に関する基準に適合し、溶出試験における膨潤量においても製剤間に差
は見られなかった。したがって、錠剤及び細粒剤は生物学的に同等であると考えられた。
なお、臨床試験における錠剤及び細粒剤の3.0 g/日における最終全般改善度の改善率（「改善」以上
の割合）は、それぞれ64.4%（237/368）、61.0%（50/82）であった（p.281）。

1. 被験物質及びその定量法

(1) 標識体

1) 被験物質

試験に用いた¹⁴C-ポリカルボフィルカルシウムは図へー1に示す合成法により、北陸製薬株式会社にて合成した。得られた2ロットの¹⁴C-ポリカルボフィルカルシウムの比放射能は10.4及び10.8 kBq/mg、カルシウム含量は_____及び_____%であった(表へー2)。なお、吸水能は非標識ポリカルボフィルカルシウムの規格に適合していた。また、¹⁴C-ポリカルボフィルカルシウム(ロット番号C72-1X)の粒度分布を測定したところ、膨潤したゲルの平均粒子径は_____μmであり、非標識ポリカルボフィルカルシウムの粒度(_____μm)とほぼ一致していることが確認された。

¹⁴C-ポリカルボフィルは¹⁴C-ポリカルボフィルカルシウムを_____で脱カルシウム処理することにより用時調製した。¹⁴C-ポリカルボフィルカルシウムは試験まで4℃で保存した。

(省 略)

図へー1 ¹⁴C-ポリカルボフィルカルシウムの合成法 (*:¹⁴Cの標識位置)

表へー2 ¹⁴C-ポリカルボフィルカルシウムの物理化学的性質

ロット番号	比放射能 (kBq/mg)	
C51-1X	10.4	
C72-1X	10.8	

2) 定量法

放射能の測定は¹⁴C-ポリカルボフィルカルシウム又は¹⁴C-ポリカルボフィル投与後得られた試料を直接もしくは燃焼処理後、液体シンチレーションカウンターにて行った。放射能のクエンチングの補正是外部線源(¹³⁷Cs)チャンネル比法により行った。

(2) 非標識体

1) 被験物質

試験に用いたポリカルボフィルカルシウムは原薬の規格に適合したものを使用した。

2. 動物における成績

(1) 吸收

1) 血中濃度

ラット及びイヌに ^{14}C -ポリカルボフィルカルシウムを 100 mg/kg 経口投与した時の血液(全血液) 中放射能濃度はいずれの測定時点(投与後 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, 24, 48 hr)においても検出限界($0.2 \mu\text{g eq./mL}$)以下であった。

2) 吸収部位

ラットを用いた *in situ* ループ法により、消化管からの吸収について ^{14}C -ポリカルボフィルカルシウム及び ^{14}C -ポリカルボフィルを用いて検討した。その結果、いずれの部位においても各ループ内の放射能残存率はほぼ 100% であった(表へ-3)。

表へ-3 ラットにおけるポリカルボフィルカルシウム及びポリカルボフィルの消化管吸収

部位	投与後 4 時間の残存率(投与量に対する %)	
	^{14}C -ポリカルボフィルカルシウム	^{14}C -ポリカルボフィル
胃	95.4 ± 1.7	96.2 ± 2.5
十二指腸	101.0 ± 2.2	101.8 ± 1.2
空腸	98.7 ± 4.1	96.0 ± 1.5
回腸	102.4 ± 3.3	100.9 ± 3.9
結直腸	101.1 ± 2.3	100.7 ± 3.9

投与量: 100 mg/kg , 平均値±標準誤差, n=4

3) 吸収率

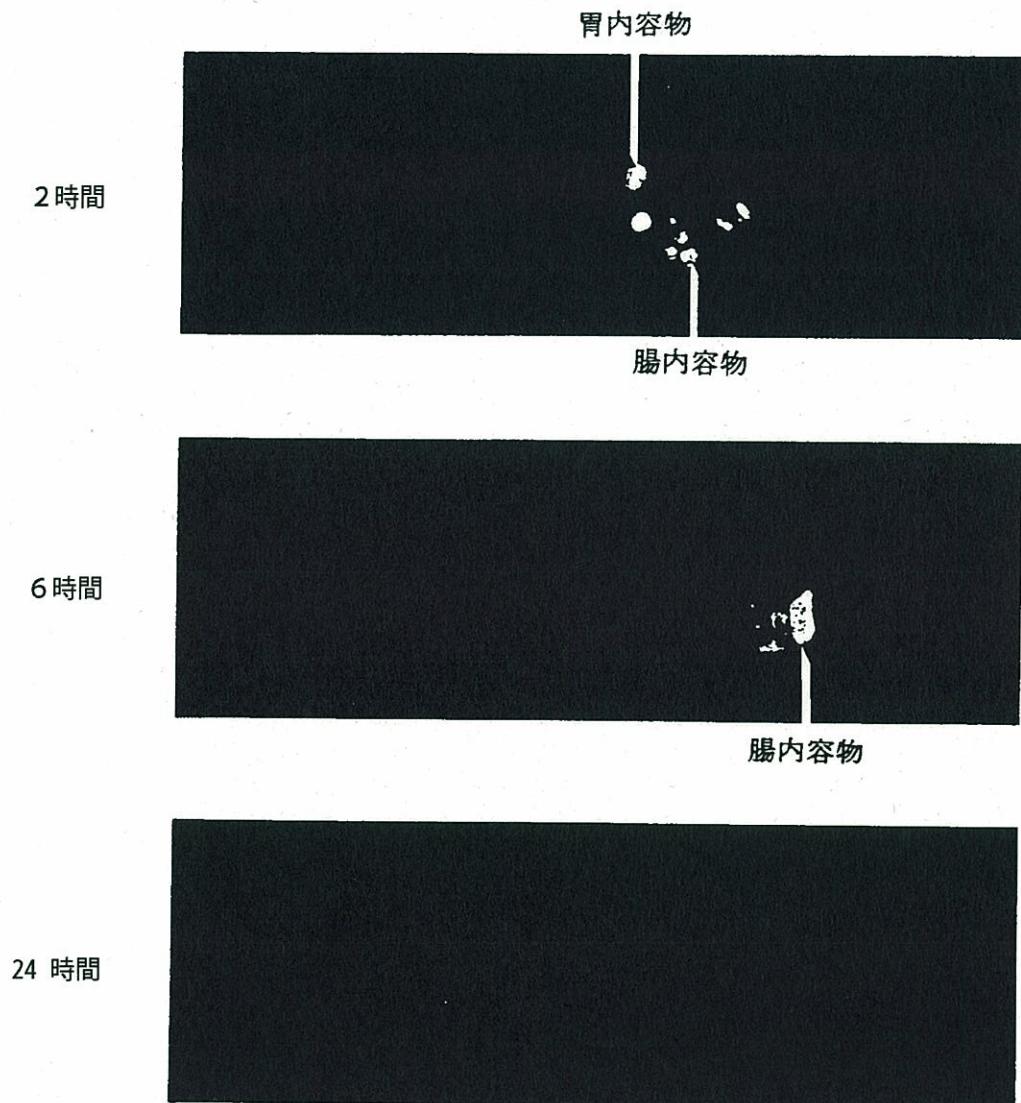
ラットに ^{14}C -ポリカルボフィルカルシウムを経口投与した時、血液中(本頁上記)、組織中(p.182、図へ-2)、尿中(p.184、図へ-3)及び胆汁中(p.184、表へ-5)に放射能は検出されなかった。また、イヌにおいても ^{14}C -ポリカルボフィルカルシウムを経口投与した時、血液中(本頁上記)及び尿中(p.184、図へ-3)に放射能は検出されなかった。更に、ラット *in situ* ループ法による ^{14}C -ポリカルボフィルカルシウム及び ^{14}C -ポリカルボフィルを用いた消化管吸収試験においても吸収が認められなかった(本頁上記)。

以上のことから、ラット及びイヌにおいてポリカルボフィルカルシウムは消化管から吸収されないと考えられた。

(2) 分 布

1) 全身オートラジオグラフィー

ラットに¹⁴C-ポリカルボフィルカルシウムを100 mg/kg 経口投与し、体内分布について全身オートラジオグラフィーにより検討した。その結果、いずれの時間においても胃内容物及び腸内容物を除く全ての組織において放射能の分布は認められなかった（図ヘ-2）。



図ヘ-2 ラットに¹⁴C-ポリカルボフィルカルシウムを100 mg/kg 経口投与した時の
全身オートラジオグラム

2) 消化管内移行

ラットに ^{14}C -ポリカルボフィルカルシウムを 100 mg/kg 経口投与し、放射能の消化管内移行について検討した。その結果、投与放射能は経時的に胃から結・直腸の各消化管を経由して最終的に糞中へ排泄された（表へー4）。各時点における放射能の回収率の総計は $96.6 \sim 103.5\%$ であり、いずれの時点においても放射能はほぼ完全に回収された。

表へー4 ラットに ^{14}C -ポリカルボフィルカルシウムを 100 mg/kg 経口投与した時の消化管内容物及び糞からの放射能の回収率

	回収率(投与量に対する%)				
	1 hr	4 hr	6 hr	12 hr	24 hr
胃	71.0 ± 4.7 (68.9 ± 5.5)	16.0 ± 3.4 (16.5 ± 3.6)	8.5 ± 1.0 (8.9 ± 1.1)	0.1 ± 0.0 (0.1 ± 0.0)	0.1 ± 0.1 (0.1 ± 0.1)
十二指腸	0.3 ± 0.1 (0.3 ± 0.1)	0.0 ± 0.0 (0.0 ± 0.0)	0.0 ± 0.0 (0.0 ± 0.0)	N.D.	N.D.
上部小腸	7.2 ± 0.8 (7.0 ± 0.8)	6.8 ± 1.8 (7.0 ± 1.8)	1.8 ± 0.5 (1.9 ± 0.5)	N.D.	0.4 ± 0.4 (0.3 ± 0.3)
下部小腸	24.9 ± 5.9 (23.8 ± 5.3)	47.3 ± 13.3 (48.5 ± 13.3)	26.8 ± 8.6 (27.6 ± 9.0)	0.1 ± 0.1 (0.1 ± 0.1)	0.7 ± 0.7 (0.7 ± 0.7)
盲腸	0.0 ± 0.0 (0.0 ± 0.0)	21.1 ± 11.9 (22.1 ± 12.5)	43.2 ± 5.9 (44.8 ± 6.4)	24.1 ± 3.1 (24.7 ± 3.4)	2.3 ± 0.6 (2.2 ± 0.5)
結・直腸	N.D.	5.7 ± 3.9 (6.0 ± 4.1)	13.5 ± 4.8 (14.0 ± 5.0)	39.7 ± 21.4 (40.0 ± 21.4)	1.6 ± 0.7 (1.5 ± 0.7)
糞	N.D.	N.D.	2.8 ± 2.7 (2.9 ± 2.8)	34.1 ± 19.9 (35.1 ± 20.3)	97.1 ± 1.6 (95.1 ± 2.0)
総計	103.5 ± 1.7 (100)	96.9 ± 0.9 (100)	96.6 ± 2.1 (100)	98.1 ± 2.3 (100)	102.1 ± 2.5 (100)

N.D. : 検出限界(投与放射能の $0.03 \sim 0.04\%$)，平均値±標準誤差，n=4，括弧内の数値は各時間における消化管内容物及び糞中放射能の総計を 100% とした時の割合を示す。

(3) 代謝

1) 腸内細菌による代謝(n=4)

ラット3匹分の腸内容物を採取してホモジネートを調製し、 ^{14}C -ポリカルボフィルカルシウム又は ^{14}C -ポリカルボフィル 20 mg と嫌気性条件下 37°C で反応させ、発生する $^{14}\text{CO}_2$ をトラップ液としてモノエタノールアミン・メタノール混液(2:3)を用い捕集した。更に24時間後の反応液を酢酸エチルで 1 mol/L 塩酸酸性、 0.5 mol/L リン酸緩衝液条件(pH 7)及び 1 mol/L 水酸化ナトリウム塩基性条件下抽出することにより、*in vitro*での代謝について検討した。その結果、反応後4, 8, 12, 24時間のトラップ液(検出限界: 反応放射能量の 0.03%)及び酢酸エチル抽出液(検出限界: 0.08%)中に放射能が認められなかったことから、ポリカルボフィルカルシウム及びポリカルボフィルは腸内細菌による代謝を受けないものと考えられた。

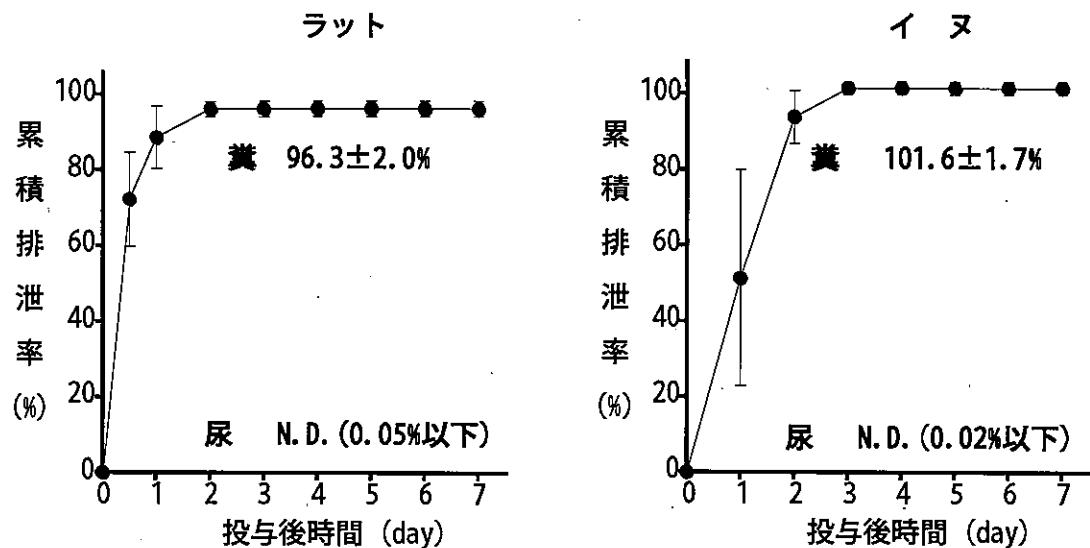
2) 消化管内代謝(経口投与, n=4)

ラットにおける消化管内移行(本頁上記)の試料すなわち、非絶食条件下 ^{14}C -ポリカルボフィルカルシウムを 100 mg/kg 経口投与し、所定時間に採取した消化管内容物及び糞のホモジネートを 1 mol/L 塩酸酸性、 0.5 mol/L リン酸緩衝液条件(pH 7)及び 1 mol/L 水酸化ナトリウム塩基性条件下、酢酸エチルで抽出し、消化管内代謝について検討した。その結果、酢酸エチル抽出液中には放射能が認められなかつたことから(検出限界: 消化管内容物中放射能の $0.05 \sim 0.10\%$)、ポリカルボフィルカルシウムは消化管内で代謝を受けないものと考えられた。

(4) 排泄

1) 尿及び糞中排泄

ラット及びイヌに¹⁴C-ポリカルボフィルカルシウムを100 mg/kg 経口投与した時の尿糞中排泄について検討した。その結果、いずれの種においても尿中に放射能の排泄は認められず、糞中に投与放射能のほぼ100%が回収された(図へー3)。



図へー3 ラット及びイヌに¹⁴C-ポリカルボフィルカルシウムを100 mg/kg 経口投与した時の尿糞中放射能排泄(平均値±標準誤差, n:ラット; 4, イヌ; 3)

2) 胆汁中排泄

ラットに¹⁴C-ポリカルボフィルカルシウムを100 mg/kg 経口投与した時の胆汁中排泄について検討した。その結果、胆汁及び尿中にはいずれも放射能は認められず、糞及び消化管内容物中からほぼ完全に投与放射能が回収された(表へー5)。

表へー5 胆管ろう形成ラットに¹⁴C-ポリカルボフィルカルシウムを100 mg/kg 単回経口投与した時の放射能の胆汁、尿及び糞中排泄

投与後時間 (hr)	放射能の排泄率(投与量に対する%)				
	胆汁	尿	糞	消化管内容物	総計
0~4	N.D.	N.D.	N.D.	N.T.	-
0~8	N.D.	N.D.	N.D.	N.T.	-
0~12	N.D.	N.D.	N.D.	N.T.	-
0~24	N.D.	N.D.	79.2±4.3	N.T.	-
0~48	N.D.	N.D.	89.4±4.6	11.3±4.5	100.7±1.1

平均値±標準誤差, n=5, N.D.: 検出限界(0.03~0.04%)以下, N.T.: 測定せず

(5) 消化管損傷ラットにおける吸収

消化管に損傷がある場合の本剤の吸収性について、メピリゾールを 200 mg/kg の用量で皮下投与することにより作製したラット消化管潰瘍モデルを用いて検討を行った。作製したラット消化管潰瘍モデルに ^{14}C -ポリカルボフィルカルシウムを経口投与後、血液中放射能濃度及び尿・胆汁中への排泄率を測定した。なお、この時用いたラット潰瘍モデルには、 ^{14}C -ポリカルボフィルカルシウム投与から試験終了相当の時間、腺胃部及び十二指腸に明らかな潰瘍が発生していることが確認された。

1) 血液中濃度

メピリゾール処置ラットに ^{14}C -ポリカルボフィルカルシウム 100 mg/kg を経口投与し、血液中放射能濃度について検討した。その結果、血液中放射能濃度はいずれの測定時点(投与後 0.5, 1, 2, 4, 8, 24 hr)においても検出限界($0.2 \mu\text{g eq./mL}$)以下であった。

2) 尿・胆汁中排泄率

メピリゾール処置ラットに胆管ろうを形成し、その後 ^{14}C -ポリカルボフィルカルシウム 100 mg/kg を経口投与し、放射能の排泄について検討した。その結果、 ^{14}C -ポリカルボフィルカルシウム投与後 24 時間までの尿・胆汁中に放射能は検出されなかった(検出限界:0.03%)。一方、糞及び消化管内容物中の放射能の合計は $100.1 \pm 1.6\%$ とほぼ完全に回収された(表へ-6)。

表へ-6 胆管ろう形成消化管潰瘍ラットに ^{14}C -ポリカルボフィルカルシウムを 100 mg/kg 単回経口投与した時の放射能の胆汁、尿及び糞中排泄

投与後時間 (hr)	放射能の排泄率(投与量に対する %)				
	胆汁	尿	糞	消化管内容物	総計
0~4	N.D.	N.D.	N.D.	N.T.	—
0~8	N.D.	N.D.	N.D.	N.T.	—
0~12	N.D.	N.D.	4.5±3.0	N.T.	—
0~24	N.D.	N.D.	88.3±6.2	11.8±7.0	100.1±1.6

平均値±標準誤差, n=4, N.D.: 検出限界(0.03%)以下, N.T.: 測定せず, —: 計算せず

以上のことから、ポリカルボフィルカルシウムを潰瘍形成ラットに経口投与した時、ポリカルボフィルカルシウムは消化管より吸収されないことが確認され、ポリカルボフィルカルシウムは正常な状態と同様に、消化管に潰瘍などの損傷がある場合も、吸収される可能性はほとんどないものと考えられた。

(6) 薬物相互作用

イヌに各種薬物を単独投与及びポリカルボフィルカルシウムを 200 mg/kg 併用投与した時の各種薬物の血漿中濃度推移を指標として、ポリカルボフィルカルシウムの併用が他剤の吸収に及ぼす影響について検討した。薬物としては、本剤の薬効を考慮して併用の可能性の高い薬物という観点及びポリカルボフィルが酸性基を有する高分子化合物であるという点も考慮し、マレイン酸トリメブチン、ジアゼパム、臭化チキジウム、シメチジン及びジギトキシンを選択した。試験はイヌを用いたクロスオーバー法にて行った。その結果、併用薬物の血漿中濃度はいずれの時間においても単独投与及びポリカルボフィルカルシウム併用投与時で差は認められず、薬物速度論的パラメーターについても両者間に差は見られなかった（表ヘー7）。したがって、ポリカルボフィルカルシウムはこれら薬物の吸収に影響を及ぼさないものと考えられた。

表ヘー7 イヌにおける各種薬物の薬物速度論的パラメーターに及ぼすポリカルボフィルカルシウム 200 mg/kg 併用投与の影響（クロスオーバー法）

薬物 (投与量)	測定法	群	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-∞} (ng·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
マレイン酸 トリメブチン (40 mg/kg)	HPLC 法	単独	373.8±56.5	0.75±0.16	826.6±132.2	2.89±0.23
		併用	403.8±62.9	0.60±0.17	909.3±215.2	3.70±0.71
ジアゼパム (2 mg/kg)	HPLC 法	単独	43.21± 8.52	0.40±0.06	48.65±9.18	2.20±0.32
		併用	49.63±12.87	0.40±0.06	47.41±8.76	1.79±0.25
臭化 チキジウム (2 mg/kg)	HPLC 法	単独	123.4±22.1	2.00±0.55	496.6±73.5	2.96±0.37
		併用	114.1± 9.2	1.00±0.27	446.5±66.8	2.64±0.32
シメチジン (160 mg/kg)	HPLC 法	単独	82.36±5.51 ¹⁾	1.20±0.20	317.0±10.1 ³⁾	2.15±0.11
		併用	81.27±3.04 ¹⁾	1.00±0.00	323.7±11.2 ³⁾	2.02±0.07
ジギトキシン (0.04 mg/kg)	RI 法	単独	43.69±2.48 ²⁾	0.45±0.15	661.4±91.7 ⁴⁾	24.70±2.64
		併用	41.64±2.21 ²⁾	0.75±0.34	747.6±136.5 ⁴⁾	23.53±0.94

平均値±標準誤差, n=5, 1) : μg/mL, 2) : ng eq./mL, 3) : μg·hr/mL, 4) : ng eq.·hr/mL

(7) 栄養物質の吸収に及ぼす影響

ラット *in situ modified* ループ法による、糖(3-O-メチル-D-グルコース)、アミノ酸(L-フェニルアラニン)、ビタミン(ビタミンA)及び脂質(ホスファチジルコリン)の吸収に与えるポリカルボフィルの影響についての結果を表へ-8に示す。なお、この時用いられた3-O-メチル-D-グルコースは、グルコースを代謝的に安定化したものであり、グルコースのモデル化合物として汎用される化合物である。

実験はラット小腸に作製したループ内に各栄養物質を投与し、1時間後にループから回収される栄養物質の量を測定することにより行い、それらの値をポリカルボフィルの有無で比較した。その結果、ポリカルボフィル投与後の3-O-メチル-D-グルコース、L-フェニルアラニン、ビタミンA及びホスファチジルコリンのいずれの回収率もコントロール群と差がなく($p>0.05$)、ポリカルボフィルによる影響は認められなかった。

以上の結果より、生体内においてポリカルボフィルが栄養物質の吸収に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた。

表へ-8 ラットを用いた *in situ modified* ループ法による [³H] 標識した栄養物質の回収率

栄養物質	投与後1時間の回収率(投与量に対する%)	
	コントロール	1% ポリカルボフィル
3-O-メチル-D-グルコース	41.9±1.5	42.9±2.8
L-フェニルアラニン	26.2±1.2	27.2±1.3
ビタミンA	58.0±1.2	57.1±2.2
ホスファチジルコリン	49.8±5.5	54.0±5.7

平均値±標準誤差, n=3~5

試験方法： 麻酔下、ラットの回盲部を結紮した後、等張緩衝液に溶解した各栄養物質(約20μmol/L [³H]-3-OMG, 30 μmol/L [³H]-L-フェニルアラニン, 50 μmol/L [³H]-ビタミンA又は50 μmol/L [³H]-ホスファチジルコリン)及び1%ポリカルボフィルを、シリンジを用い十二指腸上部から注入後、ループを腹腔内に戻した。1時間後にループを摘出し、内容物の一部を取り液体シンチレーションカウンターにて放射能を測定した。投与量に対する1時間後の放射能の割合を回収率として算出した。

3. ヒトにおける成績

動物における成績に記載したように、ラットに¹⁴C-ポリカルボフィルカルシウムを経口投与した時、血液中(p.181)、組織中(p.182、図へ-2)、尿中(p.184、図へ-3)及び胆汁中(p.184、表へ-5)に放射能は検出されなかった。また、イヌにおいても¹⁴C-ポリカルボフィルカルシウムを経口投与した時、血液中(p.181)及び尿中(p.184、図へ-3)に放射能は検出されなかった。更に、ラット *in situ* ループ法による¹⁴C-ポリカルボフィルカルシウム及び¹⁴C-ポリカルボフィルを用いた消化管吸収試験(p.181、表へ-3)においても吸収が認められなかった。

以上のようにラット及びイヌいずれの動物種においても消化管からの吸収を示唆するような結果は得られていないこと及び本剤が高分子化合物であることを考え合わせると、本剤はヒトにおいても消化管から吸収されることないと判断されたためヒトでの体内動態の検討は行わなかった。

4. 生物学的同等性

本剤には錠剤及び細粒剤の2製剤があり、これら製剤間の生物学的同等性について検討した。ポリカルボフィルカルシウムが消化管から吸収されないことから、生物学的同等性は効力を裏付ける薬理作用を指標として比較試験（薬力学的試験）を行った。また、これらの試験を健常人で実施することは倫理的に問題であることから、対象動物として薬理効果が確認されておりを選択した。

なお、ポリカルボフィルカルシウムは水に不溶であるが、胃内の酸性条件下でカルシウムを脱離してポリカルボフィルとなり、薬理作用を発揮すると考えられていることから、溶出試験法に関する基準（昭和57年5月31日付薬審第452号通知の別紙）を準用し、を指標とした製剤間の比較試験（溶出試験）も行った。また、別に溶出試験の各試験時間に、各時間での膨潤量の測定を行い、製剤間の比較試験を行った。

(1)まとめ

薬力学的試験において並びにについて検討した結果、錠剤及び細粒剤の薬理効果は同程度であり、溶出試験においても溶出試験法に関する基準に適合した。また、溶出試験における膨潤量においても製剤間に差は見られなかった。したがって、錠剤及び細粒剤は生物学的に同等であると考えられた。なお、臨床試験における錠剤及び細粒剤の3.0g/日における最終全般改善度の改善率（「改善」以上の割合）は、それぞれ64.4%（237/368）、61.0%（50/82）であった（p.281）。

(2) 薬力学的試験

1) 試験方法

2) 試験結果

、両製剤の投与によってが有意に増加し、両製剤の効果は同程度であった。においても、両製剤の投与によっての有意な減少が認められると共に、両製剤投与時のは同程度であった（表へー9）。

表へー9 生物学的同等性試験結果

（省 略）

(3) 溶出試験

1) 試験方法

錠剤と細粒剤の は、溶出試験法に関する基準の試験方法を準用して測定した。

検体：ポリフル錠 500 mg (1錠) 3ロット 各ロット3検体 (合計9検体)

ポリフル細粒 (1.2 g/包) 3ロット 各ロット3検体 (合計9検体)

溶出試験法：「日局十三」一般試験法溶出試験法の第2法

回転数 每分 100回転

溶出液 37°C, 900 mL, pH , , の3種

溶出率測定法：

2) 試験結果

溶出試験法に関する基準の判定方法に従い判定した結果、基準に適合した (表へー10, 図へー4)。

表へー10 各溶出液における溶出試験結果

(省略)

(省略)

図へー4 錠剤及び細粒剤の溶出曲線

(4) 膨潤量の比較

1) 試験方法

検体	： ポリフル錠 500 mg (1錠) 3ロット 各試験時間3回 ポリフル細粒 (0.6 g) 3ロット 各試験時間3回
溶出試験法	： 「日局十三」一般試験法溶出試験法の第2法 回転数 每分 100回転 溶出液 37°C, 900 mL, pH , , の3種 試験時間
溶出率測定法：	
膨潤量測定法：	各試験時間に 膨潤量を求める。
評価方法	： 各試験時間につき, 検定を行う。なお、膨潤量の比較は膨潤率 (膨潤量/吸水能×100) について 検定を行う。

2) 試験結果

溶出初期 ()において、錠剤の崩壊に要する時間による差が見られたが、以降はいずれの試験液においても , 膨潤率ともに製剤間に差は見られなかった(表へー11, 図へー5)。

表へー11 錠剤及び細粒剤3ロットの同等性評価結果

(省 略)

(省 略)

図ヘー5 錠剤及び細粒剤3ロットの
900mL、パドル法、毎分100回転
(ポリカルボフィルカルシウム0.5g対応量で試験)

ト. 臨床試験

頁

総括	193
1. 臨床試験成績	199
(1) 第I相試験	199
1) 単回投与試験	199
2) 反復投与試験	203
(2) 前期第II相試験	207
(3) 後期第II相試験(用量検索試験)	221
(4) 第III相比較試験	239
(5) 一般臨床試験	263
1) 錠剤	263
2) 細粒剤	271
(6) 長期投与試験	278
(7) 高齢者に対する臨床試験のまとめ	280
2. 臨床試験成績のまとめ	281
(1) 有効性のまとめ	281
(2) 安全性のまとめ	281
1) 副作用	281
2) 臨床検査値異常	281
(3) 特徴	284

ト. 臨床試験

総 括

表ト-1 臨床試験一覧表(1)

試験区分	試験の種類	対象	用法・用量 (総投与症例数)	投与期間	代表施設名 及び施設数	治験期間	
第Ⅰ相 試験 (錠剤)	オープン 単回	健常成人 男子	食後 0.5g/回群 (3例) 食後 1.0g/回群 (3例) 食後 2.0g/回群 (3例*) 食後 3.0g/回群 (3例) 食前 2.0g/回群 (3例*) *:同一被験者	単回		1991年3月 & 1991年5月	
	反復	二重盲検	健常成人 男子	分3・食後 実業 6.0g/日群 (5例) アスピリン群 (2例)	7日間		1991年7月 & 1991年7月
前期第Ⅱ相 試験 (錠剤)	オープン 群間比較 (封筒法)	過敏性 腸症候群	分3・食後 1.5g/日群 (43例) 3.0g/日群 (41例) 6.0g/日群 (38例)	2週間 & 4週間	(27施設)	1991年12月 & 1992年11月	
後期第Ⅱ相 試験 (錠剤)	二重盲検 群間比較	過敏性 腸症候群	分3・食後 0.3g/日群 (92例) 1.5g/日群 (86例) 3.0g/日群 (92例)	2週間	(54施設)	1993年3月 & 1994年4月	
第Ⅲ相 比較試験 (錠剤)	二重盲検 群間比較	過敏性 腸症候群	分3・食後 カルボフィルカゼム 3.0g/日群 (121例) ラレイン酸トリメチル 600mg 群 (117例)	2週間	(67施設)	1994年11月 & 1996年3月	
第Ⅲ相 一般臨床試験 (錠剤)	オープン	過敏性 腸症候群	分3・食後 3.0g/日群 (32例)	2週間 & 3カ月	(5施設)	1994年10月 & 1995年11月	
		過敏性 腸症候群	分3・食後 3.0g/日群 (26例)	2週間 & 3カ月	(5施設)	1994年11月 & 1996年3月	
		過敏性 腸症候群	分3・食後 3.0g/日群 (50例)	2週間 & 3カ月	(12施設)	1994年11月 & 1996年10月	
		過敏性 腸症候群	分3・食後 3.0g/日群 (33例)	2週間 & 3カ月	(9施設)	1994年11月 & 1996年4月	
		過敏性 腸症候群	分3・食後 3.0g/日群 (46例)	4週間 & 3カ月	(8施設)	1994年11月 & 1996年2月	
		過敏性 腸症候群	分3・食後 3.0g/日群 (8例)	2週間 & 4週間		1994年10月 & 1995年10月	
		過敏性 腸症候群	分3・食後 3.0g/日群 (20例)	2週間	(2施設)	1995年8月 & 1996年5月	
		過敏性 腸症候群	分3・食後 3.0g/日群 (20例)	2週間		1995年8月 & 1996年9月	
		過敏性 腸症候群	分3・食後 3.0g/日群 (11例)	2週間	(6施設)	1995年8月 & 1996年8月	

表ト-1 臨床試験一覧表（2）

試験区分	試験の種類	対象	用法・用量 (症例数)	投与 期間	代表施設名 及び施設数	治験期間	
第Ⅲ相 一般臨床試験（細粒剤）	オープン	過敏性腸症候群	分3・食後 3.0g/日群（28例）	2週間	(9施設)	1996年1月 1996年10月	
		過敏性腸症候群	分3・食後 3.0g/日群（19例）	2週間		1995年12月 1996年10月	
		過敏性腸症候群	分3・食後 3.0g/日群（26例）	2週間	(2施設)	1996年1月 1996年9月	
		過敏性腸症候群	分3・食後 3.0g/日群（24例）	2週間		1996年1月 1996年9月	

ポリカルボフィルカルシウムの過敏性腸症候群（Irritable Bowel Syndrome：IBS）に対する臨床的有用性を以下に示す各試験により検討した。

（1）第Ⅰ相試験

単回投与試験は、米国での承認用法・用量（成人：1回1.25g 1日1～4回、必要に応じて24時間以内に7.5gまで）を参考に、その1回用量（1.25g）の1/2以下である0.5g（1錠）を初回投与量として開始し、1.0g（2錠）、2.0g（4錠）、3.0g（6錠）と順次増量した。なお、3.0g（6錠）を超える用量については、1回に服薬する錠数が7錠以上になり、本剤のサイズを考えた場合に服薬が困難であること、また米国での成人における承認用法・用量から本邦における1回の服用量は3.0g以下と考えられたため検討しなかった。薬剤の投与時期については、本剤がカルシウム塩であり、酸性条件下でカルシウムが遊離することが薬効発現に必要であると考えられたため、胃酸分泌の盛んな食後に投与することが適当と判断した。しかしながら、空腹時投与での安全性についても検討しておく必要があると考え、食前投与について反復投与試験における1回投与量の2.0gで検討した。その結果、いずれの投与群においても自覚症状、他覚所見（血圧、脈拍、体温及び心電図）及び臨床検査において臨床的に問題となる異常所見及び異常変動は認められなかった。排便状況においても下痢あるいは便秘の訴えはなく、臨床問題となる便性状の変化は認められなかった。また、本剤が約20%のカルシウムを含有することから、カルシウム関連成分として血中総カルシウム、 Ca^{2+} 、intactPTH、1,25-(OH)₂ビタミンD、尿中カルシウムについて検討したが、臨床的に問題となるような異常変動は認められなかった。

反復投与試験では、米国での成人の1日最高用量（7.5g）を参考に、臨床試験で使用されることが予想される最高用量の6.0g/日・分3（毎食後）を7日間（計19回）経口投与した。その結果、自覚症状、他覚所見（血圧、脈拍、体温及び心電図）及び臨床検査において臨床的に問題となる異常所見及び異常変動は認められなかった。排便状況においても下痢あるいは便秘の訴えはなく、臨床的に問題となる便性状の変化は認められなかった。また、血中総カルシウムの上昇及び尿中カルシウム排泄の減少が一部の被験者に見られたが、いずれも基準値をわずかに逸脱した程度で、臨床問題となるものではなかった。

以上の成績より、本剤の健常成人における安全性が確認されたと判断した。

(2) 前期第Ⅱ相試験

前期第Ⅱ相試験は、大腸検査（内視鏡又は注腸X線検査）の所見と患者の訴える便通異常と腹部症状を基にIBSと診断された患者を対象として、有効性、安全性、有用性の検討及び臨床標準用量の予備的検討を目的として実施した。用法・用量は、米国での1日常用量（成人：1回1.25g 1日1～4回）を参考に本邦での臨床標準用量を3.0g/日・分3と推定し、3.0g/日を中心用量群に、第Ⅰ相試験で安全性が確認された6.0g/日を高用量群、1.5g/日を低用量群とした。患者の割付けは封筒法を用い、薬剤の投与期間は第Ⅲ相比較試験の対照薬になると考えられたマレイン酸トリメブチンの臨床試験報告¹⁾を参考に、本剤の有効性及び安全性評価に必要と考えられた2週間とした。なお、2週後の症状の回復状況及び患者の希望により、更に2週間を限度として投与は可能とした。

その結果、排便回数、便性状、残便感、排便量、排便時痛の推移を基に判定した便通状況総合改善度では3群間に有意差はなく、改善率（「改善」以上の割合）は1.5g群62.5%（20/32）、3.0g群61.5%（16/26）、6.0g群60.0%（18/30）で3群ともほぼ同じであった。また、腹痛、腹部膨満感、腹鳴、食欲不振、胃のもたれなどの消化器症状の推移を基に判定した消化器症状総合改善度においても3群間に有意差はなく、改善率は1.5g群57.6%（19/33）、3.0g群48.1%（13/27）、6.0g群53.3%（16/30）であった。便通状況総合改善度と消化器症状総合改善度を総合的に勘案して評価した最終全般改善度では3群間に有意差はなく、改善率は1.5g群60.6%（20/33）、3.0g群59.3%（16/27）、6.0g群60.0%（18/30）で3群ともほぼ同じであった。

副作用及び臨床検査値の異常変動は、いずれの群においても臨床上特に問題となるものはなかった。副作用の発現率は1.5g群0%（0/37）、3.0g群11.8%（4/34）、6.0g群17.1%（6/35）で3群間に有意差が認められたが、多重性を考慮した群間比較では有意差は認められなかった。なお、概括安全度の安全率（「安全である」の割合）は1.5g群100%（37/37）、3.0g群91.2%（31/34）、6.0g群85.7%（30/35）であった。

最終全般改善度と概括安全度を総合的に勘案して評価した有用度では3群間に有意差はなく、有用率（「有用」以上の割合）は1.5g群60.6%（20/33）、3.0g群53.3%（16/30）、6.0g群53.1%（17/32）であった。

以上の成績から、本剤はIBSに対する有効性が期待でき、安全性にも特に問題はなく、IBSの治療薬として期待できると判断された。なお、有効性では3群間に差はなかったが、副作用の発現率で3群間に有意差が認められ、多重性を考慮した各群間の比較では有意差は認められなかったものの、発現率が1.5g群0%（0/37）、3.0g群11.8%（4/34）、6.0g群17.1%（6/35）であったことから、本剤の臨床標準用量については、3.0g/日以下が適当であろうと示唆されたことを踏まえ、3.0g/日と1.5g/日に低用量群を加え、二重盲検法による後期第Ⅱ相試験を実施して判断することが妥当であると考えた。

(3) 後期第Ⅱ相試験

後期第Ⅱ相試験は、IBSにおける本剤の臨床標準用量を検討する目的で二重盲検法により実施した。用法・用量は、前期第Ⅱ相試験の成績を基に3.0g/日・分3を高用量群、その1/2の1.5g/日・分3を中心用量群とし、低用量群は、動物での薬効薬理試験から推定される臨床最小有効用量を参考に高用量群の1/10の0.3g/日・分3とした。薬剤の投与期間は、前期第Ⅱ相試験と同様に2週間とした。

その結果、排便回数、便性状、残便感の推移を基に判定した便通異常総合改善度では3群間に有意差が認められ、多重性を考慮した各群間の比較では3.0g群が0.3g群に比べて有意に優れていた。また、改善率は0.3g群44.4%（32/72）、1.5g群65.0%（39/60）、3.0g群69.1%（47/68）であり、傾向性の検定（Cochran-Armitage検定）で用量反応性が確認された。

1) 常岡健二ほか：臨床評価 15(2), 307-334 (1987)

腹痛、腹部膨満感、腹鳴、ガス貯留感の推移を基に判定した腹部症状総合改善度では3群間において有意差は認められなかったものの($p=0.056$)、改善率は0.3g群48.6%(35/72)、1.5g群65.0%(39/60)、3.0g群66.2%(45/68)であり、傾向性の検定で用量反応性が確認された。

便通異常総合改善度と腹部症状総合改善度を総合的に勘案して評価した最終全般改善度では3群間に有意差が認められ、多重性を考慮した各群間の比較では1.5g群と3.0g群が0.3g群に比べて有意に優れていた。また、改善率は0.3g群38.9%(28/72)、1.5g群61.7%(37/60)、3.0g群75.0%(51/68)であり、傾向性の検定で用量反応性が確認された。

投与前の便通異常の病態により下痢状態と便秘状態に層別した時の最終全般改善度では、いずれの病態においても有意差が認められ、多重性を考慮した各群間の比較では3.0g群が0.3g群に比べて有意に優れていた。改善率は、下痢状態では0.3g群43.5%(20/46)、1.5g群67.4%(29/43)、3.0g群76.1%(35/46)、便秘状態では0.3g群30.8%(8/26)、1.5g群47.1%(8/17)、3.0g群72.7%(16/22)であり、いずれの病態においても傾向性の検定で用量反応性が確認された。

副作用及び臨床検査値の異常変動は、いずれの群においても臨床上特に問題となるものではなく、概括安全度の安全率は0.3g群92.9%(78/84)、1.5g群89.3%(67/75)、3.0g群93.8%(75/80)で3群間に有意差はなく、用量反応性も認められなかった。

最終全般改善度と概括安全度を総合的に勘案して評価した有用度では3群間に有意差が認められ、多重性を考慮した各群間の比較では3.0g群が0.3g群に比べて有意に優れていた。また、有用率は0.3g群37.3%(28/75)、1.5g群57.1%(36/63)、3.0g群70.0%(49/70)であった。

以上の成績が示すように、安全性については、いずれの群も高い安全性を示し、3群間に差はなく、有効性に関しては、プライマリーエンドポイントである最終全般改善度において3群間に有意差が認められ、各群間の比較において1.5g群と3.0g群はいずれも0.3g群に比べて有意に優れていたことから、本剤の1.5g/日及び3.0g/日はいずれもIBSに対して有効な用量であると考えられた。しかしながら、投与前の便通異常の病態により下痢状態と便秘状態に層別した結果、最終全般改善度における下痢状態と便秘状態の改善率は、3.0g群では76.1%と72.7%であり、いずれの病態においても同程度の有効性であったが、1.5g群ではそれぞれ67.4%と47.1%であり、便秘状態で1.5g群は3.0g群より25.6%も低く、有効性としてやや不十分と考えられた。

以上の結果から、下痢と便秘のいずれの病態においても同程度の有効性を示し、安全性において特に問題となるものが認められなかった3.0g/日をIBSに対する本剤の臨床標準用量と判断し、次のステップとして本剤の臨床的有用性を検証する目的で3.0g/日を用いて対照薬との比較試験を実施することとした。

(4) 第III相比較試験

第III相比較試験は、本剤のIBSに対する臨床的有用性を客観的に評価するため、対照薬との二重盲検群間比較法により実施した。対照薬はIBSの効能を有し、下痢型、便秘型の両方に有効で、その治療薬として最も汎用されているマレイン酸トリメブチンを選択した。ポリカルボフィルカルシウム(H群)の投与量は臨床標準用量の3.0g/日・分3、マレイン酸トリメブチン(T群)はIBSに対する承認用法・用量の最高用量である600mg/日・分3とした。また、投与期間は、マレイン酸トリメブチンの臨床試験報告及び本剤の後期第II相試験と同じ2週間とした。なお、有効性の評価項目である便通異常(排便回数、便性状、残便感)と腹部症状(腹痛、腹部膨満感、腹鳴、ガス貯留感)がいずれも自覚症状であることから、担当医師による評価を統一し、客観性のある有効性評価を行うことを目的として各症状毎に評価基準を設けた。この評価基準は、前期第II相試験及び後期第II相試験における担当医師の判定を基に作成した。

その結果、排便回数、便性状、残便感の推移を基に判定した便通異常総合改善度ではH群がT群に比べて有意に優れ、改善率はH群59.1%(52/88)、T群37.4%(34/91)とH群が高かった。また、腹痛、腹部膨満感、腹鳴、ガス貯留感の推移を基に判定した腹部症状総合改善度においてもH群がT群に比べて

有意に優れ、改善率はH群 52.3% (46/88), T群 36.3% (33/91)とH群が高かった。更に便通異常総合改善度と腹部症状総合改善度を総合的に勘案して評価した最終全般改善度においてもH群がT群に比べて有意に優れ、改善率はH群 63.6% (56/88), T群 35.2% (32/91)とH群が高かった。また、投与前の便通異常の病態により下痢状態と便秘状態に層別した時の改善率は、下痢状態ではH群 68.4% (39/57), T群 40.0% (22/55), 便秘状態ではH群 54.8% (17/31), T群 27.8% (10/36)でいずれの病態においてもH群はT群より高かった。

副作用及び臨床検査値の異常変動では両群とも臨床上特に問題となるものではなく、概括安全度の安全率はH群 87.9% (87/99), T群 90.2% (92/102)で両群間に有意差はなかった。

最終全般改善度と概括安全度を総合的に勘案して評価した有用度ではH群がT群に比べて有意に優れ、有用率はH群 55.6% (50/90), T群 33.3% (31/93)とH群が高かった。

以上の成績から、IBSに対してポリカルボフィルカルシウムはマレイン酸トリメブチンより有効性に優れ、安全性にも特に問題はないことから、臨床的有用性の高い薬剤であることが確認された。

(5) 一般臨床試験

前期第Ⅱ相及び後期第Ⅱ相試験の成績より、本剤のIBSに対する臨床標準用量は3.0g/日・分3であると判断されたため、臨床標準用量を中心に、更に多くのIBS患者で本剤の有効性及び安全性を検討することを目的としてオープン試験法による一般臨床試験を実施した。投与量は臨床標準用量と判断された3.0g/日・分3を基準とし、臨床の場における使用状況を考慮して、症状に応じて投与量の増減は可とした。投与期間は2週間以上、最長3カ月間とした。また、有効性の評価は第Ⅲ相比較試験と同じ評価基準を用いて行った。その結果、全試験を総合した時の最終全般改善度の改善率は、61.9% (125/202)、副作用発現率は6.4% (14/220)、概括安全度における安全率は92.3% (203/220)であり、有効性及び安全性に問題となるものはなかった。また、臨床標準用量(3.0g/日・分3)の改善率は61.6% (114/185)であり、これは同じ評価基準を用いて実施した第Ⅲ相比較試験と同程度であった。また、副作用発現率は6.9% (14/202)、臨床検査値異常変動例の発現率は3.0% (4/132)であり、いずれも臨床上特に問題となるものではなく、概括安全度の安全率は91.6% (185/202)であった。

更に、服用の利便性を考慮し、錠剤以外の剤型として細粒剤を製造し、その臨床的有用性について検討した。細粒剤の試験においても有効性の評価には第Ⅲ相比較試験と同じ評価基準を用いた。用法・用量は、本剤の臨床標準用量である3.0g/日・分3とし、投与期間は第Ⅲ相比較試験と同じ2週間とした。その結果、全試験を総合した最終全般改善度の改善率は61.0% (50/82)であり、錠剤とほぼ同程度の有効性が得られた。また、副作用の発現率は4.6% (4/87)、臨床検査値異常変動の発現率は1.4% (1/73)であり、いずれも臨床上特に問題となるものではなく、概括安全度の安全率は94.3% (82/87)であった。

(6) 長期投与試験

本剤は1967年から米国でOTCとしての使用経験があり、FDAのOTCモノグラフでカテゴリーI(安全かつ有効な薬剤)に記載されているが、使用上の注意に長期投与時の注意事項は記載されていない。また、本剤の投与期間を2週以上3カ月までとして実施した一般臨床臨床試験の結果、3カ月間(間欠的も含む)投与された症例は安全性解析対象例で168例中14例(8.3%)と少数であり、ガイドライン(平成7年5月24日 薬審第592号)で示されているような「6カ月を超えて連続的あるいは間欠的に使用する」症例は、更に少ないと予想された。

以上のことから、本剤の長期投与試験は必要ないものと判断した。

(7) 高齢者に対する臨床試験のまとめ

今回の臨床試験における高齢者(65歳以上)の占める割合は、安全性解析対象例では18.2%(137/751)、有効性解析対象例では17.2%(114/662)であった。

一般的に加齢により胃酸分泌能及び腸管の運動機能などは低下することが知られているため^{1, 2)}、全臨床試験成績を合計し、有効性及び安全性について高齢者と非高齢者(65歳未満)に層別して検討した。その結果、高齢者及び非高齢者における改善率は、それぞれ63.2%(72/114)及び60.0%(329/548)であり、有効性に差は認められなかった。また、副作用の発現率は8.8%(12/137)及び6.8%(42/614)、臨床検査値の異常変動発現率は1.1%(1/95)及び3.5%(12/342)、概括安全度の安全率は91.2%(125/137)及び92.0%(565/614)であり、安全性においても問題となるような差は認められなかった。なお、高齢者では一般的に生理機能(肝機能、腎機能等)が低下しているが、本剤については、消化管から吸収されないため、生理機能に関連した代謝及び排泄への影響はほとんどないと考えられる。

以上の成績から、ポリカルボフィルカルシウムはIBSに対して類薬より有効性に優れ、安全性においては特に問題となるものはないことが確認され、臨床的有用性の高い薬剤であると考えられた。また、細粒剤についても錠剤と同程度の有効性と安全性が確認され、臨上有用な剤型であると考えられた。

1) 川井啓市ほか：Modern Physician 7(11), 1111-1113(1987)

2) 岩崎有良ほか：図説臨床老年医学講座8、消化器疾患、外科手術と麻酔、12-15

1. 臨床試験成績

(1) 第Ⅰ相試験

ポリカルボフィルカルシウムの第Ⅰ相試験として単回投与試験及び反復投与試験を1991年3月より1991年7月にかけて実施した。

1) 単回投与試験

健常成人男子を対象にポリカルボフィルカルシウムの単回投与試験を実施した。試験の方法及び成績の概略を表ト-2、試験スケジュールを表ト-3に示す。なお、本剤は合成高分子化合物であり、ラットにおける検討では消化管から吸収されないことが確認されていることから、ヒトにおいては体内動態の検討は行わなかった。

単回投与試験は、米国での承認用法・用量（成人：1回1.25g 1日1～4回、必要に応じて24時間以内に7.5gまで）を参考にして、その1回用量（1.25g）の1/2以下である0.5g（1錠）を初回投与量として開始し、それ以降、安全性を確認しながら1.0g（2錠）、2.0g（4錠）、3.0g（6錠）の順に実施した。なお、3.0gを超える用量については、1回に服薬する錠数が7錠以上になり、本剤のサイズを考えた場合、服薬が困難であること、また米国での承認用法・用量から、本邦での成人における1回服用量は3.0g以下と考えられたことから検討しなかった。薬剤の投与時期については、本剤がカルシウム塩であり、酸性条件下でカルシウムが遊離することが薬効発現に必要であると考えられたため、胃酸分泌の盛んな食後が適当と判断した。しかしながら、空腹時に投与された場合の安全性についても検討しておく必要があると考え、反復投与試験における1回投与量である2.0gで食前投与の検討も行った。

その結果、いずれの投与群においても本剤に起因する自覚症状及び他覚所見（血圧、脈拍、体温及び心電図）の異常は認められなかった。排便状況においては、0.5g群の1例で投与日に泥状便が1回、1例で投与翌日に硬便が1回、もう1例で投与日に普通便が3回、3.0g群では1例で投与日に泥状便が1回観察されたが、これらの症例を含め、本試験において下痢又は便秘の訴えはなく、臨床的に問題となる排便回数及び便性状の変化は認められなかった（表ト-4）。

臨床検査においては1.0g群の1例に血清カリウムの軽度上昇（4.3→5.2meq/L）が認められたが、正常域（3.5-4.8meq/L）をわずかに超える程度であり、追跡調査時には3.8meq/L（65日後）と正常域に復していたことから、臨床的に特に問題となる変化ではないと判断された。また、本剤が約20%のCaを含有することからCa関連成分について検討した結果、血中総Ca濃度及び尿中Ca排泄量は正常範囲内の変動であり（図ト-1）、影響はないものと考えられた。その他の項目においても臨床上問題となるものはなかった。

以上のことから、単回投与では1回3.0gまでの安全性が確認されたと判断し、反復投与試験を実施した。

表ト-2 単回投与試験の方法・成績の概略

項目	内容
治験の目的	健常成人男子を対象に、ポリカルボフィルカルシウムを単回経口投与した時の安全性を確認する。
試験の種類	オープン試験法
対象	健常成人男子
例数	各群3例、5群 [ただし、2.0g群（食前・食後）は同一被験者]
使用薬剤	ポリカルボフィルカルシウム 0.5g錠
用法・用量	0.5, 1.0, 2.0又は3.0gを朝食後に1回経口投与する。また、2.0gを朝食前に1回経口投与する。
検査・観察項目	自覚症状 排便状況（排便回数、排便時刻、便性状、排便感） 他覚所見（血圧、脈拍、体温、心電図、体重） 血液学的検査（白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、網状赤血球数、白血球分画） 血液生化学検査（総蛋白、アルブミン、A/G比、蛋白分画、BUN、クレアチニン、尿酸、Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ 、P、総ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、GOT、GPT、LDH、総コレステロール、トリグリセライド、γ-GTP、LAP、グルコース） 尿検査（pH、色調、清濁、尿沈渣、糖、蛋白、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノゲン、潜血、Na、K、Cl、P） 便検査（便潜血反応） Ca関連成分（血中総Ca、Ca ²⁺ 、intactPTH、1,25-(OH) ₂ ビタミンD、尿中Ca）
検査・観察時期	投与前、投与1, 2, 4, 10, 24時間後（表ト-3）
治験総括医師	
実施施設及び担当医師	
治験期間	1991年3月～1991年5月
試験成績の概略	自覚症状及び他覚所見において本剤に起因する異常は認められず、排便状況においても下痢や便秘の訴えはなく、臨床上問題となる便性状の変化は認められなかった。 臨床検査に対する影響は認められなかった。また、Ca関連成分においては臨床上問題となる本剤の影響は認められなかった

表ト-3 単回投与試験のスケジュール

日 時 刻 服薬後時間	前々日		前日		投与日					投与翌日		
	18	8	12	18	7	8	9	10	12	18	8	12
入院												
食事	●	●	●	●	● ^{a)}	● ^{b)}			●	●	●	●
投薬												
自覚症状	○		○		○	○	○	○		○		○
排便状況	←											
便検査	←	→									↔	
血圧・脈拍					○	○	○	○		○		○
体温					○	○	○	○		○		○
心電図					○							
体重	○				○							
臨床検査					○							
血中Ca ^{c)}					○	○	○	○		○		○
PTH					○	○	○	○		○		○
ビタミンD					○	○	○	○		○		○
尿中Ca濃度					○					○		○
尿中Ca排泄量					○					○		○
尿中電解質 ^{d)}					○					○		○

試験番号I：0.5g群 食後、II：1.0g群 食後、III：2.0g群 食後、IV：3.0g群 食後、V：2.0g群 食前

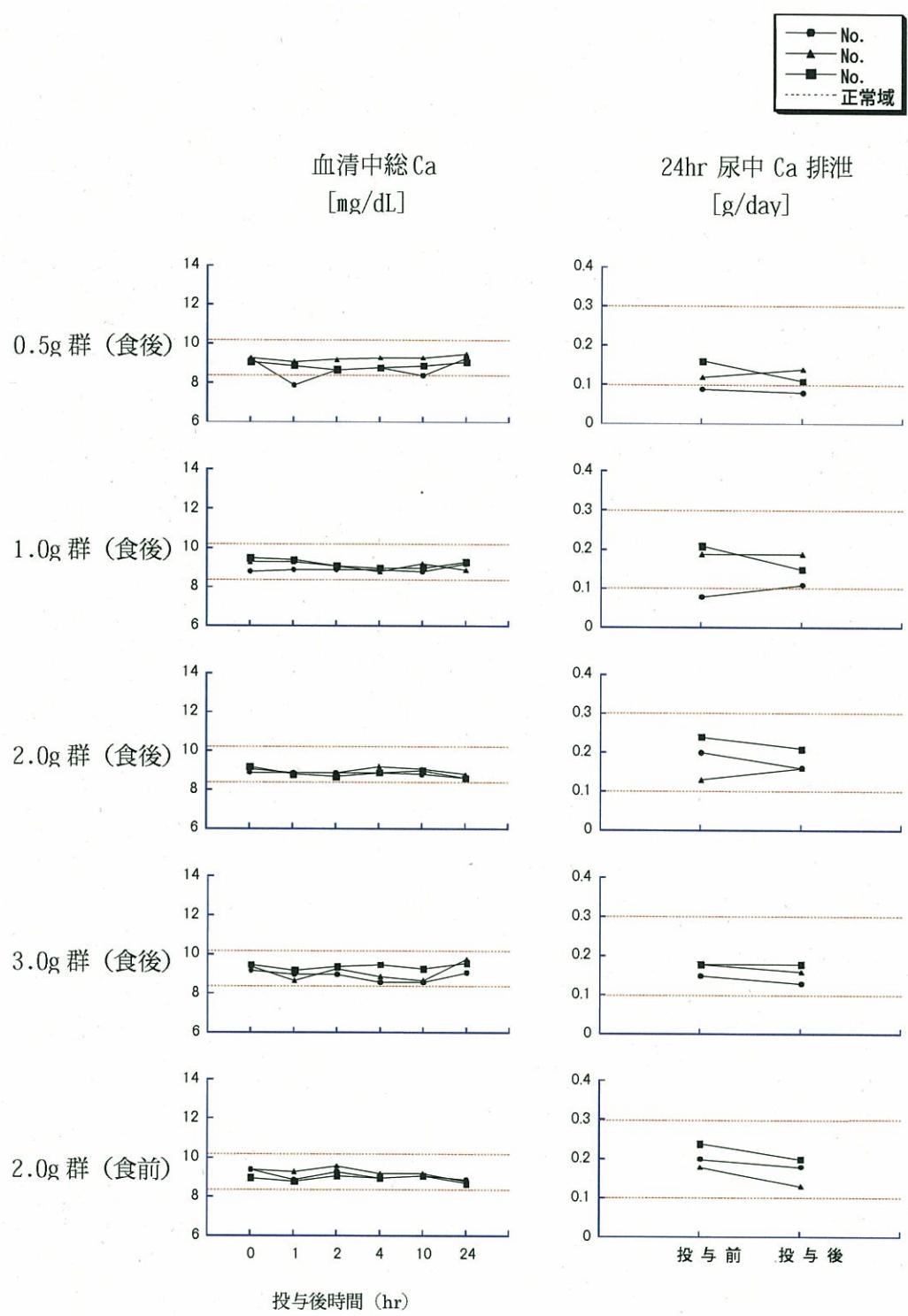
a)試験番号I～IV b)試験番号V c)血中カルシウム…総Ca, Ca²⁺ d)尿中電解質…Na, Cl, K, P

表ト-4 単回投与試験における排便状況一覧

試験番号		投与前々日	投与前日	投与日	投与翌日	通常の排便状況
I 0.5g (食後)		—	○	○	▲	○ 1回/1～2日
		○○	○	○○○	○	○ 2回/日
		○	○○	○△	○	○ 2回/日
II 1.0g (食後)		○○	○○	○*○	○	○ 1～2回/日
		○	○	○*○	○	○ 1回/日
		○	—	○	—	○ 1回/2日
III 2.0g (食後)		—	○○	○	○	○ 1～2回/日
		—	○	○	—	○ 1回/日
		○	○	○	○	○ 1回/日
IV 3.0g (食後)		○	○	○	○	○ 1回/日
		—	○	○	—	○ 1～2回/日
		—	○	△	—	○ 1回/2日
V 2.0g (食前)		○	○	○○	○	○ 1～2回/日
		—	○	—	○	○ 1回/日
		—	○	○	—	○ 1回/日

〔便性状　—：排便なし　△：泥状便　○：軟便　○○：普通便　●：やや硬い便　▲：硬便〕

*：薬剤投薬前の排便



図ト－1 単回投与試験における血清中総Ca濃度及び尿中Ca量の推移

2) 反復投与試験

単回投与試験の結果より1回投与量として3.0gまでの安全性が確認されたことから、健常成人男子を対象にポリカルボフィルカルシウムの反復投与試験を実施した。試験の方法及び成績の概略を表ト－5、試験スケジュールを表ト－6に示す。

本剤の用法については、下記に示す理由から1日量を3分割して食後に投与することとし、1日用量については、米国での承認用法・用量の1日最高用量(7.5g)を参考に、前期第Ⅱ相試験で使用されることが予想される最高用量の6.0gと設定した。したがって、反復投与試験では1回2.0g、1日3回(毎食後)を7日間(計19回)経口投与した。なお、入院拘束による影響について調査するためプラセボ群を設けた。

その結果、実薬群では腹部膨満感が5例中2例(1例は1日目、1例は3、4、5日目及び投与終了の翌日)に認められた。また、プラセボ群では2例中1例に腹部膨満感(1日目)、腹鳴(4日目)が認められた。これらの症状はいずれも軽度で継続投与が可能であり、臨床的に問題となるものではなかった。その他、他覚所見及び臨床検査で本剤に起因する異常は認められなかった。

排便状況については、実薬群で5例中4例に泥状便が、プラセボ群で2例中2例に泥状便又は硬便が散発的に認められ、また、排便回数では実薬群で1日3回の排便が5例中2例(1例は2、6日目、もう1例は3日目)に認められたが、これらの症例を含め下痢又は便秘の訴えはなく、臨床問題となる排便回数及び便性状の変化は認められなかった(表ト－7)。

Ca関連成分については、血清中総Caにおいて実薬群の1例では第1日目の投与後4時間目に軽度上昇(9.8→10.4mg/dL)、もう1例では第4日目の投与後4時間目に軽度上昇(9.0→10.5mg/dL)が認められたが、いずれも正常域(8.4~10.2mg/dL)をわずかに越える程度の値であり、投与期間中に正常域に戻っていることより、臨床的に特に問題となる変動ではないと考えられた(図ト－2)。24時間尿中Ca排泄量においては、投与1日後又は2日後より尿中排泄量が増加する症例が認められたが、それ以降さらに増加する症例はなかった(表ト－8)。また、実薬群の1例では投与後3、4日に低値(92, 90mg/day)を示したが、正常域(100~300mg/day)をわずかに下回った程度であり、投与期間中に正常域に戻っていることより、臨床的に問題となるものではないと考えられた。なお、プラセボ群の1例でも投与後1日目に低値(91mg/day)が認められており、尿中Ca排泄量の低値は本剤による影響とは考えられなかった(図ト－2)。

以上の結果から、ポリカルボフィルカルシウムの1回2.0g、1日3回の反復投与における安全性が確認されたと判断した。

[1日3回、毎食後に経口投与とした理由]

1. 本剤は十二指腸以降の消化管内で作用を示すことから、本剤が常に消化管内に存在することにより、十分な効果が期待できる。したがって、1日用量を分割し、かつ継続的に使用して、消化管内容物と本剤がある程度以上混ざり合って存在している状態で十分な有効性を発揮すると考えた。なお、本剤と同様に、腸内で水分を吸収、膨潤して効果を発揮するカルメロースナトリウムについては、その作用は通常12時間~24時間以内に発現し、最大効果は2~3日連続投与した後に現れると記載されており、用法・用量は1日1.5~6.0gを3回に分割することとなっている。
IBSの便通異常及び消化器症状の治療薬として使用されている薬剤のうち、本剤と同様に、消化管内で作用するカルメロースナトリウム及び整腸剤の用法は分割投与(3分服)となっており、本剤も1日用量を何回かに分割し、継続して使用することが好ましいと考えた。
2. 本剤は酸によってカルシウムが脱離して十分な薬効を発揮することから、酸分泌が最も盛んな食後に投与することが最も有効であると考えられた。また、前述したように、消化管内を順次下降していく消化管内容物と本剤がある程度以上混ざり合って存在している状態で最も効果を発揮すると考え、食事の度に本剤を服用する毎食後投与が最も適していると考えた。

以上の理由から、本剤は毎食後に服用することとし、通常は1日3回食事を摂取することから、服用のコンプライアンスも考慮して服用回数は3回が適当と考えた。

表トー5 反復投与試験の方法・成績の概略

項目	内容
治験の目的	健常成人男子を対象に、ポリカルボフィルカルシウムを反復経口投与した時の安全性を確認する。
試験の種類	二重盲検法
対象	健常成人男子
例数	実薬群(6.0g/日・分3)5例、プラセボ群2例
使用薬剤	ポリカルボフィルカルシウム 0.5g錠又はプラセボ錠
割付方法	実薬とプラセボ錠との識別不能性を確認後、薬剤を割り付け表に従って投与した。薬剤の割り付けは 筒に入れ封印し、治験終了まで保管した。 が行い、割り付け表は封
用法・用量	1回4錠を1日3回(毎食後)、7日間(計19回)経口投与する。
検査・観察項目	自覚症状 排便状況(排便回数、排便時刻、便性状、排便感) 他覚所見(血圧、脈拍、体温、心電図、体重) 血液学的検査(白血球数、赤血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数、網状赤血球数、白血球分画) 血液生化学検査(総蛋白、アルブミン、A/G比、蛋白分画、BUN、クレアチニン、尿酸、Na ⁺ 、K ⁺ 、Cl ⁻ 、P、総ビリルビン、直接ビリルビン、ALP、GOT、GPT、LDH、総コレステロール、トリグリセライド、γ-GTP、LAP、グルコース) 尿検査(pH、色調、清濁、尿沈渣、糖、蛋白、ケトン体、ビリルビン、ウロビリノゲン、潜血、Na、K、Cl、P) 便検査(便潜血反応) Ca関連成分(血中総Ca、Ca ²⁺ 、intactPTH、1,25-(OH) ₂ ビタミンD、尿中Ca)
検査・観察時期	投与前、投与後1~8日の毎日(表トー6)
治験総括医師	
コントローラー	
実施施設及び担当医師	
治験期間	1991年7月~1991年7月
試験成績の概略	自覚症状及び他覚所見においては臨床的に問題となるものはなかった。 排便状況においては実薬群の5例中4例に泥状便が、プラセボ群の2例中1例に泥状便、もう1例に硬便が散発的に認められたが、下痢や便秘の訴えはなく、臨床上問題となる便性状の変化は認められなかった。 臨床検査及びCa関連成分においては臨床上特に問題となる異常変動はなく、影響は与えないものと考えられた。

表ト-6 反復投与試験のスケジュール

日 時 刻 前々日 18 時 刻 8 12 18 服薬後時間	前 日			投与 1 日目, 4 日目				2~3 日目 5~6 日目			投与 7 日目				終了 1 日後			
	8	12	18	7	8	9	10	12	13	18	19	8	9	10	12	18	8	12
入院食事	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
投薬	○	○	○	↑	○	○	○	↑	○	↑	↑	○	○	○	○	○	○	○
自覚症状	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
排便状況	←	←	←	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→
便検査 ^{a)}	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	×	2, 5 日 目のみ	○	○	○	○	○	○
血圧・脈拍	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
体温	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
心電図	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
体重	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
臨床検査	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
血中 Ca ^{b)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
P T H	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
ビタミン D	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿中 Ca 濃度	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿中 Ca 排泄量	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
尿中電解質 ^{c)}	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○

a)便検査(便潜血)は投与前、投与 4 日目及び 7 日目に実施

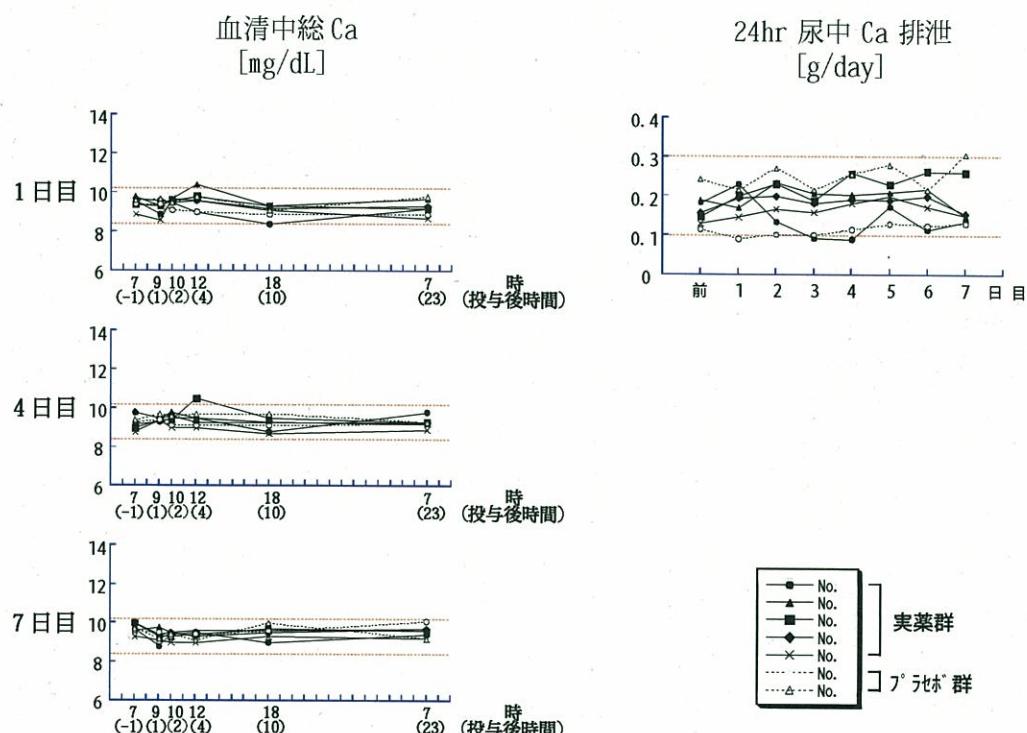
b)血中カルシウム…総 Ca, Ca²⁺

c)尿中電解質…Na, Cl, K, P

表ト-7 反復投与試験における排便状況一覧

		投与前		投与開始							投与 終了 1 日後	通常の 排便状況
		前々日	前日	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目		
実薬群		○○	○	△	○△△	○	○○	○	○○△	○	○○	○ 1 回/日
	-	▲	△	-	○○○	○	○○	○	○	○	○○	○ 1~2 回/日
	○	○	○△	○	○	○	○○	-	○	○	○	○ 1 回/日
	-	○	○○	○	○	●○	○△	○	○	○	○	○ 1~2 回/日
	○	○	○	○○	○	○	○	○	○	○	○	○ 1 回/日
アラゼ群	○	○	●	○	△	○	○	○○	-	○	○	○ 1 回/日
	○	○	▲	●○	-	●	○	-	-	●	○	○ 1 回/日

〔便性状 一：排便なし △：泥状便 ○：軟便 ○：普通便 ●：やや硬い便 ▲：硬便〕



図ト－2 反復投与試験における血清中総Ca濃度及び尿中Ca量の推移

表ト－8 反復投与試験における24時間尿中カルシウム排泄量の推移

投与群		24時間尿中カルシウム排泄量 (g/day) 正常範囲: 0.1~0.3g/day							
		投与前	1日後	2日後	3日後	4日後	5日後	6日後	7日後
6g/日群		0.183	0.230	0.134	0.092	0.090	0.173	0.115	0.136
		0.190	0.171	0.235	0.206	0.204	0.210	0.218	0.149
		0.148	0.200	0.231	0.189	0.259	0.230	0.264	0.261
		0.157	0.196	0.199	0.182	0.192	0.190	0.201	0.156
		0.130	0.148	0.168	0.160	0.182	0.201	0.173	0.152
プロセボ群		0.116	0.091	0.103	0.103	0.116	0.130	0.125	0.131
		0.244	0.216	0.272	0.217	0.258	0.281	0.218	0.307

3)まとめ

健常成人男子を対象に 0.5g, 1.0g, 2.0g, 3.0g の単回投与試験及び 1 回 2.0g, 1 日 3 回, 7 日間 (計 19 回) の反復投与試験を実施した結果、臨床的に特に問題となるものはなく、本剤の健常成人男子における安全性が確認されたものと判断した。

以上の結果から、患者を対象として第Ⅱ相試験を実施することに問題はないものと判断された。

(2) 前期第Ⅱ相試験

前期第Ⅱ相試験は、過敏性腸症候群 (Irritable Bowel Syndrome: IBS) と診断された患者のうち下痢又は便秘の便通異常を有する患者を対象として、有効性、安全性、有用性の検討及び臨床標準用量の予備的検討を目的として実施した。IBSの診断は大腸検査（内視鏡又は注腸X線検査）の所見と患者の症状を基に担当医師がN I H¹⁾ の基準を参考として行った。

用法・用量は、米国での1日常用量（成人：1回1.25g, 1日1~4回）を参考にして、本邦での臨床標準用量を3.0g/日・分3と推定し、3.0gを中心とした中用量群、第Ⅰ相試験で安全性が確認された6.0g/日・分3を高用量群、1.5g/日・分3を低用量群とした。患者の割付は封筒法で行い、薬剤の投与期間は、第Ⅲ相比較試験の対照薬になると考えられたマレイン酸トリメブチンの臨床試験報告²⁾を参考に2週間とし、毎食後に経口投与した。なお、2週後の症状の回復程度及び患者の希望により、更に2週間を限度として投与は可能とした。

本剤は、非臨床試験の成績より下痢や便秘などの便通異常の改善が主な作用と考えられた。しかしながら、IBS患者では、消化器症状は便通異常とともに必須の症状であり、しかも便通異常と密接な関係にあると言われていることから、有効性（最終全般改善度）の評価は便通異常と消化器症状の改善度を総合的に勘案して行うこととした。なお、IBSでは便通異常や消化器症状の他に不快感やいろいろなどの精神症状を訴える患者もいるが、本剤はこれらの症状に直接効果を示さないと考えられたため、有効性評価には加えず、参考として調査することとした。

試験の方法を表ト-9に示す。

表ト-9 前期第Ⅱ相試験の方法（1）

項目	内容
治験の目的	過敏性腸症候群に対するポリカルボフィルカルシウムの有効性、安全性、有用性及び臨床標準用量を予備的に検討する。
試験の種類	封筒法による無作為化試験（群間比較試験）
対象	<p>過敏性腸症候群</p> <p>1.選択基準：</p> <p>過敏性腸症候群で慢性の便通異常を有し、以下の選択基準を満足する患者</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 下記のN I Hの基準を参考に過敏性腸症候群と診断された患者 <ul style="list-style-type: none"> ・注腸X線又は内視鏡などの腸検査により器質的疾患が認められないもの ・排便によって軽減する腹痛を訴えており、少なくともこの様な腹痛が年に6回以上出現するもの ・排便によって軽減する腹痛が出現すると、少なくとも3週間以上続くもの ・腹痛を伴わない下痢及び便秘は除外する 2) 年齢は18歳以上 <p>2.除外基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 高カルシウム血症、腎結石又は腎不全を合併している症例及び胃腸管閉塞の徴候のある症例 2) 強心配糖体、ビタミンD又はテトラサイクリン系抗生物質を服用している症例 3) 妊婦、妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人 4) その他、担当医師が対象として不適当と判断した症例
同意	試験に先立ち、本試験の内容を患者に説明し、試験参加について文書又は口頭により自由意志による同意を得、同意の方法（文書、口頭）、同意年月日を調査表に記入する。
目標症例数	解析可能例として1群40例以上、計120例以上。 【設定の根拠】本試験薬の薬効評価が可能な例数として設定した。
使用薬剤	ポリカルボフィルカルシウム0.5g錠

1) Whitehead, W.E. et al : Gastrointestinal disorders-behavioral and physiological basis for treatment, Academic Press New York (1985).

2) 常岡健二ほか：臨床評価 15(2), 307-334 (1987) .

表ト-9 前期第II相試験の方法(2)

項目	内容
割付方法	コントローラーが6症例分を1組として各組毎に1.5g群、3.0g群、6.0g群が2症例ずつ含まれるように無作為に割付け、投与量を記入した用紙を封筒に入れる(封筒法)。 担当医師は、患者の来院順に従い、コントローラーによってあらかじめ作成された封筒を番号順に開封し、投与量を決定する。
用法・用量	1.5g/日、3.0g/日、6.0g/日・分3、毎食後に経口投与
併用薬	観察期間(投与前1週間)及び投与期間を通じて下記のとおりとする。 1.本試験の薬効評価に及ぼすと考えられる薬剤は使用しない。 1)過敏性腸症候群治療剤(セレキノン、トランコロン、チアトン、セルシン等) 2)止痢剤(ロペミン、フェロベリン等) 3)緩下剤(ブルゼニド、ラキソベロン等) 2.胃酸分泌抑制剤等(胃内pHに影響を及ぼすと考えられる薬剤) 1)H ₂ 拮抗剤 2)プロトンポンプ阻害剤 3)制酸剤 3.強心配糖体、ビタミンD又はテトラサイクリン系抗生物質などカルシウムとの相互作用が考えられる薬剤は使用しない。 4.上記以外の併用薬剤については特に規定しないが、使用した場合には、薬剤名、用法・用量、投与期間及び併用理由を必ず調査表に記入する。
観察期間	投与前1週間の観察期間を設け、薬効を判定し得る臨床症状があることを確認する。
投与期間	原則として2週間とする。なお、2週間後において、便通状況並びに消化器症状の回復程度及び患者の希望により、更に2週間を限度として延長可能とする。
検査・観察項目	大腸検査 便通状況(排便回数、排便量、便性状、排便時腹痛、残便感) 消化器症状(腹痛、腹部膨満感、腹鳴、食欲不振、胃のもたれ、恶心、胸やけ、嘔気等) その他の症状(不安感、いらいら、抑うつ気分、不眠等) 随伴症状 臨床検査(血液学的検査:赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数 血液生化学検査:GOT、GPT、γ-GTP、ALP、BUN、総ビリルビン、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、P 尿検査:蛋白、糖、ウロビリノゲン、沈渣)
検査・観察時期	大腸検査:投与開始前に実施する。 便通状況、消化器症状、その他の症状:投与開始時、投与1週後、投与2週後(又は中止時)に1週間単位で患者に問診する。 臨床検査:投与開始時、投与2週後(又は中止時)に実施する。
評価項目及び評価基準	1.自覚症状の程度 担当医師は日記をもとに1週間単位で患者に問診し、次の自覚症状を調査表に記入する。 1)便通状況 ①排便回数(1日の平均回数) ②排便量(多い、やや多い、普通、やや少ない、少ない) ③便性状(非常に硬い、硬い、普通、泥状、水様性) ④排便時腹痛(卅:強度、廿:中等度、十:軽度、一:なし) ⑤残便感(卅:強度、廿:中等度、十:軽度、一:なし) 2)消化器症状 ①腹痛②腹部膨満感③腹鳴④食欲不振⑤胃のもたれ⑥恶心⑦胸やけ⑧嘔気等 (卅:強度、廿:中等度、十:軽度、一:なし) 3)その他の症状(参考として調査) ①不安感②いらいら③抑うつ気分④不眠等 (卅:強度、廿:中等度、十:軽度、一:なし)

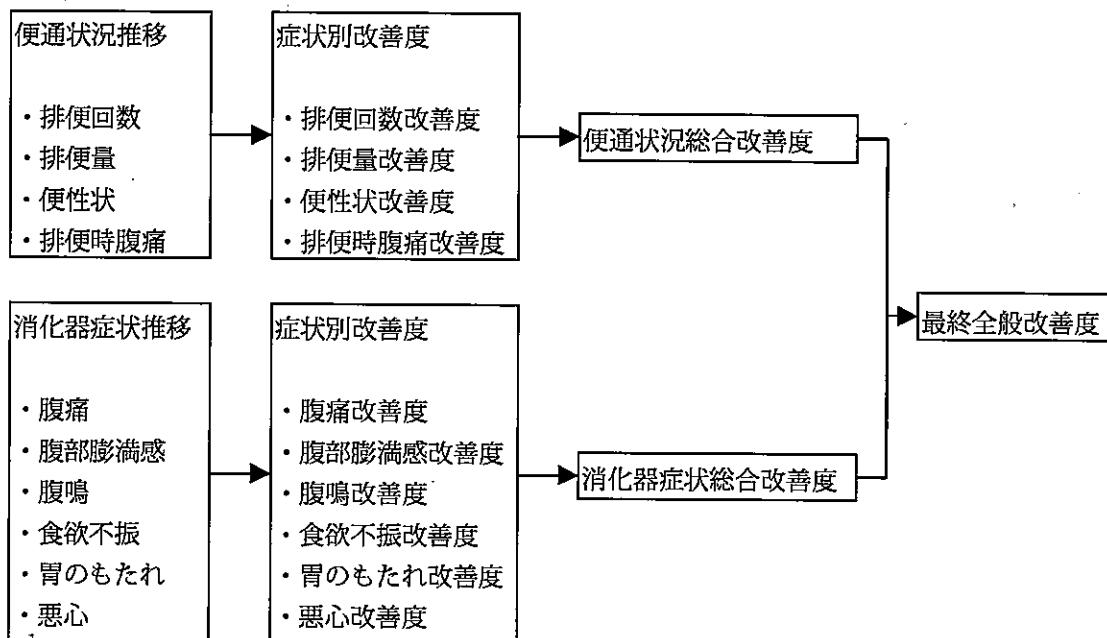
表ト-9 前期第II相試験の方法（3）

項目	内容
評価項目及び評価基準	<p>2. 隨伴症状 新たに随伴症状が発現した場合は、症状、発現期間（発現日～消失日）、程度、処置、転帰、試験薬剤との関連性などについて調査表にできる限り詳細に記入する。その症状が投与終了（又は中止）後も継続している場合は可能な限り追跡調査を実施する。 【薬剤との関連性】 ①あり ②多分あり ③どちらともいえない ④多分なし ⑤なし 関連性が、「①あり」、「②多分あり」、「③どちらともいえない」と判断された症状を試験薬剤による副作用として扱う。</p> <p>3. 臨床検査 上記の項目について実施し、臨床的に問題となる異常変動が発現した場合には、試験薬剤との関連性を調査表に記入し、その項目については可能な限り追跡調査を実施する。 【薬剤との関連性】 ①あり ②多分あり ③どちらともいえない ④多分なし ⑤なし 関連性が、「①あり」、「②多分あり」、「③どちらともいえない」と判断された異常変動を試験薬剤による異常変動として扱う。</p> <p>4. 症状別改善度 1) 便通状況、消化器症状及びその他の症状 投与1週後及び2週後（又は中止時）に、各自覚症状の改善度について次の5段階で評価する。なお、開始時から投与期間を通じて症状がない場合は「症状なし」とする。 ①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不变 ⑤悪化 2) 便通状況及び消化器症状の総合改善度 投与1週後及び投与2週後（又は中止時）に、便通状況及び消化器症状の総合改善度について次の5段階評価又は判定不能とする。 ①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不变 ⑤悪化</p> <p>5. 総合評価 1) 最終全般改善度 投与2週後（又は中止時）に便通状況及び消化器症状の総合改善度の結果から勘案し、次の5段階評価又は判定不能とする。 ①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不变 ⑤悪化 2) 概括安全度 発現した副作用及び臨床検査値の異常変動の有無を勘案し、次の4段階評価又は判定不能とする。 ①安全である ②ほぼ安全である ③安全性に問題がある ④安全でない 3) 有用度 最終全般改善度及び概括安全度を総合的に勘案し、次の5段階評価又は判定不能とする。 ①極めて有用 ②有用 ③やや有用 ④どちらともいえない ⑤有用でない</p> <p>6. 症例の取扱い 全例についてデータの採否を治験総括医師及びコントローラーを含めた症例検討会で検討し決定した。自覚症状の悪化、副作用の出現、合併症、偶発症の発生などの理由により中止した症例については、その時期、理由、処置及びその後の経過を可能な限り確認した。また、患者の都合で来院しなくなった場合については、手紙又は電話にて脱落理由と健在を確認した。これらの症例についても中止・脱落時点で、有効性と安全性の各項目について可能な限り判定を行った。</p>

表ト-9 前期第II相試験の方法（4）

項目	内 容
統計解析	<p>主たる解析として総合評価について群間比較を行った。解析項目については下記のとおりとした。</p> <p>1. 解析項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) 症例の取扱い（症例構成、不採用例） 2) 患者背景（有効性評価） 3) 総合評価（最終全般改善度、概括安全度、有用度） 4) 便通状況改善度（症状別改善度【排便回数、便性状、排便時腹痛、残便感】、総合改善度） 5) 消化器症状改善度（症状別改善度【腹痛、腹部膨満感、腹鳴、食欲不振、胃のもたれ、恶心、胸やけ、嘔気】、総合改善度） 6) 背景因子別最終全般改善度 7) 副作用及び臨床検査値異常変動の発現率 <p>2. 検定方法</p> <p>データの性質に応じて、Kruskal-Wallis の H 検定、χ^2 検定を用いた。有意水準は両側 5% とした。但し、背景因子については有意水準を両側 15% とした。なお、背景因子で不均衡が認められた項目については Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて最終全般改善度の補正を行った。</p>
治験総括医師	
コントローラー	
代表施設名及び 施設数	他 26 施設
治験期間	1991 年 12 月～1992 年 11 月

〈有効性評価判定〉

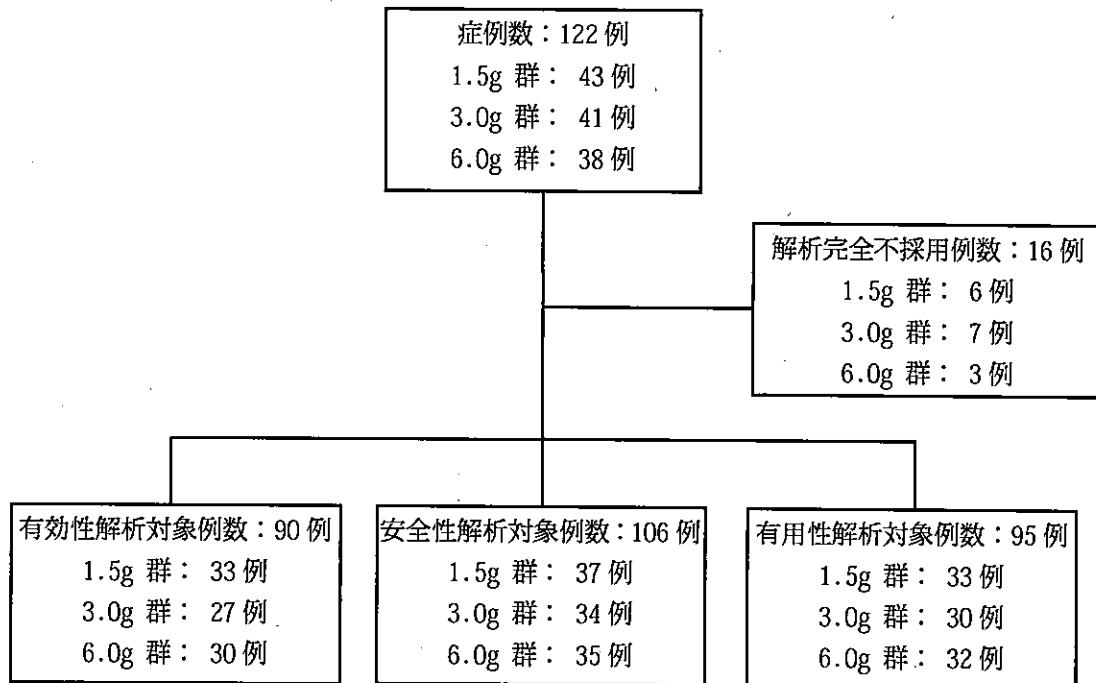


図ト-3 有効性評価の流れ

便通状況総合改善度、消化器症状総合改善度、最終全般改善度はそれぞれ下位段階の改善度を「総合的に勘案して」担当医師の判断によって判定することとしていた（図ト-3）。本試験では便通状況総合改善度については判定された症例中の 72.7%，消化器症状総合改善度については 77.8%，最終全般改善度については 86.7%において、下位項目の評価の平均的判定がなされ、それ以外の症例においても平均と大きく異なるものではなく、主として平均した評価が行われ、一部の症例ではさらに主訴（開始時に症状が重かった項目）も考慮されていたと考えられた。

1) 症例の内訳

総症例数 138 例のうち、データの信頼性が保証できないと判断された 16 例を除いた 122 例の症例の構成を図ト－4、未成年者の同意取得状況を表ト－10、不採用症例の取扱いの内訳を表ト－11に示す。有効性解析対象例数は 90 例、安全性解析対象例数は 106 例、有用性解析対象例数は 95 例であった。



図ト－4 症例の構成

表ト－10 未成年者の同意取得状況

年齢	同意取得方法	
	本人	法定代理人
16	文書	文書（母）
16	口頭	—
18	口頭	—
19	文書	文書（母）
19	口頭	—
19	口頭	—
合計	6 例	2 例

表ト-11 不採用症例とその理由

理 由	投与群			有効性	安全性	有用性
	1.5g 群	3.0g 群	6.0g 群			
中止例	服薬日数不足：4日以内 副作用なし	1	2	1	×	×
	副作用あり	0	2	1	×	○
	小 計	1	4	2		
脱落例	封筒と異なった用量を投薬 ¹⁾	0	1	0	×	×
	来院せず	5	3	2	×	×
	小 計	5	4	2		
試験規約違反例	服薬不完全 副作用なし	0	1	0	×	×
	副作用あり	0	1	1	×	○
	Wash out 不足（2日以下） ²⁾	3	4	3	×	○
	器質的疾患：切除後大腸	1	0	0	×	×
小 計		4	6	4		
合 計		10	14	8		

○：採用， ×：不採用

1) 封筒中に記載されていた用量である 6.0g を投薬すべき症例に、担当医師が誤って 3.0g を投薬した症例（副作用なし、臨床検査異常変動なし）

2) 併用薬違反を含む

2) 患者背景

有効性解析対象例の患者背景を表ト-12 に示す。

患者背景では年齢、病型、病歴期間及び前治療薬の有無で不均衡が認められた。無作為化の方法は封筒法を採用して実施した。患者への治験薬の割付け手順は、実施計画書では「担当医師は、患者来院順に従い、コントローラーによってあらかじめ作成された封筒を順番に開封し、投与量を決定する。」と規定しており、病型を問わず患者来院順に割付けを行うこととしていた。本試験では一部の症例において、来院順に割り付けられていなかった事例が認められたが、これらは症例検討会で検討され、いずれも作為的ではないと判断され採用とされた。病型の分布において 3 群間に不均衡が顕著 ($p=0.003$) であったが、不均衡は病型だけでなく年齢、病歴期間及び前治療薬の有無においても生じた。このことから、不均衡が生じた最も大きな原因是、試験の規模が 1 群約 30 例と少なかったことにあると考えられたが、不均衡を Cochran-Mantel-Haenszel 法で補正して最終全般改善度を解析した結果、補正前後の結果に相違は認められず（補正前 $p=0.937$ 、補正後：年齢 $p=0.767$ 、病型 $p=0.718$ 、病歴期間 $p=0.677$ 、前治療薬 $p=0.993$ ），有効性評価に影響を及ぼすものではないことが確認された。従って、3 用量群は比較可能な集団と考えられた。

なお、IBS では統一された重症度分類基準がなく、本試験における重症度は投与前の症状（便通異常、腹部症状、精神症状等）の程度、病歴期間、前治療薬の内容等に基づき担当医の判断により、3 段階に分類されたものである。

表ト-12 患者背景（有効性解析対象例）

背景因子		1.5g 群	3.0g 群	6.0g 群	検定
全症例数		33	27	30	_____
性別	男	17	15	14	N.S. p=0.797 ¹⁾
	女	16	12	16	
年齢	16歳以上 40歳未満	15	15	8	† p=0.106 ²⁾
	40歳以上 65歳未満	15	8	16	
	65歳以上 81歳以下	3	4	6	
体重	34kg以上 50kg未満	6	8	9	N.S. p=0.315 ²⁾ (不明は除く)
	50kg以上 60kg未満	14	4	14	
	60kg以上 108kg以下	11	12	6	
	不明	2	3	1	
病型	下痢型	20	14	11	† p=0.003 ¹⁾
	便秘型	9	2	14	
	交替型	4	11	5	
重症度	軽症	16	11	9	N.S. p=0.316 ²⁾
	中等症	16	13	19	
	重症	1	3	2	
病歴期間	1カ月以上 1年未満	8	13	4	† p=0.031 ²⁾
	1年以上 5年未満	20	10	18	
	5年以上 50年	5	4	8	
入院・外来	入院	0	1	1	N.S. p=0.576 ¹⁾
	外来	32	26	29	
	入院→外来	1	0	0	
合併症	あり	6	4	6	N.S. p=0.875 ¹⁾
	なし	27	23	24	
既往歴	あり	7	6	12	N.S. p=0.187 ¹⁾
	なし	26	21	18	
前治療薬	あり	5	10	11	† p=0.091 ¹⁾
	なし	28	17	19	
併用薬	あり	3	2	4	N.S. p=0.740 ¹⁾
	なし	30	25	26	
併用薬の内容	神経系用薬	1件	0件	1件	/
	循環器官用薬	2件	0件	2件	
	消化器官用薬	1件	0件	2件	
	その他	0件	2件	1件	

1) χ^2 検定 2) Kruskal-Wallis の H 検定

N.S. : p ≥ 0.15 † : p < 0.15

3) 有効性

①便通状況

便通状況（排便回数、排便量、便性状、排便時腹痛、残便感）の症状別改善度を表ト-13、各症状別改善度を総合的に勘案して評価した便通状況総合改善度を表ト-14に示す。

症状別改善度ではいずれの症状においても3群間に有意差は認められなかった。排便回数、便性状及び排便時腹痛の改善率は各群とも50%以上であったが、排便量及び残便感の改善率はいずれも50%以下であった。便通状況総合改善度では3群間に有意差はなく、改善率は1.5g群62.5%（20/32）、3.0g群61.5%（16/26）、6.0g群60.0%（18/30）で3群ともほぼ同じであった。

表ト-13 便通状況の症状別改善度

項目	投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%) 改善以上	H検定
排便回数	1.5g群	5	6	5	2	0	18	61.1	N.S. $p=0.658$
	3.0g群	2	10	2	2	1	17	70.6	
	6.0g群	6	10	2	2	1	21	76.2	
排便量	1.5g群	2	5	3	9	0	19	36.8	N.S. $p=0.837$
	3.0g群	0	8	3	3	2	16	50.0	
	6.0g群	3	6	4	6	1	20	45.0	
便性状	1.5g群	4	16	2	7	0	29	69.0	N.S. $p=0.797$
	3.0g群	3	13	4	3	2	25	64.0	
	6.0g群	4	12	3	5	3	27	59.3	
排便時腹痛	1.5g群	5	13	2	6	0	26	69.2	N.S. $p=0.797$
	3.0g群	5	6	6	5	0	22	50.0	
	6.0g群	6	8	2	8	1	25	56.0	
残便感	1.5g群	2	9	5	10	0	26	42.3	N.S. $p=0.921$
	3.0g群	3	5	9	4	1	22	36.4	
	6.0g群	3	5	4	6	1	19	42.1	

N.S. : $p \geq 0.05$

表ト-14 便通状況総合改善度

投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%) 改善以上	H検定
1.5g群	9	11	7	5	0	32	62.5	N.S. $p=0.786$
3.0g群	4	12	7	2	1	26	61.5	
6.0g群	6	12	6	4	2	30	60.0	

N.S. : $p \geq 0.05$

②消化器症状

消化器症状（腹痛、腹部膨満感、腹鳴、食欲不振、胃のもたれ、恶心、胸やけ、嘔気）の症状別改善度を表ト-15、各症状別改善度を総合的に勘案して評価した消化器症状総合改善度を表ト-16に示す。

症状別改善度ではいずれの症状においても3群間に有意差はなかった。症状の有症率（解析対象例の中で症状を有する症例の割合）が最も高かった腹痛[有症率85.6%（77/90）]の改善率は1.5g群50.0%（13/26）、3.0g群52.0%（13/25）、6.0g群59.3%（16/27）、腹部膨満感[有症率77.8%（70/90）]では53.8%（14/26）、35.0%（7/20）、60.0%（15/25）、腹鳴[有症率54.4%（49/90）]では72.2%（13/18）、45.0%（9/20）、38.5%（5/13）であった。なお、これら以外の症状の有症率は50%以下と低かった。

消化器症状総合改善度では3群間に有意差はなく、改善率は1.5g群57.6%（19/33）、3.0g群48.1%（13/27）、6.0g群53.3%（16/30）で3群ともほぼ同じであった。

表ト-15 消化器症状の症状別改善度

項目	投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%)改善以上	H検定
腹 痛	1.5g群	6	7	4	9	0	26	50.0	N.S. p=0.902
	3.0g群	3	10	4	8	0	25	52.0	
	6.0g群	5	11	3	7	1	27	59.3	
腹 部 膨満感	1.5g群	5	9	3	8	1	26	53.8	N.S. p=0.593
	3.0g群	2	5	6	5	2	20	35.0	
	6.0g群	3	12	1	6	3	25	60.0	
腹 鳴	1.5g群	1	12	2	2	1	18	72.2	N.S. p=0.295
	3.0g群	3	6	5	3	3	20	45.0	
	6.0g群	1	4	3	3	2	13	38.5	
食 慾 不 振	1.5g群	0	2	1	4	0	7	28.6	—
	3.0g群	0	2	1	5	2	10	20.0	
	6.0g群	0	3	0	3	2	8	37.5	
胃 の もたれ	1.5g群	0	8	1	5	0	14	57.1	N.S. p=0.703
	3.0g群	3	3	3	3	1	13	46.2	
	6.0g群	2	4	2	2	0	10	60.0	
悪 心	1.5g群	0	4	0	4	0	8	50.0	—
	3.0g群	0	0	1	5	2	8	0	
	6.0g群	0	2	0	1	0	3	66.7	
胸 や け	1.5g群	0	1	2	2	0	5	20.0	—
	3.0g群	1	3	1	0	2	7	57.1	
	6.0g群	0	1	0	2	0	3	33.3	
嘔 気	1.5g群	0	2	0	3	1	6	33.3	—
	3.0g群	0	3	1	6	1	11	27.3	
	6.0g群	0	2	2	0	0	4	50.0	

—：検定せず、

N.S. : $p \geq 0.05$

表ト-16 消化器症状総合改善度

投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%)改善以上	H検定
1.5g群	9	10	9	4	1	33	57.6	N.S. p=0.706
3.0g群	5	8	9	4	1	27	48.1	
6.0g群	6	10	10	3	1	30	53.3	

N.S. : $p \geq 0.05$

③その他の症状

精神神経系（不安感、いらいら、抑うつ気分、不眠）の症状別改善度を表ト-17に示す。

これらの症状の有症率は33.3%～43.3%と便通異常や腹部症状に比べて低く、改善率は15.4～46.7%といずれも50%以下であった。

表ト-17 その他の症状の改善度

項目	投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%) 改善以上	H検定
不安感	1.5g群	1	2	1	5	0	9	33.3	N.S. $p=0.728$
	3.0g群	2	3	2	9	3	19	26.3	
	6.0g群	1	1	2	8	0	12	16.7	
いらいら	1.5g群	3	4	2	4	2	15	46.7	N.S. $p=0.819$
	3.0g群	2	3	2	1	4	12	41.7	
	6.0g群	3	3	1	7	2	16	37.5	
抑うつ気分	1.5g群	3	0	3	7	1	14	21.4	N.S. $p=0.967$
	3.0g群	1	1	3	3	2	10	20.0	
	6.0g群	2	-1	1	3	2	9	33.3	
不眠	1.5g群	1	2	2	3	2	10	30.0	N.S. $p=0.853$
	3.0g群	1	1	4	5	2	13	15.4	
	6.0g群	2	1	2	4	1	10	30.0	

N.S. : $p \geq 0.05$

④最終全般改善度

便通状況総合改善度と消化器症状総合改善度を総合的に勘案して評価した最終全般改善度を表ト-18に示す。

最終全般改善度では3群間に有意差はなく、改善率は1.5g群60.6%(20/33), 3.0g群59.3%(16/27), 6.0g群60.0%(18/30)で3群ともほぼ同じであった。

表ト-18 最終全般改善度

投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%) 改善以上	H検定
1.5g群	8	12	8	5	0	33	60.6	N.S. $p=0.937$
3.0g群	5	11	7	3	1	27	59.3	
6.0g群	6	12	7	4	1	30	60.0	

N.S. : $p \geq 0.05$

4) 安全性

①有害事象

a) 隨伴症状

隨伴症状発現例数を表ト-19に示す。試験薬剤との関連性が「1.あり」、「2.多分あり」、「3.どちらともいえない」と判断された隨伴症状を試験薬剤による副作用として取扱った。

副作用の発現率は1.5g群0% (0/37), 3.0g群11.8% (4/34), 6.0g群17.1% (6/35)で3群間に有意差が認められたが (p=0.039), 多重性を考慮した群間比較では有意差は認められなかった。

副作用発現症例のうち投与を継続された症例は、6.0g群で3例（腹鳴1例、下痢1例、口渴1例）あったが、1例（腹鳴）は投与中に、2例（下痢、口渴）は投与終了後に症状は消失した。副作用のために薬剤を減量した症例は、3.0g群で1例（便秘）であったが、減量により症状は消失した。副作用のために薬剤の投与を途中で中止した症例は、3.0g群で3例（便秘1例、腹鳴1例、嘔気・嘔吐1例）、6.0g群で3例（湿疹1例、便秘1例、顔面浮腫1例）であったが、いずれも中止により症状は消失し、重篤なものはなかった。

また、重症度別でみると、6.0g群では高度（下痢）が1件、中等度（便秘、顔面浮腫）が2件、3.0g群では全て軽度の消化器症状であった（表ト-20）。

表ト-19 隨伴症状

投与群	1.5g群				3.0g群				6.0g群				χ^2 検定 [多重比較] 1)
	1, 2	3	計	4	1, 2	3	計	4	1, 2	3	計	4	
安全性解析対象例数	37				34				35				*
関連性	1, 2	3	計	4	1, 2	3	計	4	1, 2	3	計	4	p=0.039
隨伴症状発現例数	0	0	0	0	4	0	4	0	4	2	6	0	L:M p=0.103
隨伴症状発現率 (%)	0	0	0	0	11.8	0	11.8	0	11.4	5.7	17.1	0	L:H p=0.028
隨伴症状発現件数	0	0	0	0	5	0	5	0	4	2	6	0	M:H p=0.770
隨伴症状の種類													
嘔気	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	
嘔吐	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	
便秘	0	0	0	0	2	0	2	0	1	0	1	0	
腹鳴	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	1	0	
口渴	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	
湿疹	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
顔面浮腫	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
隨伴症状による投与中止例	0	0	0	0	3	0	3	0	1	2	3	0	

関連性 [1.あり 2.多分あり 3.どちらともいえない 4.多分なし]

1) 多重性比較の場合の有意水準 p=0.0167, L:1.5g群, M:3.0g群, H:6.0g群 *:p<0.05

表ト-20 副作用の重症度

	3.0g 群				6.0g 群			
	軽度	中等度	高度	計	軽度	中等度	高度	計
便秘	2	0	0	2	0	1	0	1
腹鳴	1	0	0	1	1	0	0	1
嘔気・嘔吐	1	0	0	1	0	0	0	0
下痢	0	0	0	0	0	0	1	1
顔面の浮腫	0	0	0	0	0	1	0	1
湿疹	0	0	0	0	1	0	0	1
口渴	0	0	0	0	1	0	0	1
計	4	0	0	4	3	2	1	6

1.5g 群は副作用発現せず

b) 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動発現例数を表ト-21 に示す。試験薬剤との関連性が「1.あり」、「2.多分あり」、「3.どちらともいえない」と判断されたものを試験薬剤による異常変動として取扱った。

6.0g 群の 1 例に白血球数の上昇 ($7800 \rightarrow 10300/\mu\text{L}$) が認められた。この症例は副作用として顔面浮腫が発現したために薬剤の投与を中止した症例であり、副作用は中止後翌日に消失したが、それ以降来院しなかったため追跡検査はできなかった。その他には異常変動は認められず、血清中 Ca 濃度の異常変動も認められなかった。

表ト-21 臨床検査値異常変動

投与群	1.5g 群				3.0g 群				6.0g 群				χ^2 検定
臨床検査解析対象例数	24				25				26				N.S. $p=0.385$
関連性	1, 2	3	計	4	1, 2	3	計	4	1, 2	3	計	4	
異常変動発現例数	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	1	2	
異常変動発現率 (%)	0	0	0	0	0	0	0	7.7	0	3.8	3.8	7.7	
異常変動発現件数	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	1	4	
異常変動の種類													
血液学的検査	赤血球数の上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
	白血球数の上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
	ヘマクリット値の上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
血液生化学検査	γ -GTP の上昇	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	K の上昇	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	
尿検査	尿沈渣赤血球	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
	尿沈渣白血球	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	

関連性 [1.あり 2.多分あり 3.どちらともいえない 4.多分なし]

N.S. : $p \geq 0.05$

②概括安全度

概括安全度を表ト-22に示す。

概括安全度では3群間に有意差はなく、安全率（「安全である」の割合）は1.5g群100%（37/37）、3.0g群91.2%（31/34）、6.0g群85.7%（30/35）であった。なお、「安全性に問題がある」と判定された症例は6.0g群の1例（副作用：便秘）であった。

表ト-22 概括安全度

投与群	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全でない	計	安全率(%) 安全である	H検定	多重比較 (U検定)
1.5g群	37	0	0	0	37	100		
3.0g群	31	3	0	0	34	91.2	N.S.	L:M p=0.067 L:H p=0.018
6.0g群	30	4	1	0	35	85.7	p=0.068	M:H p=0.462

1)多重比較における有意水準 p=0.0167, N.S. : p≥0.05, L:1.5g群, M:3.0g群, H群:6.0g群

5) 有用性

最終全般改善度と概括安全度を総合的に勘案して評価した有用度を表ト-23に示す。

有用度では3群間に有意差はなく、有用率（「有用」以上の割合）は1.5g群60.6%（20/33）、3.0g群53.3%（16/30）、6.0g群53.1%（17/32）で3群ともほぼ同じであった。

「有用でない」と判定された症例は7例（3.0g群5例、6.0g群2例）であった。そのうち4例（3.0g群3例、6.0g群1例）は75%以上の服薬がなく服薬不遵守又は服薬日数不足（4日以下）のため有効性は不採用であったが、副作用が発現したために安全性及び有用性は採用とされた症例であり、残りの3例のうち2例（3.0g群1例、6.0g群1例）は最終全般改善度が「悪化」、1例（3.0g群）は「不变」で副作用（便秘）が発現した症例であった。

3.0g群において「有用でない」と判定された症例が最終全般改善度（表ト-18）及び概括安全度（表ト-22）からみて5例と多くなつたが、5例中3例が有効性不採用症例のためであった。

表ト-23 有用度

投与群	極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	有用でない	計	有用率(%) 有用以上	H検定
1.5g群	8	12	8	5	0	33	60.6	
3.0g群	5	11	7	2	5	30	53.3	N.S.
6.0g群	5	12	7	6	2	32	53.1	p=0.476

N.S. : p≥0.05

6)まとめ

I B Sと診断された患者を対象に、本剤の有効性、安全性、有用性の検討及び臨床標準用量の予備的検討を目的として非盲検法（封筒法）で行い、1.5g/日、3.0g/日及び6.0g/日・分3（食後）を原則として2週間投与した。

その結果、排便回数や便性状などの便通異常の推移を基に評価した便通状況総合改善度では3群間に有意差はなく、改善率は1.5g群62.5%（20/32）、3.0g群61.5%（16/26）、6.0g群60.0%（18/30）であり、いずれの群においても期待された有効性が得られた。また、腹痛や腹部膨満感などの消化器症状の推移を基に評価した消化器症状総合改善度においても3群間に有意差はなく、改善率は1.5g群57.6%（19/33）、3.0g群48.1%（13/27）、6.0g群53.3%（16/30）であった。一方、不安感やいらいらなどの精神神経系症状の改善率は15.4～46.7%と便通状況や消化器症状に対する改善率に比べて低かっ

た。便通状況総合改善度と消化器症状総合改善度を総合的に勘案して評価した最終全般改善度では3群間に有意差はなく、改善率は1.5g群60.6%(20/33)、3.0g群59.3%(16/27)、6.0g群60.0%(18/30)で3群ともほぼ同じであった。

副作用及び臨床検査値異常変動は、いずれの投与群においても臨床上特に問題となるものはなかった。

副作用の発現率は、1.5g群0%(0/37)、3.0g群11.8%(4/34)、6.0g群17.1%(6/35)で3群間に有意差が認められたが($p=0.039$)、多重性を考慮した群間比較では有意差は認められなかった。また、重症度別でみると、6.0g群では高度(下痢)が1件、中等度(便秘、顔面浮腫)が2件、3.0g群では全て軽度の消化器症状であった。概括安全度の安全率は1.5g群100%(37/37)、3.0g群91.2%(31/34)、6.0g群85.7%(30/35)であった。

最終全般改善度と概括安全度を総合的に勘案して評価した有用度では3群間に有意差はなく、有用率は1.5g群60.6%(20/33)、3.0g群53.3%(16/30)、6.0g群53.1%(17/32)であった。

以上の有効性、副作用及び臨床検査値異常変動の発現頻度及び程度に関する成績と外国での用量(1.25~5.0g/日)を勘案し、本邦における臨床用量として6.0g/日までは必要ではないと判断した。なお、3.0g/日については1.5g/日よりも副作用の頻度は高いものの、いずれも軽度の消化器症状のみであり、安全性に特に問題となるものではなく、外国での用量の範囲内であったことから、本邦における臨床用量としての可能性が考えられた。

以上の成績から、本剤はIBS患者の下痢又は便秘などの便通異常と腹痛、腹部膨満感などの消化器症状に対して有効であり、安全性にも特に問題はないことが示され、IBSの治療薬として期待できるものと考えられた。なお、本剤の臨床標準用量については、本試験成績から3.0g/日以下が適当であろうと示唆されたことを踏まえ、3.0g/日と1.5g/日に低用量群を加え、二重盲検法による後期第Ⅱ相試験を実施して判断することが妥当であると考えた。

(3) 後期第II相試験（用量検索試験）

前期第II相試験の結果、本剤はIBS患者の下痢又は便秘などの便通異常と腹痛や腹部膨満感などの消化器症状に対して有効性を示し、安全性でも特に問題は認められなかったことから、IBSに有用な薬剤であると判断し、後期第II相試験は本剤のIBSに対する臨床標準用量の検討を目的として二重盲検群間比較法により行った。前期第II相試験では対象年齢は18歳以上としていたが、IBS患者の年齢分布に関しては、並木らの報告¹⁾によると、中学生、高校生にも頻度が高いことが報告されており、18歳未満の患者も多く存在すると考えられた。したがって、後期第II相試験以降は18歳未満も対象として加えるべきと判断し、対象年齢を16歳以上とした。用法・用量は前期第II相試験の成績を基に、3.0g/日・分3を高用量群、その1/2の1.5g/日・分3を中用量群とし、低用量群は動物での薬効薬理試験から推定される最小有効用量を参考に高用量群の1/10の0.3g/日・分3とした。投与期間については前期第II相試験と同様に2週間とした。前期第II相試験では、有効性評価の項目として、便通異常では排便回数、排便量、便性状、残便感、排便時腹痛の5項目、消化器症状では腹痛、腹部膨満感、腹鳴、食欲不振、胃のもたれ、恶心、胸やけ、嘔気の8項目としたが、後期第II相試験では、本剤の臨床標準用量の検討を目的としたことから、本試験のプライマリーエンドポイントである最終全般改善度を判定するための評価項目はIBS患者の訴えが多い症状に可能な限り絞った方が良いと考え、プロトコール作成時に幹事会で検討を行った。その結果、排便量については個人差が大きく評価が難しいこと、排便時腹痛については消化器症状の腹痛と重複することから、便通異常については排便量と排便時腹痛を削除し、排便回数、便性状、残便感の3項目とした。従って、前期第II相試験の「便通状況」と区別し「便通異常」と称することとした。また、消化器症状については、前期第II相試験で上腹部症状の食欲不振、胃のもたれ、恶心、胸やけ、嘔気を訴えた患者が半数以下と少なかったことから削除することとし、新たに、IBS患者で訴えが多いといわれるガス貯留感を追加して腹痛、腹部膨満感、腹鳴、ガス貯留感の4項目とした。従って、前期第II相試験での「消化器症状」と区別し「腹部症状」と称することとした。なお、IBSの診断は、前期第II相試験と同様に、大腸検査（内視鏡又は注腸X線検査）の所見と患者の症状を基に、担当医師がNIDの診断基準を参考として行った。

試験の方法を表ト-24に示す。

表ト-24 後期第II相試験の方法（1）

項目	内容
治験の目的	過敏性腸症候群に対するポリカルボフィルカルシウムの臨床標準用量を検討する。
試験の種類	二重盲検法による群間比較試験
対象	<p>過敏性腸症候群</p> <p>1.選択基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) NIDの診断基準を参考にして過敏性腸症候群と診断され、以下の選択基準のすべてを満足する患者 <ol style="list-style-type: none"> ①投与前（投与前1週間の症状を総合して）に腹痛のあるもの ②投与前（投与前1週間の症状を総合して）に便通異常（便性状あるいは排便回数）のあるもの 2)年齢は16歳以上 <p>2.除外基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1)高カルシウム血症、腎結石又は腎不全を合併している症例及び胃腸管閉塞の徵候のある症例 2)胃又は腸の切除（虫垂切除は除く）を受けたことがある症例 3)強心配糖体、ビタミンD又はテトラサイクリン系抗生物質を服用している症例 4)重篤な肝・腎・心疾患及びその他の重篤な疾患有する症例 5)妊娠、妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人 6)その他、担当医師が対象として不適当と判断した症例

1) 並木正義：IV頻度。“過敏性腸症候群”並木正義、川上澄、中川哲也 共著、新興医学出版社、東京、1983

表ト-24 後期第II相試験の方法（2）

項目	内容
同意	試験に先立ち、本試験の内容を患者に説明し、試験参加について文書又は口頭により自由意志による同意を得、同意の方法（文書、口頭）、同意年月日を調査表に記入する。なお、16歳以上20歳未満の患者については本人の同意を得、更に可能な限りその法定代理人などの同意も得る。
目標症例数	解析可能例として1群80例以上、計240例以上 【設定の根拠】 「本試験薬の薬効評価が可能な例数として設定した」 *本薬の3.0g/日の改善率を65%（前期第II相試験の成績）、0.3g/日の改善率を他の試験のプラセボの成績を参考にして40%と想定し、多重性を考慮して、 $\alpha=0.0167$ 、 $\beta=0.2$ として必要例数を算出すると1群77例となった（研究会資料）。
使用薬剤	ポリカルボフィルカルシウム0.05g錠、0.25g錠、0.5g錠
割付方法	コントローラーにより0.3g群、1.5g群、3.0g群が外観上識別不能であることが確認された後、6症例分を1組とし、各組ごとに0.3g群、1.5g群、3.0g群が各々2症例分ずつ含まれるように置換ブロック法により無作為に割付け、開封時までコントローラーがキードを保管し、公平性を保持した。
用法・用量	0.3g/日、1.5g/日、3.0g/日・分3、毎食後に経口投与
併用薬	1.下記の薬剤並びに本試験の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は禁止する。 1)抗コリン剤（トランコロン、チアトン等） 2)消化管運動機能調整剤（セレキノン、アセナリン、プリンペラン、ナウゼリン、アボピス等） 3)向精神薬（ジアゼパム、ドグマチール等） 4)止痢剤（ロペミン、フェロベリン、ラックビー等） 5)緩下剤（ブルゼニド、ラキソベロン等） 6)漢方製剤（桂枝加芍葉湯、六君子湯等） 2.胃酸分泌抑制剤（H ₂ 拮抗剤、プロトンポンプ阻害剤、制酸剤）など胃内pHに影響を及ぼすと考えられる薬剤は使用しない。 3.強心配糖体、ビタミンD又はテトラサイクリン系抗生物質などカルシウムとの相互作用が考えられる薬剤は使用しない。 4.上記以外の併用薬剤については特に規定しない。なお、試験開始前から使用している薬剤については試験期間を通して、原則として用法・用量を変更しないこととする。 5.使用したすべての薬剤名、用法・用量、投与期間及び併用理由を必ず調査表に記入する。
Wash Out	試験開始前に併用薬剤1.2.の項に記載した薬剤を投与していた場合は、原則として3日間以上の休薬期間をおく。
投与期間	2週間
検査・観察項目	大腸検査（内視鏡又は注腸X線） 便通異常（排便回数、便性状、残便感） 腹部症状（腹痛、腹部膨満感、腹鳴、ガス貯留感） 随伴症状 臨床検査（血液学的検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数 血液生化学検査：GOT、GPT、γ-GTP、ALP、BUN、総ビリルビン、クレアチニン、Na、K、Cl、Ca、P 尿検査：蛋白、糖、ウロビリノゲン、潜血）
検査・観察時期	大腸検査：原則として、投与開始前6ヵ月以内に内視鏡又は注腸X線検査を実施し、その所見を調査表に記入する。 便通異常、腹部症状：投与開始時、投与1週後、2週後（又は中止時）に患者に問診し、1週間の経過を総合して、その程度を調査表に記入する。 臨床検査：投与開始時及び投与2週後（又は中止時）に実施する。

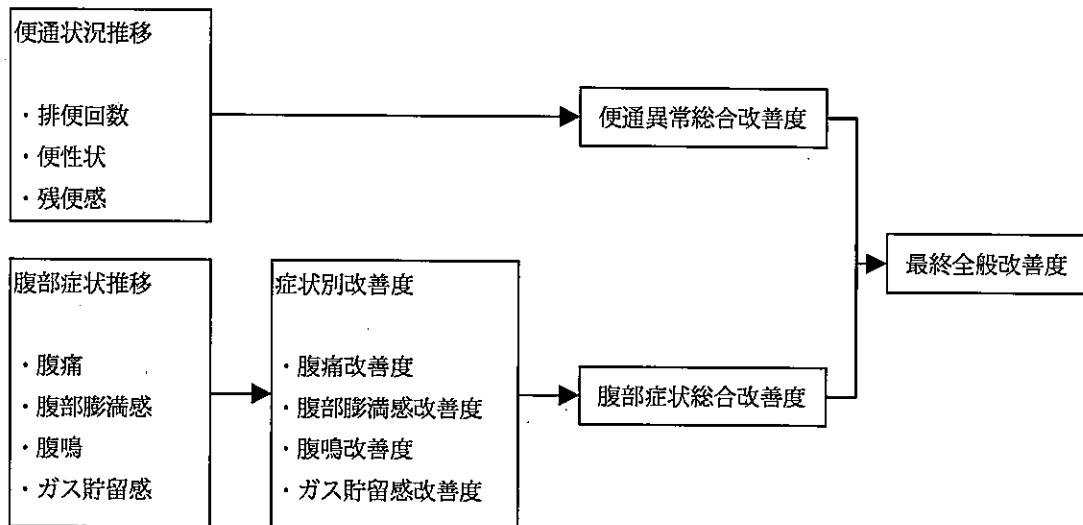
表ト-24 後期第II相試験の方法（3）

項目	内容
評価項目及び評価基準	<p>1. 症状の程度 投与開始時、投与1週後、投与2週後（又は中止時）に患者に問診し（日記を参考にすることができる），1週間の経過を総合した所見を調査表に記入する。</p> <p>1) 便通異常 ①排便回数（下痢状態：1日の回数、便秘状態：1週間の日数） ②便性状（非常に硬い、硬い、やや硬い、普通、やや軟らかい、泥状、水様性） ③残便感（ある、少しある、ない）</p> <p>2) 腹部症状 ①腹痛 ②腹部膨満感 ③腹鳴 ④ガス貯留感 ++：強度（症状がありつらい） +：中等度（症状があるが我慢できる） +：軽度（少し症状がある） -：なし（症状なし）</p> <p>2. 障害症状 新たに障害症状が発現した場合は、症状、発現期間（発現日～消失日）、程度、処置、転帰、試験薬剤との関連性などについて調査表にできる限り詳細に記入する。その症状が投与終了（又は中止）後も継続している場合は可能な限り追跡調査を実施する。 [薬剤との関連性] ①あり ②多分あり ③どちらともいえない ④多分なし ⑤なし 関連性が「①あり」、「②多分あり」、「③どちらともいえない」と判断された症状を試験薬剤の副作用として扱う。</p> <p>3. 臨床検査 上記の項目について実施する。なお、臨床的に問題とすべき異常が認められた場合には、調査表の「異」の項にチェックする。また、臨床的に問題となる異常変動が発現した場合には、試験薬剤との関連性を調査表に記入し、その項目については可能な限り追跡調査を実施する。 [薬剤との関連性] ①あり ②多分あり ③どちらともいえない ④多分なし ⑤なし 関連性が「①あり」、「②多分あり」、「③どちらともいえない」と判断された異常変動を試験薬剤の異常変動として扱う。</p> <p>4. 症状別改善度</p> <p>1) 便通異常総合改善度 投与1週後及び2週後（又は中止時）に投与開始時の所見と比較し、排便回数、便性状及び残便感の推移を総合した改善度について次の5段階評価又は判定不能とする。 ①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不变 ⑤悪化</p> <p>2) 腹部症状の症状別改善度 投与1週後及び2週後（又は中止時）に投与開始時の所見と比較し、各症状別改善度（腹痛、腹部膨満感、腹鳴、ガス貯留感）について次の5段階評価する。なお、開始時から投与期間を通じて症状がない場合は「症状なし」とする。 ①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不变 ⑤悪化</p> <p>3) 腹部症状総合改善度 投与1週後及び2週後（又は中止時）に各症状別改善度（腹痛、腹部膨満感、腹鳴、ガス貯留感）を総合的に勘案し、次の5段階評価又は判定不能とする。 ①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不变 ⑤悪化</p> <p>5. 総合評価</p> <p>1) 最終全般改善度 投与終了時（又は中止時）に、便通異常及び腹部症状の総合改善度を総合的に勘案し、次の5段階評価又は判定不能とする。 ①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不变 ⑤悪化</p> <p>2) 概括安全度 本剤に起因する副作用及び臨床検査値異常変動の有無を勘案し、次の4段階で評価する。なお、やむを得ず臨床検査を実施できなかった症例については副作用の有無で評価する。 ①安全である ②ほぼ安全である ③安全性に問題がある ④安全でない</p> <p>3) 有用度 最終全般改善度及び概括安全度を総合的に勘案し、次の5段階評価又は判定不能とする。 ①極めて有用 ②有用 ③やや有用 ④どちらともいえない ⑤有用でない</p>

表ト-24 後期第II相試験の方法（4）

項目	内 容
評価項目及び評価基準	<p>6.症例の取扱い 全例についてデータの採否を治験総括医師及びコントローラーを含めた症例検討会で検討し決定した。自覚症状の悪化、副作用の出現、合併症、偶発症の発生などの理由により中止した症例については、その時期、理由、処置及びその後の経過を可能な限り確認した。また、患者の都合で来院しなくなった場合については、手紙又は電話にて脱落理由と健在を確認した。これらの症例についても中止・脱落時点で、有効性と安全性の各項目について可能な限り判定を行った。</p>
統計解析	<p>解析項目及び検定方法についてはキーコード開封前に幹事による症例検討会において協議し決定した。</p> <p>1.解析項目</p> <ol style="list-style-type: none"> 1)症例の取扱い（症例構成、不採用例） 2)患者背景（有効性解析対象例） 3)総合評価（最終全般改善度、概括安全度、有用度） 4)便通異常（排便回数、便性状、残便感） 5)便通異常総合改善度 6)腹部症状改善度（症状別改善度、腹部症状総合改善度） 7)背景因子別最終全般改善度 8)病態別最終全般改善度 9)副作用及び臨床検査値異常変動の発現率 <p>2.検定方法</p> <p>データの性質に応じて、Kruskal-Wallis のH検定法、χ^2 検定法などを用いた。また、用量-反応関係を検出するために3)～6)及び8)の項目について、傾向性の検定（Cochran-Armitage 検定）を用いた。有意水準は両側5%（多重性を考慮した群間比較の場合にはBonferroniの不等式を利用して両側1.67%）とした。なお、3群間の一様性検定で有意水準が10%未満の場合には各群間の比較をU検定法、χ^2 検定法などを用い、多重性を考慮して行った。背景因子については有意水準を両側15%とした。なお、背景因子で不均衡が認められた項目についてはCochran-Mantel-Haenszel法を用いて最終全般改善度の補正を行った。</p>
治験総括医師	
コントローラー	
代表施設名及び施設数	他53施設
治験期間	1993年3月～1994年4月

〈有効性評価判定〉



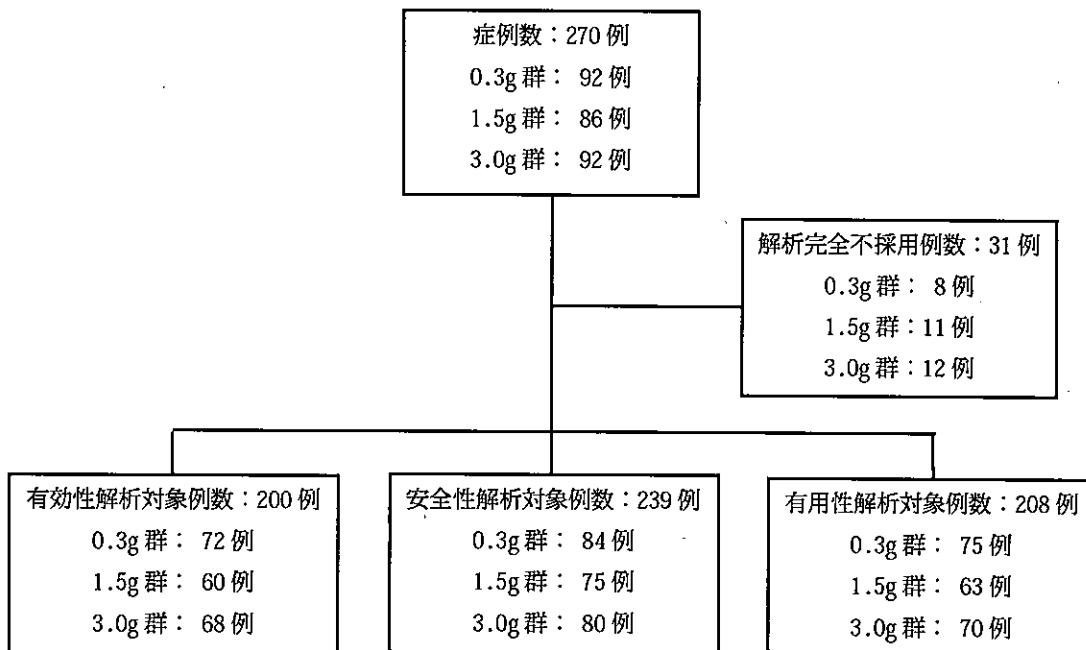
図ト－5 有効性評価の流れ

腹部症状総合改善度、最終全般改善度はそれぞれ下位段階の改善度を「総合的に勘案して」担当医師の判断によって判定することとしていた(図ト－5)。また、便通異常総合改善度は個々の症状推移に基づき担当医師の判断によって判定することとしていた。本試験では腹部症状総合改善度については判定された症例中の78.5%、最終全般改善度については79.0%において、下位項目の評価の平均的判定がなされ、それ以外の症例においても平均と大きく異なるものではなく、主として平均した評価が行われ、一部の症例ではさらに主訴(開始時に症状が重かった項目)も考慮されていたと考えられた。

1) 症例の内訳

総症例数 300 例のうち、データの信頼性が保証できないと判断された 30 例を除いた 270 例の構成を図ト－6、未成年者の同意取得状況を表ト－25、不採用例の内訳を表ト－26 に示す。

有効性解析対象例数は 200 例（0.3g 群 72 例、1.5g 群 60 例、3.0g 群 68 例）、安全性解析対象例数は 239 例（0.3g 群 84 例、1.5g 群 75 例、3.0g 群 80 例）、有用性解析対象例数は 208 例（0.3g 群 75 例、1.5g 群 63 例、3.0g 群 70 例）であった。



図ト－6 症例の構成

表ト－25 未成年者の同意取得状況

年齢	同意取得方法	
	本人	法定代理人
15	文書	文書（母）
15	文書	文書（母）
16	文書	文書（母）
16	文書	文書（母）
16	文書	口頭（母）
16	口頭	口頭（母）
17	文書	文書（母）
17	文書	文書（母）
17	口頭	口頭（母）
18	文書	—
18	口頭	—
19	文書	—
19	文書	—
19	口頭	—
合計	14 例	9 例

表ト-26 不採用症例とその理由

理 由		投与群			有効性	安全性	有用性
		0.3g 群	1.5g 群	3.0g 群			
中止例	服薬日数不足：4日以内 副作用なし	0	4	4	×	×	×
	副作用あり	2	3	1	×	○	○
	小計	2	7	5			
脱落例	初診以降来院せず 服薬せず	7	4	7	×	×	×
	除外基準抵触例 腎結石による症状出現	1	3	0	×	×	×
	小計	8	7	8			
	服薬不完全 副作用あり Wash out 不足 副作用なし " 副作用あり 併用薬剤違反 器質的疾患 投与前に便通異常なし 投与前に腹部症状なし	0 6 1 2 1 0 0	0 6 0 4 1 1 0	1 5 0 4 0 0 1	×	○ ○ ○ ○ ○ ○ ○	○ × ○ × ○ × ×
小計		10	12	11			
合 計		20	26	24			

○：採用， ×：不採用

2) 患者背景

有効性解析対象 200 例の患者背景を表ト-27 に示す。

患者背景では病歴期間及び既往歴において不均衡が認められたが、不均衡を Cochran-Mantel-Haenszel 法にて補正して最終全般改善度を解析した結果、補正前後の結果に相違は認められず（補正前： $p=0.001$ 、補正後：病歴期間 $p=0.004$ 、既往歴 $p=0.001$ ）、有効性評価に影響を及ぼすものではないことが確認された。従って 3 用量群は比較可能な集団と考えられた。

なお、IBS では統一された重症度分類基準がなく、本試験における重症度は投与前の症状（便通異常、腹部症状等）の程度、病歴期間、前治療薬の内容等に基づき担当医の判断により、3 段階に分類されたものである。

表ト-27 患者背景（有効性解析対象例）

背景因子		0.3g 群	1.5g 群	3.0g 群	検定
全症例数		72	60	68	—
性別	男	36	27	32	N.S. $p=0.845^{1)}$
	女	36	33	36	
年齢	15 歳以上 30 歳未満	16	12	17	N.S. $p=0.301^{2)}$
	30 歳以上 40 歳未満	8	7	10	
	40 歳以上 50 歳未満	12	8	12	
	50 歳以上 65 歳未満	23	16	18	
	65 歳以上 83 歳以下	13	17	11	
体重	35kg 以上 50kg 未満	19	13	23	N.S. $p=0.650^{2)}$ (不明は除く)
	50kg 以上 60kg 未満	27	26	22	
	60kg 以上 103kg 以下	22	16	19	
	不明	4	5	4	
病型	下痢型	30	30	34	N.S. $p=0.722^{1)}$
	便秘型	19	12	12	
	交替型	23	18	22	
病態	下痢状態	46	43	46	N.S. $p=0.637^{1)}$
	便秘状態	26	17	22	
重症度	軽症	31	32	30	N.S. $p=0.312^{2)}$
	中等症	37	28	36	
	重症	4	0	2	
病歴期間	1 カ月以上 1 年未満	24	29	32	† $p=0.059^{2)}$
	1 年以上 5 年未満	29	22	27	
	5 年以上 25 年以下	19	9	9	
入院・外来	入院	5	3	1	N.S. $p=0.364^{1)}$
	外来	66	57	67	
	入院→外来	1	0	0	
合併症	あり	16	15	21	N.S. $p=0.495^{1)}$
	なし	56	45	47	
既往歴	あり	26	20	13	† $p=0.065^{1)}$
	なし	46	40	55	
前治療薬	あり	22	20	24	N.S. $p=0.836^{1)}$
	なし	50	40	44	
併用薬	あり	5	5	6	N.S. $p=0.914^{1)}$
	なし	67	55	62	
併用薬の内容	神経系用薬	1 件	1 件	3 件	/
	循環器官用薬	3 件	3 件	2 件	
	消化器官用薬	1 件	0 件	1 件	
	その他	1 件	1 件	4 件	

1) χ^2 検定 2) H 検定

N.S. : $p \geq 0.15$ † : $p < 0.15$

3) 有効性

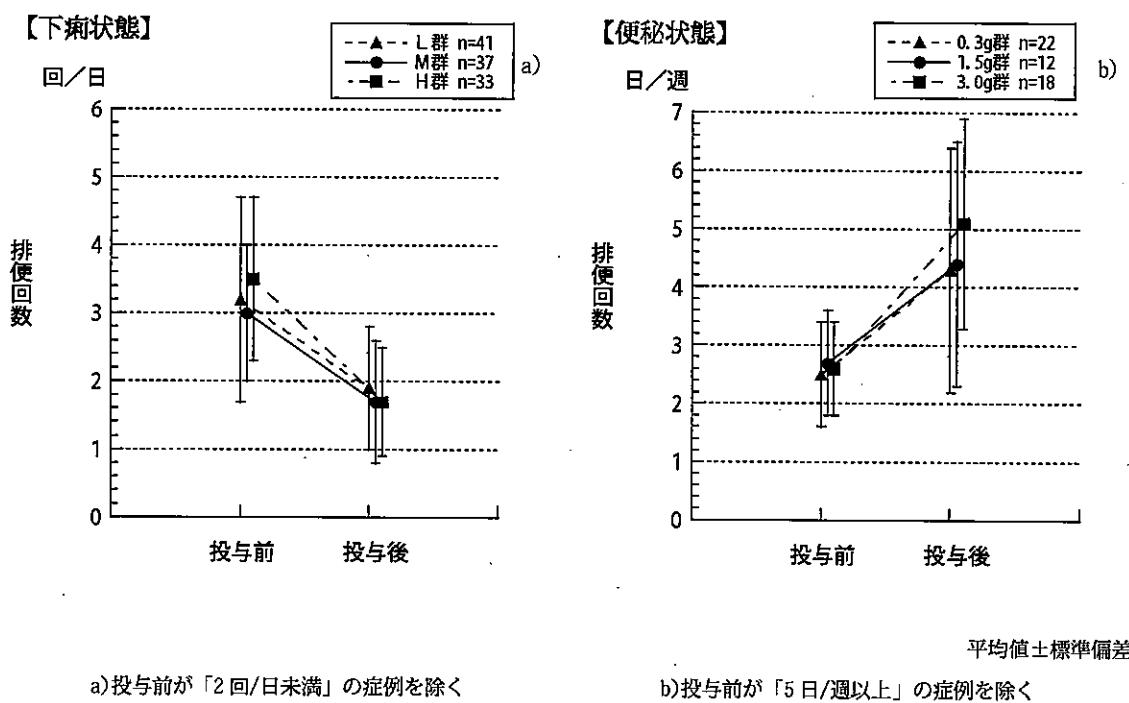
①便通異常

排便回数、便性状及び残便感の推移を図ト－7～9、これらの症状の推移を総合的に勘案して評価した便通異常総合改善度を表ト－28に示す。

a) 排便回数

下痢状態における排便回数(回/日)は、投与前は0.3g群3.2±1.5回/日、1.5g群3.0±1.0回/日、3.0g群3.5±1.2回/日であったが、投与後は0.3g群1.9±0.9回/日、1.5g群1.7±0.9回/日、3.0g群1.7±0.8回/日となり、各群における減少回数は0.3g群1.4±1.7回/日、1.5g群1.3±0.9回/日、3.0g群1.8±1.2回/日であった。

便秘状態における排便回数(日/週)は、投与前は0.3g群2.5±0.9日/週、1.5g群2.7±0.9日/週、3.0g群2.6±0.8日/週であったが、投与後は0.3g群4.3±2.1日/週、1.5g群4.4±2.1日/週、3.0g群5.1±1.8日/週となり、各群における増加回数は0.3g群1.9±2.1日/週、1.5g群1.8±1.8日/週、3.0g群2.5±1.6日/週であった。

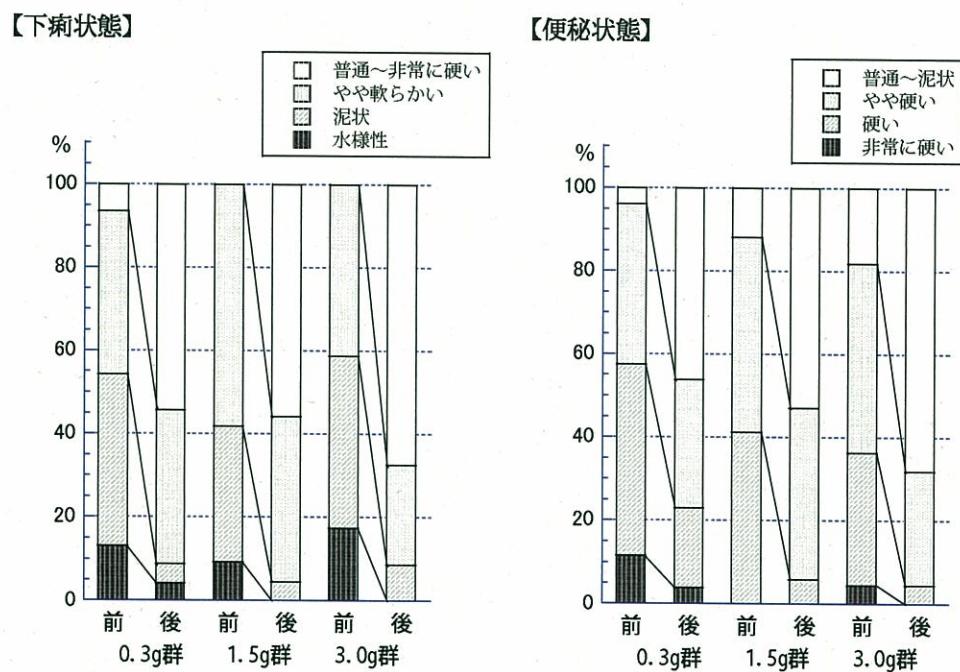


図ト－7 排便回数の推移

b) 便性状

下痢状態においては、便性状が「水様性」、「泥状」又は「やや軟らかい」の症例は、投与前は0.3g群93.5% (43/46), 1.5g群100% (43/43), 3.0g群100% (46/46)であったが、投与後は0.3g群45.7% (21/46), 1.5g群44.2% (19/43), 3.0g群32.6% (15/46)となり、各群の減少率は、それぞれ47.8%, 55.8%, 67.4%であった。

便秘状態においては、便性状が「非常に硬い」、「硬い」又は「やや硬い」の症例は、投与前は0.3g群96.2% (25/26), 1.5g群88.2% (15/17), 3.0g群81.8% (18/22)であったが、投与後は0.3g群53.8% (14/26), 1.5g群47.1% (8/17), 3.0g群31.8% (7/22)となり、各群の減少率は、それぞれ42.4%, 41.1%, 50.0%であった。

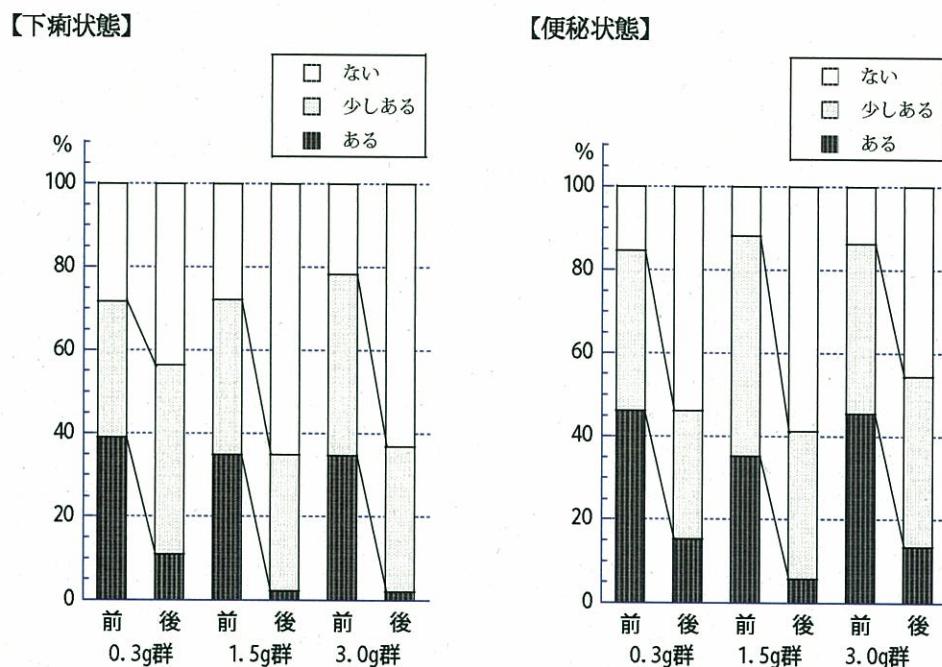


図ト－8 便性状の推移

c) 残便感

下痢状態で残便感を訴えていた(「ある」又は「少しある」)症例は、投与前は 0.3g 群 71.7% (33/46), 1.5g 群 72.1% (31/43), 3.0g 群 78.3% (36/46) であったが、投与後は 0.3g 群 56.5% (26/46), 1.5g 群 34.9% (15/43), 3.0g 群 37.0% (17/46) となり、各群の減少率は、それぞれ 15.2%, 37.2%, 41.3% であった。

便秘状態で残便感を訴えていた(「ある」又は「少しある」)症例は、投与前は 0.3g 群 84.6% (22/26), 1.5g 群 88.2% (15/17), 3.0g 群 86.4% (19/22) であったが、投与後は 0.3g 群 46.2% (12/26), 1.5g 群 41.2% (7/17), 3.0g 群 54.5% (12/22) となり、各群の減少率は、それぞれ 38.4%, 47.0%, 31.9% であった。



図トー9 残便感の推移

d) 便通異常総合改善度

排便回数、便性状及び残便感の推移を総合的に勘案して評価した便通異常総合改善度では3群間に有意差が認められ、多重性を考慮した群間比較では3.0g群が0.3g群に比べて有意に優れていた。また、改善率は0.3g群44.4%(32/72)、1.5g群65.0%(39/60)、3.0g群69.1%(47/68)であり、傾向性の検定で用量反応性が確認された。

表ト-28 便通異常総合改善度

投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%)改善以上	H検定 [多重比較] ¹⁾	Cochran-Armitage 検定 改善以上
0.3g群	10	22	20	19	1	72	44.4	* p=0.012 L:M p=0.043 L:H p=0.004 M:H p=0.447	
1.5g群	10	29	11	10	0	60	65.0		*
3.0g群	14	33	14	6	1	68	69.1		p=0.004

1) 多重比較における有意水準 p=0.0167 L:0.3g群, M:1.5g群, H群:3.0g群, *:p<0.05

②腹部症状

腹痛、腹部膨満感、腹鳴及びガス貯留感の症状別改善度を表ト-29、これらの各症状別改善度を総合的に勘案して評価した腹部症状総合改善度を表ト-30に示す。

a) 症状別改善度

症状別改善度ではいずれの症状においても3群間に有意差はなかったものの、各症状の改善率は、腹痛では0.3g群55.2%(37/67)、1.5g群68.5%(37/54)、3.0g群68.9%(42/61)、腹部膨満感では0.3g群35.1%(20/57)、1.5g群57.8%(26/45)、3.0g群44.2%(23/52)、腹鳴では0.3g群38.3%(18/47)、1.5g群63.3%(19/30)、3.0g群66.7%(28/42)、ガス貯留感では0.3g群36.2%(17/47)、1.5g群62.2%(23/37)、3.0g群56.8%(25/44)であり、いずれの症状においても1.5g群と3.0g群に比べて0.3g群は低かった。なお、それぞれの症状別改善度の改善率について傾向性の検定を行った結果、腹鳴で用量反応性が確認された。

表ト-29 腹部症状の症状別改善度

項目	投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%)改善以上	H検定 [多重比較] ¹⁾	Cochran-Armitage 検定 改善以上
腹痛	0.3g群	12	25	7	21	2	67	55.2	N.S. p=0.300	N.S. p=0.116
	1.5g群	10	27	5	11	1	54	68.5		
	3.0g群	15	27	4	12	3	61	68.9		
腹部膨満感	0.3g群	4	16	11	22	4	57	35.1	N.S. p=0.058 L:M p=0.018 L:H p=0.339 M:H p=0.153	N.S. p=0.376
	1.5g群	11	15	5	12	2	45	57.8		
	3.0g群	7	16	8	18	3	52	44.2		
腹鳴	0.3g群	5	13	8	17	4	47	38.3	N.S. p=0.050 L:M p=0.137 L:H p=0.020 M:H p=0.360	* p=0.008
	1.5g群	4	15	2	6	3	30	63.3		
	3.0g群	12	16	2	8	4	42	66.7		
ガス貯留感	0.3g群	9	8	9	18	3	47	36.2	N.S. p=0.132	N.S. p=0.058
	1.5g群	7	16	4	8	2	37	62.2		
	3.0g群	6	19	10	8	1	44	56.8		

1) 多重比較における有意水準 $p=0.0167$, L : 0.3g群, M : 1.5g群, H : 3.0g群, N.S. : $p \geq 0.05$, * : $p < 0.05$

b) 腹部症状総合改善度

各症状別改善度を総合的に勘案して評価した腹部症状総合改善度では3群間に有意差はなかったものの($p=0.056$), 改善率は0.3g群48.6%(35/72), 1.5g群65.0%(39/60), 3.0g群66.2%(45/68)であり, 傾向性の検定で用量反応性が確認された。

表ト-30 腹部症状総合改善度

投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%)改善以上	H検定 [多重比較] ¹⁾	Cochran-Armitage 検定 改善以上
0.3g群	10	25	16	19	2	72	48.6	N.S. p=0.056	* p=0.039
1.5g群	11	28	11	8	2	60	65.0	L:M p=0.072 L:H p=0.025 M:H p=0.726	
3.0g群	14	31	14	7	2	68	66.2		

1) 多重比較における有意水準 $p=0.0167$, L : 0.3g群, M : 1.5g群, H群 : 3.0g群, N.S. : $p \geq 0.05$, * : $p < 0.05$

③最終全般改善度

便通異常総合改善度と腹部症状総合改善度を総合的に勘案して評価した最終全般改善度を表ト-31に示す。

最終全般改善度では3群間に有意差が認められ、多重性を考慮した各群間の比較では1.5g群と3.0g群が0.3g群に比べて有意に優れていた。改善率は0.3g群38.9%(28/72), 1.5g群61.7%(37/60), 3.0g群75.0%(51/68)であり、傾向性の検定で用量反応性が確認された。

表ト-31 最終全般改善度

投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%) 改善以上	H検定 [多重比較] ¹⁾	Cochran-Armitage 検定 改善以上
0.3g群	11	17	25	17	2	72	38.9	* p=0.001 L:M p=0.012 L:H p<0.001 M:H p=0.255	* p<0.001
1.5g群	11	26	17	5	1	60	61.7		
3.0g群	14	37	10	6	1	68	75.0		

1) 多重比較における有意水準 p=0.0167, L:0.3g群, M:1.5g群, H:3.0g群, *:p<0.05

投与前の便通異常の病態により下痢状態と便秘状態に層別した時の最終全般改善度を表ト-32に示す。

いずれの病態においても3群間に有意差が認められ、多重性を考慮した各群間の比較では3.0g群が0.3g群に比べて有意に優れていた。また、改善率は、下痢状態では0.3g群43.5%(20/46), 1.5g群67.4%(29/43), 3.0g群76.1%(35/46), 便秘状態では0.3g群30.8%(8/26), 1.5g群47.1%(8/17), 3.0g群72.7%(16/22)であり、いずれの病態においても傾向性の検定で用量反応性が確認された。

表ト-32 病態別最終全般改善度

病態	投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%) 改善以上	H検定 [多重比較] ¹⁾	Cochran-Armitage 検定 改善以上
下痢状態	0.3g群	8	12	14	11	1	46	43.5	* p=0.020 L:M p=0.026 L:H p=0.013 M:H p=0.559	* p=0.002
	1.5g群	8	21	12	2	0	43	67.4		
	3.0g群	10	25	6	4	1	46	76.1		
便秘状態	0.3g群	3	5	11	6	1	26	30.8	* p=0.049 L:M p=0.438 L:H p=0.012 M:H p=0.188	* p=0.004
	1.5g群	3	5	5	3	1	17	47.1		
	3.0g群	4	12	4	2	0	22	72.7		

1) 多重比較における有意水準 p=0.0167, L:0.3g群, M:1.5g群, H:3.0g群, *:p<0.05

4) 安全性

①有害事象

a) 随伴症状

随伴症状の内容を表ト-33に示す。試験薬剤との関連性が「1.あり」、「2.多分あり」、「3.どちらともいえない」と判定された随伴症状を試験薬剤による副作用として取扱った。

副作用は0.3g群に5例(6.0%)6件、1.5g群に7例(9.3%)10件、3.0g群に3例(3.8%)3件認められ、3群間の副作用発現率に有意差はなかった。

副作用発現症例のうち投与を継続された症例は、0.3g群で1例(全身のかゆみ)、1.5g群で2例(口渴、食欲不振)あったが、投与中あるいは投与終了後に症状は消失した。副作用のために薬剤を減量した症例は、3.0g群で1例(皮疹)あったが、減量により症状は消失した。副作用のために薬剤の投与を途中で中止した症例は、0.3g群で4例(下腹部痛1例、嘔気1例、発赤・むくみ感1例、便秘1例)、1.5g群で5例(上腹部痛1例、嘔気・口渴1例、口腔内不快感1例、発疹・口内炎1例、瘙痒・発疹1例)、3.0g群で2例(嘔吐1例、下痢1例)であった。1.5g群の上腹部痛が発現した症例は、本剤中止後に症状は軽快し、その後患者との連絡が取れないとめ症状の消失については確認出来なかった。1.5g群の口内炎が発現した症例は、中止後デキサルチン口腔用軟膏の処置により消失した。その他の症例はいずれも中止により症状は消失し、重篤なものはなかった。

表ト-33 随伴症状

投与群	0.3g群				1.5g群				3.0g群				χ^2 検定 N.S. $p=0.354$
	1, 2	3	計	4	1, 2	3	計	4	1, 2	3	計	4	
安全性解析対象例数	84				75				80				
関連性	1, 2	3	計	4	1, 2	3	計	4	1, 2	3	計	4	
随伴症状発現例数	3	2	5	1	5	2	7	1	2	1	3	0	
随伴症状発現率(%)	3.6	2.4	6.0	1.2	6.7	2.7	9.3	1.3	2.5	1.3	3.8	0	
随伴症状発現件数	4	2	6	1	7	3	10	2	2	1	3	0	
随伴症状の種類													
嘔気	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	
嘔吐	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	
下痢	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	
便秘	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
食欲不振	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	
腹痛(上・下腹部)	1	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	
上腹部膨満感	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	
口渴	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0	
瘙痒感・かゆみ	0	1	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	
発疹・皮疹	0	0	0	0	1	1	2	0	1	0	1	0	
発赤	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
腫脹	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	
口内炎	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
口腔内不快感	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	
全身筋肉痛	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
めまい	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	
随伴症状による投与中止例	3	1	4	0	3	2	5	1	1	1	2	0	

関連性 [1.あり 2.多分あり 3.どちらともいえない 4.多分なし]

N.S. : $p \geq 0.05$

b) 臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動の内容を表ト-34に示す。試験薬剤との関連性が「あり」、「多分あり」、「どちらともいえない」と判定された異常変動を試験薬剤による異常変動として取扱った。

臨床検査値異常変動は0.3g群1例(3.0%)1件、1.5g群1例(3.2%)2件、3.0g群2例(6.1%)2件認められたが、いずれも臨床上特に問題となるものではなく、臨床検査値異常変動の発現率において3群間に有意差はなかった。また、4例中2例については追跡調査が実施され、1.5g群の1例は正常に復していた。3.0g群の1例(尿潜血)は追跡時(投与終了22日後)においても異常値(+)を示していたが、約1年5ヵ月後には(±)であり、その間、腎結石を疑う症状はなかったことが確認された。残りの2例は、それ以降の来院がなかったため、追跡調査はできなかった。

表ト-34 臨床検査値異常変動

投与群		0.3g群				1.5g群				3.0g群				χ^2 検定 N.S. $p=0.788$	
臨床検査解析対象例数		33			31			33			33				
関連性		1, 2	3	計	4	1, 2	3	計	4	1, 2	3	計	4		
異常変動発現例数		0	1	1	4	1	0	1	6	0	2	2	5		
異常変動発現率(%)		0	3.0	3.0	11.8	3.2	0	3.2	19.4	0	6.1	6.1	15.2		
異常変動発現件数		0	1	1	10	2	0	2	6	0	2	2	7		
血液学的検査	赤血球数の減少	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1		
	白血球数の上昇	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0		
	白血球数の減少	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0		
	ヘモグロビン量の減少	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1		
血液生化学検査	G O T の上昇	0	0	0	2	1	0	1	0	0	0	0	1		
	G P T の上昇	0	1	1	2	1	0	1	1	0	0	0	1		
	γ -GTP の上昇	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1		
	A L P の上昇	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
	B U N の上昇	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0		
	総コレステロールの上昇	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0		
尿検査	尿潜血	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	2		
	尿蛋白	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	1	0		

関連性 [1.あり 2.多分あり 3.どちらともいえない 4.多分なし] N.S. : $p \geq 0.05$

③概括安全度

概括安全度を表ト-35に示す。

概括安全度では3群間に有意差はなかった。また、安全率は0.3g群92.9%(78/84)、1.5g群89.3%(67/75)、3.0g群93.8%(75/80)であり、傾向性の検定で用量反応性は認められなかった。なお、「安全性に問題がある」と判定された症例は0.3g群1例(副作用:両手・背中の発赤及び手・顔のむくみ感)、1.5g群1例(副作用:頸部発疹及び口内炎)、3.0g群2例(副作用:嘔吐、手・足首の皮疹)であった。

表ト-35 概括安全度

投与群	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全でない	計	安全率(%) 安全である	H検定	Cochran-Armitage 検定 安全である
0.3g群	78	5	1	0	84	92.9		
1.5g群	67	7	1	0	75	89.3	N.S. $p=0.585$	N.S. $p=0.793$
3.0g群	75	3	2	0	80	93.8		

N.S. : $p \geq 0.05$

5) 有用性

最終全般改善度と概括安全度を総合的に勘案して評価した有用度を表ト-36に示す。

有用度では3群間に有意差が認められ、多重性を考慮した各群間の比較では3.0g群が0.3g群に比べて有意に優れていた。また、有用率は0.3g群37.3%(28/75), 1.5g群57.1%(36/63), 3.0g群70.0%(49/70)であった。

「有用でない」と判定された症例は11例(0.3g群6例, 1.5g群4例, 3.0g群1例)であった。そのうち5例(0.3g群1例, 1.5g群3例, 3.0g群1例)は75%以上の服薬がなく服薬不遵守又は服薬日数不足(4日以下)のため有効性は不採用であったが、副作用が発現したために安全性及び有用性は採用とされた症例であった。また、wash out不足のため有効性不採用となった症例が1例(0.3g群)であったが、この症例も副作用が発現した症例で安全性及び有用性は採用とされた。残りの5例のうち3例(0.3g群2例, 1.5g群1例)は最終全般改善度が「悪化」、他の2例(0.3g群)の最終全般改善度及び概括安全度はそれぞれ「不变」-「安全である」、「不变」-「ほぼ安全である」であった。

表ト-36 有用度

投与群	極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	有用でない	計	有用率(%) 有用以上	H検定 [多重比較] ¹⁾
0.3g群	11	17	24	17	6	75	37.3	*
1.5g群	11	25	16	7	4	63	57.1	p=0.002 [L:M p=0.041] [L:H p=0.001] [M:H p=0.193]
3.0g群	14	35	12	8	1	70	70.0	

1) 多重比較における有意水準 p=0.0167 L:0.3g群, M:1.5g群, H:3.0g群, *:p<0.05

6) まとめ

後期第Ⅱ相試験は、IBSに対する本剤の臨床標準用量を検討する目的で、0.3g/日, 1.5g/日, 3.0g/日の3用量による二重盲検群間比較法で実施した。

その結果、排便回数では、下痢状態における減少回数は0.3g群1.4±1.7回/日, 1.5g群1.3±0.9回/日, 3.0g群1.8±1.2回/日、便秘状態における増加回数は0.3g群1.9±2.1回/週, 1.5g群1.8±1.8回/週, 3.0g群2.5±1.6回/週、便性状では、下痢状態においては、便性状が異常と考えられる(「水様性」, 「泥状」又は「やや軟らかい」)症例の割合の減少率は0.3g群47.8%, 1.5g群55.8%, 3.0g群67.4%, 便秘状態においては、便性状が異常と考えられる(「非常に硬い」, 「硬い」又は「やや硬い」)症例の割合の減少率は0.3g群42.4%, 1.5g群41.1%, 3.0g群50.0%であった。また、残便感では、下痢状態で残便感を訴えていた(「ある」又は「少しある」)症例の割合の減少率は、0.3g群15.2%, 1.5g群37.2%, 3.0g群41.3%, 便秘状態では0.3g群38.4%, 1.5g群47.0%, 3.0g群31.9%であった。これらの排便回数、便性状、残便感の推移を基に判定した便通異常総合改善度では3群間に有意差が認められ、多重性を考慮した各群間の比較では1.5g群と0.3g群に有意差はなかったが、3.0g群は0.3g群に比べて有意に優れていた。また、改善率は0.3g群44.4%(32/72), 1.5g群65.0%(39/60), 3.0g群69.1%(47/68)であり、傾向性の検定(Cochran-Armitage検定)で用量反応性が確認された。

各腹部症状別改善度ではいずれの症状においても3群間に有意差はなかったものの、各症状の改善率は、腹痛では0.3g群55.2%(37/67), 1.5g群68.5%(37/54), 3.0g群68.9%(42/61), 腹部膨満感では0.3g群35.1%(20/57), 1.5g群57.8%(26/45), 3.0g群44.2%(23/52), 腹鳴では0.3g群38.3%(18/47), 1.5g群63.3%(19/30), 3.0g群66.7%(28/42), ガス貯留感では0.3g群36.2%(17/47), 1.5g群62.2%(23/37), 3.0g群56.8%(25/44)であり、いずれの症状においても1.5g群と3.0g群に比べて0.3g群は低かった。これらの各症状別改善度を総合的に勘案して評価した腹部症状総合改善度

では3群間に有意差はなかったものの、改善率は0.3g群48.6%(35/72)、1.5g群65.0%(39/60)、3.0g群66.2%(45/68)であり、傾向性の検定で用量反応性が確認された。

便通異常総合改善度と腹部症状総合改善度を総合的に勘案して評価した最終全般改善度では3群間に有意差が認められ、多重性を考慮した各群間の比較では1.5g群と3.0g群が0.3g群に比べて有意に優れていた。また、改善率は0.3g群38.9%(28/72)、1.5g群61.7%(37/60)、3.0g群75.0%(51/68)であり、傾向性の検定で用量反応性が確認された。更に、投与前の便通異常の病態により下痢状態と便秘状態に層別した時の最終全般改善度において、いずれの病態においても3群間に有意差が認められ、多重性を考慮した各群間の比較では3.0g群が0.3g群に比べて有意に優れていた。また、改善率は、下痢状態では0.3g群43.5%(20/46)、1.5g群67.4%(29/43)、3.0g群76.1%(35/46)、便秘状態では0.3g群30.8%(8/26)、1.5g群47.1%(8/17)、3.0g群72.7%(16/22)であり、いずれの病態においても傾向性の検定で用量反応性が確認された。

副作用及び臨床検査値の異常変動は、いずれの群においても臨床上特に問題となるものではなく、概拠安全度では3群間に有意差はなく、安全率は0.3g群92.9%(78/84)、1.5g群89.3%(67/75)、3.0g群93.8%(75/80)で、用量反応性は認められなかった。

最終全般改善度と概拠安全度を総合的に勘案して評価した有用度では3群間に有意差が認められ、多重性を考慮した各群間の比較では3.0g群が0.3g群に比べて有意に優れていた。また、有用率は0.3g群37.3%(28/75)、1.5g群57.1%(36/63)、3.0g群70.0%(49/70)であった。

以上の成績が示すように、安全性については、いずれの群も高い安全性を示し、3群間に差はなく、有効性に関しては、プライマリーエンドポイントである最終全般改善度において3群間に有意差が認められ、各群間の比較において1.5g群と3.0g群はいずれも0.3g群に比べて有意に優れていたことから、本剤の1.5g/日及び3.0g/日はいずれもIBSに対して有効な用量であると考えられた。しかしながら、投与前の便通異常の病態により下痢状態と便秘状態に層別した結果、最終全般改善度における下痢状態と便秘状態の改善率は、3.0g群ではそれぞれ76.1%と72.7%であり、いずれの病態においても同程度の有効性であったが、1.5g群ではそれぞれ67.4%と47.1%であり、便秘状態で1.5g群は3.0g群より25.6%も低く、有効性としてやや不十分と考えられた。

以上の結果から、下痢と便秘のいずれの病態においても同程度の有効性を示し、安全性においても特に問題となるものが認められなかった3.0g/日をIBSに対する本剤の臨床標準用量と判断し、次のステップとして本剤の臨床的有用性を検証する目的で3.0g/日を用いて対照薬との比較試験を実施することとした。

(4) 第III相比較試験

後期第II相試験の成績から本剤のIBSに対する有効性が確認され、臨床標準用量は3.0g/日・分3と判断されたため、更に本剤の有効性、安全性及び有用性を客観的に評価する目的で、IBSの効能を有し、その治療薬として最も汎用されているマレイン酸トリメブチンを対照薬とした二重盲検群間比較試験を実施した。

対照薬としてマレイン酸トリメブチンを選択した理由を以下に記載する。

本剤と一部共通した作用を有する薬剤としてカルメロースナトリウムがあるが、IBSの効能はなく、便秘症のみであるため、IBSでは便秘型にしか使用されない。一方、マレイン酸トリメブチンは作用機序が本剤とは異なるが、IBSの効能を有しており、便通異常が下痢でも便秘でも使用可能であることから、全ての病型に使用され、臨床における使用目的が本剤と最も近い薬剤と考えられた。本剤はIBSの便通異常が下痢でも便秘でも使用できるという特徴を有していることから、臨床試験は病型を限定せず、全てのIBS患者を対象として行うことができる。従って、比較試験の対照薬としては便秘状態にしか有効でないカルメロースナトリウムよりも両方の病態で有効性が確認されているマレイン酸トリメブチンが適当であると判断し、対照薬として選択した。マレイン酸トリメブチンのIBSに対する有効性については、抗コリン剤の臭化メペンゾラートとの比較試験で便通異常と消化器症状に対して同程度の有効性を示し、便通異常が下痢状態でも便秘状態でも有効であることが確認されている¹⁾。また、マレイン酸トリメブチンは再審査も終了しており、有効性と安全性について評価が定まった薬剤であると考えられた。

用法・用量については、ポリカルボフィルカルシウム(H群)は後期第II相試験の成績から臨床標準用量と判断された3.0g/日・分3、マレイン酸トリメブチン(T群)はIBSに対する承認最高用量の600mg/日・分3とした。なお、薬剤の投与期間はマレイン酸トリメブチンの臨床試験報告¹⁾及び本剤の後期第II相試験と同様に2週間とした。

有効性の評価は後期第II相試験と同様に便通異常として排便回数、便性状、残便感の3項目、腹部症状として腹痛、腹部膨満感、腹鳴、ガス貯留感の4項目で行うこととしたが、いずれも自覚症状であることから担当医師による評価を統一し、有効性評価をより客観的に行うことを目的として評価基準を設けることとした。従って、後期第II相試験では便通異常については総合評価のみとしたが、第III相比較試験では排便回数、便性状及び残便感の各項目別改善度を設けることとした。なお、この評価基準は、前期第II相及び後期第II相試験の担当医師の判定を基に作成した。IBSの診断は、前期第II相及び後期第II相試験と同様に大腸検査(内視鏡検査又は注腸X線)の所見と患者の症状を基に、主治医がNISHの基準を参考として行った。

試験の方法を表ト-37、評価基準を表ト-38に示す。

1) 常岡健二ほか：臨床評価 15(2), 307-334 (1987)

表ト-37 第III相比較試験の方法（1）

項目	内容
治験の目的	過敏性腸症候群に対するポリカルボフィルカルシウムの有効性、安全性及び有用性をマレイン酸トリメブチンを対照薬として客観的に評価する。
試験の種類	二重盲検法による群間比較試験
対象	<p>過敏性腸症候群</p> <p>1.選択基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) N I H の診断基準を参考にして過敏性腸症候群と診断され、以下の選択基準のすべてを満足する患者 <ol style="list-style-type: none"> ①投与前（投与前 1 週間の症状を総合して）腹痛を含む腹部の不定愁訴のあるもの ②投与前（投与前 1 週間の症状を総合して）便通異常（便性状あるいは排便回数）のあるもの 2)年齢は 16 歳以上 <p>2.除外基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1)炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病等）、群発性憩室症（10 個以上）、癌などの器質的病変が認められ、便通異常に影響を及ぼしていると考えられる症例 2)胃腸管閉塞の徵候のある症例、胃全摘又は腸の切除（虫垂切除は除く）を受けたことのある症例 3)迷走神経切離術又は胆囊摘出術を受けたことのある症例 4)高カルシウム血症、腎結石又は腎不全を合併している症例 5)強心配糖体、テトラサイクリン系抗生物質を服用している症例 6)重篤な肝、腎、心疾患及びその他の重篤な疾患有する症例 7)薬剤アレルギーの既往のある症例 8)妊娠、妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人 9)その他、担当医師が対象として不適当と判断した症例
同意	試験に先立ち、本試験の内容を患者に説明し、試験参加について原則として文書での自由意志による同意を得、同意年月日を調査表に記入する。なお、やむを得ず口頭で同意を得た場合は、その理由を調査表に記入する。16 歳以上 20 歳未満の患者については本人の同意を得、更に可能な限りその法定代理人などの同意も得る。
目標症例数	<p>[目標症例数] 集積症例数として 1 群 120 例、計 240 例</p> <p>[設定の根拠] 後期第 II 相試験の成績よりポリカルボフィルカルシウム 3.0g/日群の改善率を 75%，対照薬のマレイン酸トリメブチン 600mg/日群の改善率を文献¹⁾を参考にして 55% と想定し、$\alpha=0.05$、$1-\beta=0.8$ とすると必要最小例数は 1 群あたり 98 例となることから、除外・脱落を考慮して設定した。</p>
使用薬剤	<p>被験薬：1錠中にポリカルボフィルカルシウム 0.5g を含有する白色のフィルムコート錠及びそのプラセボ錠</p> <p>対照薬：1錠中にマレイン酸トリメブチン 100mg を含有する白色のフィルムコート錠及びそのプラセボ錠</p>
割付方法	薬剤は 4 症例分を 1 組とし、コントローラーが各組毎に H 群、T 群が 2 症例分ずつ含まれるように置換ブロック法により、無作為に割り付け、開封時までコントローラーがキーコードを保管し、公平性を保持した。
用法・用量	<p>H 群：ポリカルボフィルカルシウム 0.5g 錠 2 錠とマレイン酸トリメブチンのプラセボ錠 2 錠を 1 日 3 回、毎食後に経口投与</p> <p>T 群：マレイン酸トリメブチン 100mg 錠 2 錠とポリカルボフィルカルシウムのプラセボ錠 2 錠を 1 日 3 回、毎食後に経口投与</p>

1) マレイン酸トリメブチン添付文書（セレキノン：1994 年 5 月改訂）

表ト-37 第III相比較試験の方法（2）

項目	内 容
併用薬	<p>1. 下記の薬剤並びに本試験の薬効評価に影響を及ぼすと考えられる薬剤の併用は禁止する。</p> <p>1)過敏性腸症候群治療剤</p> <ul style="list-style-type: none"> ①抗コリン剤（トランコロン、チアトン等） ②消化管運動機能調整剤（セレキノン等） ③向精神薬（コレミナール、セダプラン、レキソタン等） ④漢方製剤（桂枝加芍薬湯、黃芩湯、黃連湯等） <p>2)下痢の治療剤</p> <ul style="list-style-type: none"> ①止痢剤（ロペミン、フェロベリン、ラックビー、ビオフェルミン等） ②漢方製剤（啓脾湯、柴苓湯、六君子湯等） <p>3)便秘の治療剤</p> <ul style="list-style-type: none"> ①緩下剤（プルゼニド、ラキソベロン、バルコーゼ等） ②抗コリン剤（ブスコパン、ロートエキス等） ③漢方製剤（乙字湯、加味逍遙散等） <p>4)胃内 pH に影響を及ぼすと考えられる薬剤</p> <ul style="list-style-type: none"> ①胃酸分泌抑制剤（H₂拮抗剤、プロトンポンプ阻害剤） ②制酸剤 <p>2. 強心配糖体、テトラサイクリン系抗生物質などカルシウムとの相互作用が考えられる薬剤は使用しない。</p> <p>3. その他、下記に示すような本試験の薬効評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤の新たな併用は禁止する。ただし、投与前から使用している場合は、用法・用量を変更することなく継続投与しても良い。</p> <ul style="list-style-type: none"> ①抗潰瘍剤（マーズレンS、セルベックス等） ②酵素製剤（エクセラーゼ、タフマックE等） <p>4. 上記以外の併用薬剤については特に規定しないが、使用したすべての薬剤名、用法・用量、投与期間及び併用理由を詳しく調査表に記入する。</p>
Wash Out	試験開始前に併用薬剤1. の項に記載した薬剤を投与していた場合は、原則として3日間以上の休薬期間をおく。
投与期間	2週間
検査・観察項目	<p>大腸検査（内視鏡又は注腸X線）</p> <p>便通異常（排便回数、便性状、残便感）</p> <p>腹部症状（腹痛、腹部膨満感、腹鳴、ガス貯留感）</p> <p>随伴症状</p> <p>臨床検査（血液学的検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数 血液生化学検査：GOT, GPT, γ-GTP, ALP, BUN, 総ビリルビン、クレアチニン, Na, K, Cl, Ca, P 尿検査：蛋白、糖、ウロビリノゲン、潜血）</p>
検査・観察時期	<p>大腸検査：注腸X線又は大腸内視鏡などの腸検査を原則として投与前6ヵ月以内に実施し、その所見を調査表に記入する。</p> <p>便通異常、腹部症状：投与開始時、投与1週後、2週後（又は中止時）に患者に問診し、1週間の経過を総合してその程度を調査表に記入する。</p> <p>臨床検査：投与開始時、投与2週後（又は中止時）に実施する。</p>

表ト-37 第Ⅲ相比較試験の方法（3）

項目	内容
評価項目 及び評価基準	<p>1. 症状の程度 投与開始時、投与1週後、2週後（又は中止時）に患者に問診し（日記を参考にすることができる）、便通状況及び腹部症状の程度を下記の基準を参考に評価する。</p> <p>1) 便通異常 ①排便回数（下痢状態：1日の回数、便秘状態：1週間の日数） ②便性状（水様性、泥状、やや軟らかい、普通、やや硬い、硬い、非常に硬い） ③残便感（ある、少しある、ない）</p> <p>2) 腹部症状 ①腹痛 ②腹部膨満感 ③腹鳴 ④ガス貯留感 ++：強度（症状がありつい） ++：中等度（症状があるが我慢できる） +：軽度（少し症状がある） -：なし（症状なし）</p> <p>2. 随伴症状 新たに随伴症状が発現した場合は、症状、発現期間（発現日～消失日）、程度、処置、転帰、試験薬剤との関連性などについて調査表にできる限り詳細に記入する。その症状が投与終了（又は中止）後も継続している場合は可能な限り追跡調査を実施する。 [薬剤との関連性] ①あり ②多分あり ③どちらともいえない ④多分なし ⑤なし 関連性が「①あり」、「②多分あり」、「③どちらともいえない」と判断された症状を試験薬剤による副作用として扱う。</p> <p>3. 臨床検査 上記の項目について実施する。なお、臨床的に問題とすべき異常が認められた場合には、調査表の「異」の項にチェックする。また、臨床的に問題となる異常変動が発現した場合には、試験薬剤との関連性を調査表に記入し、その項目については可能な限り追跡調査を実施する。 [薬剤との関連性] ①あり ②多分あり ③どちらともいえない ④多分なし ⑤なし 関連性が「①あり」、「②多分あり」、「③どちらともいえない」と判断された異常変動を試験薬剤による異常変動として扱う。</p> <p>4. 症状別改善度 1) 便通異常及び腹部症状の項目別改善度 便通異常（排便回数、便性状、残便感）及び腹部症状（腹痛、腹部膨満感、腹鳴、ガス貯留感）の各項目について、投与1週後及び2週後（又は中止時）の改善度を投与開始時と比較し、以下の6段階で評価する（表ト-38、p.244-246の評価基準を参考にする）。なお、便通異常あるいは腹部症状が投与開始時及び投与期間を通してない場合は「投与前より異常なしあるいは症状なし」とする。 ①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不变 ⑤悪化 ⑥投与前より異常なしあるいは症状なし 2) 便通異常及び腹部症状の総合改善度 投与1週後及び2週後（又は中止時）に各項目別改善度を総合して便通異常及び腹部症状の総合改善度を次の6段階で評価する。 ①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不变 ⑤悪化 ⑥判定不能</p>

表ト-37 第III相比較試験の方法（4）

項目	内容
評価項目 及び評価基準	<p>5.総合評価</p> <p>1)最終全般改善度 投与終了時（又は中止時）に便通異常改善度と腹部症状改善度を総合的に勘案して、次の6段階で評価する。なお、判定不能の場合はその理由を調査表に記入する。</p> <p>①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不变 ⑤悪化 ⑥判定不能</p> <p>2)概括安全度 副作用及び試験薬剤による臨床検査値異常変動の有無を勘案して、次の4段階で評価する。なお、臨床検査を実施できなかった症例については副作用の有無に基づいて評価する。</p> <p>①安全である ②ほぼ安全である ③安全性に問題がある ④安全でない</p> <p>3)有用度 最終全般改善度及び概括安全度を総合的に勘案して、次の6段階で評価する。なお、判定不能の場合はその理由を調査表に記入する。</p> <p>①極めて有用 ②有用 ③やや有用 ④どちらともいえない ⑤有用でない ⑥判定不能</p> <p>6.症例の取扱い 選択基準を満たさない例、除外基準に抵触する例、服薬・併用薬違反例、その他のプロトコール規約違反例などの症例の取扱いについて開封前に実務委員会にて協議し、全例についてデータの採否を治験総括医師及びコントローラーを含めた幹事会で検討し、決定した。自覚症状の悪化、副作用の出現、合併症、偶発症の発生などの理由により中止した症例については、その時期、理由、処置及びその後の経過を記入した。また、患者の都合で来院しなくなった場合については、手紙又は電話にて脱落理由と健在を確認した。これらの症例についても中止・脱落時点で、有効性と安全性の各項目について可能な限り判定を行った。</p>
統計解析	<p>解析項目及び検定法については開封前に幹事会にて検討し下記のとおりとした。</p> <p>1.解析項目</p> <p>1)症例の取り扱い（症例構成、不採用例） 2)患者背景（有効性解析対象例） 3)総合評価（最終全般改善度、概括安全度、有用度） 4)便通異常改善度（症状別改善度、総合改善度） 5)腹部症状改善度（症状別改善度、総合改善度） 6)背景因子別最終全般改善度 7)副作用及び臨床検査値異常変動の発現率</p> <p>2.検定方法</p> <p>データの性質に応じて、Mann-Whitney の U 検定法、χ^2 検定法、Fisher の直接確率計算法などを用いる。前項 3)～6)においては U 検定法と χ^2 検定法（「改善」以上、「安全である」、「有用」以上）の両方を行うこととし、いずれを主たる検定法とするかは幹事会では定めなかったが、データが順序データであることから U 検定法を主たる検定方法と考えた。有意水準は両側 5%とする。但し、背景因子については有意水準を両側 15%とする。なお、背景因子で不均衡が認められた項目については Cochran-Mantel-Haenszel 法を用いて最終全般改善度の補正を行った。</p>
治験総括医師	
コントローラー	
代表施設名及び施設数	他 66 施設
治験期間	1994 年 11 月～1996 年 3 月

表ト-38 評価基準（1）

1.便通異常（下痢状態）

(1)排便回数改善度

排便回数（回／日）		投与後				
		5回/日以上 5回/日未満	4回/日以上 4回/日未満	3回/日以上 3回/日未満	2回/日以上 2回/日未満	2日に1回以上 2回/日未満
投与前	5回/日以上	不变	やや改善	改善	改善	著明改善
	4回/日以上 5回/日未満	悪化	不变	やや改善	改善	著明改善
	3回/日以上 4回/日未満	悪化	悪化	不变	やや改善	改善
	2回/日以上 3回/日未満	悪化	悪化	悪化	不变	改善
	2日に1回以上 2回/日未満	悪化	悪化	悪化	悪化	異常なし

(2)便性状改善度

便性状		投与後			
		水様性	泥状	やや軟らかい	普通・やや硬い
投与前	水様性	不变	やや改善	改善	著明改善
	泥状	悪化	不变	やや改善	改善
	やや軟らかい	悪化	悪化	不变	改善
	普通	悪化	悪化	悪化	異常なし

(3)残便感改善度

残便感		投与後		
		ある	少しある	ない
投与前	ある	不变	やや改善	著明改善
	少しある	悪化	不变	改善
	ない	悪化	悪化	異常なし

表ト-38 評価基準（2）

2.便通異常（便秘状態）

(1) 排便回数改善度

排便回数（日／週）		投与後				
		1日/週以上 2日/週未満	2日/週以上 3日/週未満	3日/週以上 4日/週未満	4日/週以上 5日/週未満	5日/週以上
投与前	1日/週以上 2日/週未満	不変	やや改善	改善	改善	著明改善
	2日/週以上 3日/週未満	悪化	不変	やや改善	改善	著明改善
	3日/週以上 4日/週未満	悪化	悪化	不変	やや改善	改善
	4日/週以上 5日/週未満	悪化	悪化	悪化	不変	改善
	5日/週以上	悪化	悪化	悪化	悪化	異常なし

(2) 便性状改善度

便性状		投与後			
		非常に硬い	硬い	やや硬い	普通・やや軟らかい
投与前	非常に硬い	不変	やや改善	改善	著明改善
	硬い	悪化	不変	やや改善	改善
	やや硬い	悪化	悪化	不変	改善
	普通	悪化	悪化	悪化	異常なし

(3) 残便感改善度

残便感		投与後		
		ある	少しある	ない
投与前	ある	不変	やや改善	著明改善
	少しある	悪化	不変	改善
	ない	悪化	悪化	異常なし

症状推移が上記基準からはずれる場合の評価は、主治医の判断により行う。

なお、高度な便秘あるいは下痢のため、薬剤投与を中止した場合は、排便回数改善度、便性状改善度についてはいずれも悪化とする。

表ト-38 評価基準（3）

3. 腹部症状（腹痛、腹部膨満感、腹鳴、ガス貯留感）

腹部症状		投与後			
		卅	廿	+	-
投与前	卅	不変	やや改善	改善	著明改善
	廿	悪化	不変	やや改善	著明改善
	+	悪化	悪化	不変	改善
	-	悪化	悪化	悪化	症状なし

卅：症状がありつらい 廿：症状があるが我慢できる +：少し症状がある -：症状なし

〈評価基準作成の経緯及びその妥当性〉

本剤の臨床試験における有効性の評価方法はマレイン酸トリメブチンの二重盲検比較試験報告¹⁾を参考とした。マレイン酸トリメブチンは病型を問わず有効であることから、臨床試験は下痢型、交替型、便秘型のいずれの病型も対象としており、有効性の評価は便通異常及び消化器症状の各症状別改善度から便通異常及び消化器症状の総合改善度を判定し、最終的にプライマリーエンドポイントと考えられる最終全般改善度を判定することにより行われていた。

表ト-39にマレイン酸トリメブチンの臨床試験における便通異常及び消化器症状に関する各評価項目を示す。なお、各症状別改善度の判定は各症状毎の推移に基づいて行われていたが、評価基準は記載されていなかった。

表ト-39 マレイン酸トリメブチンの臨床試験における評価項目と症状程度の分類¹⁾

評価項目	症状程度の分類	
便通異常	便の量	多い、普通、少ない
	便の性状	水様性、柔らかい、普通、硬い、非常に硬い
	排便回数	回数
	残便感	
	下痢	卅（強度～中等度）、廿（軽度）、+（ごく軽度）、-（なし）
	便秘	
消化器症状	下腹部痛	
	上腹部痛	
	腹部膨満	
	不快感	
	緊張感	
	腹鳴	
	胃のもたれ	
	食欲不振	
	恶心・嘔吐	
	嘔気	

1) 常岡健二ほか：臨床評価 15(2), 307-334 (1987)

本剤の前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験では、マレイン酸トリメブチンの報告と同様に各項目別改善度について評価基準を設けなかったが、第Ⅲ相比較試験を行う際に IBS の評価項目は自覚症状であることから各担当医師の評価にバラツキが生じ易いと思われたため、評価の統一性と客觀性を持たせる意味で各項目別改善度を判定するための目安として評価基準を設けることとした。改善度の判定は症状の推移を基に行うことから、症状の程度をランク付けし、投与前後のランクの推移に基づく改善度の評価基準を作ることとした。評価基準の作成に際しては下痢状態と便秘状態のそれぞれの推移が臨床的に同等の意義を持つようにする必要があると考えた。しかしながら、これまでに報告されている IBS の臨床試験では評価基準を用いたものがなかったため、本剤の前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験における症状推移と主治医の判定との関係を調査し、排便回数と便性状については図ト-10 に示すようなランク付けを行って評価基準を作成した。なお、排便回数については下痢状態では「1 日 0.5 回以上 2 回未満」、便秘状態では「1 週間に 5 日以上」を正常範囲内として取り扱い、便性状については下痢状態では「普通、やや硬い」、便秘状態では「普通、やや軟らかい」は正常範囲内として取り扱うこととした。残便感と各腹部症状については下痢状態と便秘状態で同じランク付けとした。

この評価基準を用いて再判定した前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験の各改善度と主治医により判定された改善度の相関は、前期第Ⅱ相試験 $r=0.60 \sim 0.96$ 、後期第Ⅱ相試験 $r=0.87 \sim 1.00$ であり、今回作成された評価基準による評価は妥当なものであると考えられた。なお、排便回数と便性状については、下痢状態と便秘状態で異なる評価基準を用いることになるが、前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験の主治医による評価と今回作成した評価基準による評価が良い相関を示したことから、この評価基準で判定された下痢状態の改善度と便秘状態の改善度は、それぞれ臨床的にほぼ同等の意義を示すと考えられ、排便回数及び便性状改善度において下痢状態と便秘状態を合わせて評価することに大きな問題はないと考えられた。

a) 排便回数 : N

便秘状態 : N 日／週

$N < 2$	$N < 3$	$N < 4$	$N < 5$	$5 \leq N$
---------	---------	---------	---------	------------

下痢状態 : N 回/日

$0.5 \leq N < 2$	$2 \leq N$	$3 \leq N$	$4 \leq N$	$5 \leq N$
------------------	------------	------------	------------	------------

b) 便性状

便秘状態

非常に硬い	硬い	やや硬い	普通 やや軟らかい
-------	----	------	--------------

下痢状態

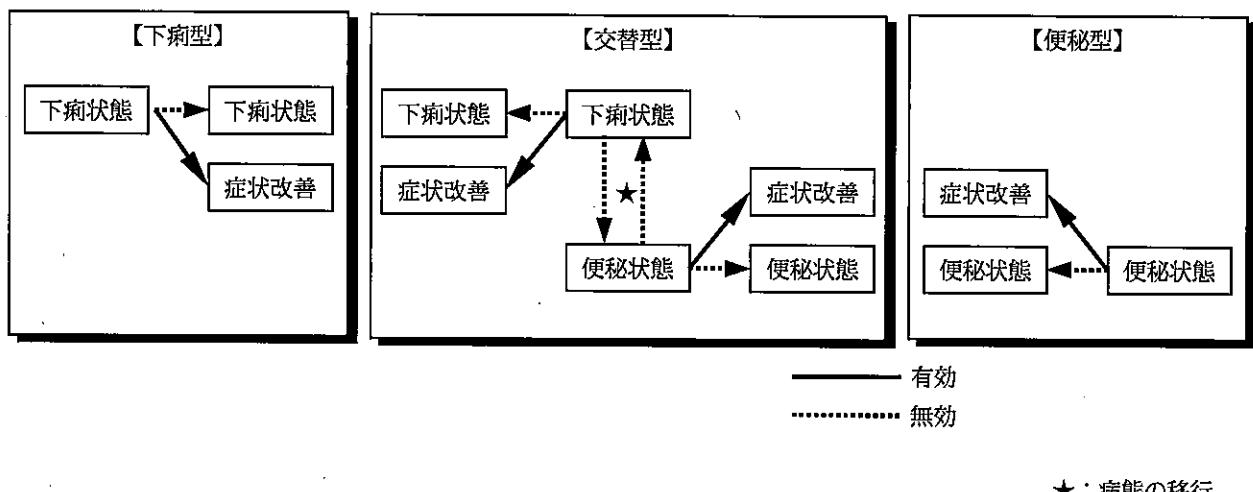
普通 やや硬い	やや軟らかい	泥状	水様性
------------	--------	----	-----

□ : 正常域

□ : 異常

図ト-10 排便回数、便性状の症状程度分類

交替型の症例は、投与開始時の状態によりそれぞれ対応する基準に基づき評価することとしたが、評価期間中に病態が移行（図ト-11、★）した場合の薬効評価は下痢型あるいは便秘型に準じて行うことができないため、投与前後の患者の症状経過を考慮して担当医の判断により行った。この際、「効果過剰により投与開始時の病態と逆の状態に変化した場合」と薬剤の効果が発揮されないまま同時期に生じた「病態の移行」は残便感や腹部症状の推移等から担当医により判断された。つまり、残便感や腹部症状が改善することなく病態が変化しただけであれば、病態の移行と判断され、有効性の評価は「不变」又は「悪化」となり、薬剤は無効と判断された。



図ト-11 IBSの各病型における症状推移のパターン

〈最終全般改善度（プライマリーエンドポイント）の判定方法〉

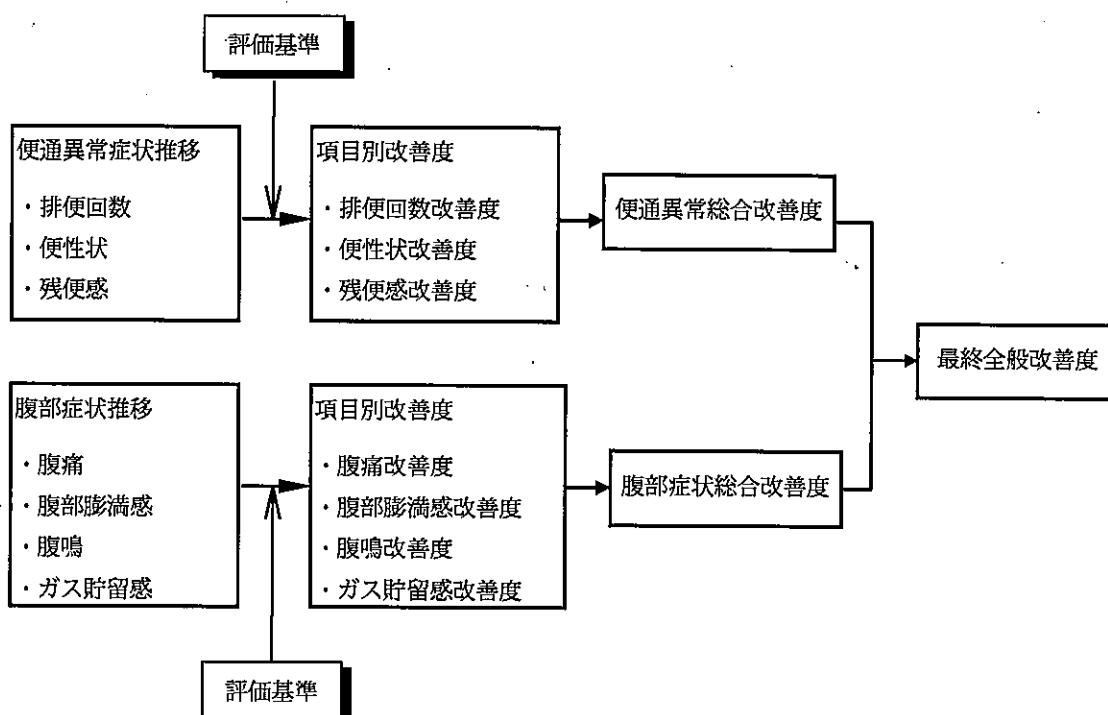
プライマリーエンドポイントである最終全般改善度の流れを図ト-12に示す。

第Ⅲ相比較試験においては、評価の統一性と客観性を確保するために、前相までの主治医の評価を参考に個々の項目別改善度に評価基準を設けた。即ち、開始時と1週後、2週後（中止した場合は中止時）の症状推移に基づき評価基準を参考として排便回数、便性状、残便感、腹痛、腹部膨満感、腹鳴、ガス貯留感の各項目別改善度を評価することとした。なお、投与期間中に症状（又は異常）が認められなかった項目の改善度は症状なし（異常なし）とすることとした。

次に、排便回数改善度、便性状改善度及び残便感改善度を総合して便通異常総合改善度を評価し、腹痛改善度、腹部膨満感改善度、腹鳴改善度、ガス貯留感改善度を総合して腹部症状総合改善度を評価することとした。なお、「症状なし（異常なし）」と判定された項目は便通異常総合改善度及び腹部症状総合改善度を評価する際には加味しないこととした。

最後に、便通異常総合改善度と腹部症状総合改善度を総合して最終全般改善度を評価することとした。

便通異常総合改善度、腹部症状総合改善度、最終全般改善度はそれぞれ下位段階の改善度を「総合的に勘案して」担当医師の判断によって判定することとしていた。本試験では便通異常総合改善度については判定された症例中の80.4%、腹部症状総合改善度については86.0%、最終全般改善度については85.5%において、下位項目の評価の平均的判定がなされ、それ以外の症例においても平均と大きく異なるものではなく、主として平均した評価が行われ、一部の症例ではさらに主訴（開始時に症状が重かった項目）も考慮されていたと考えられた。

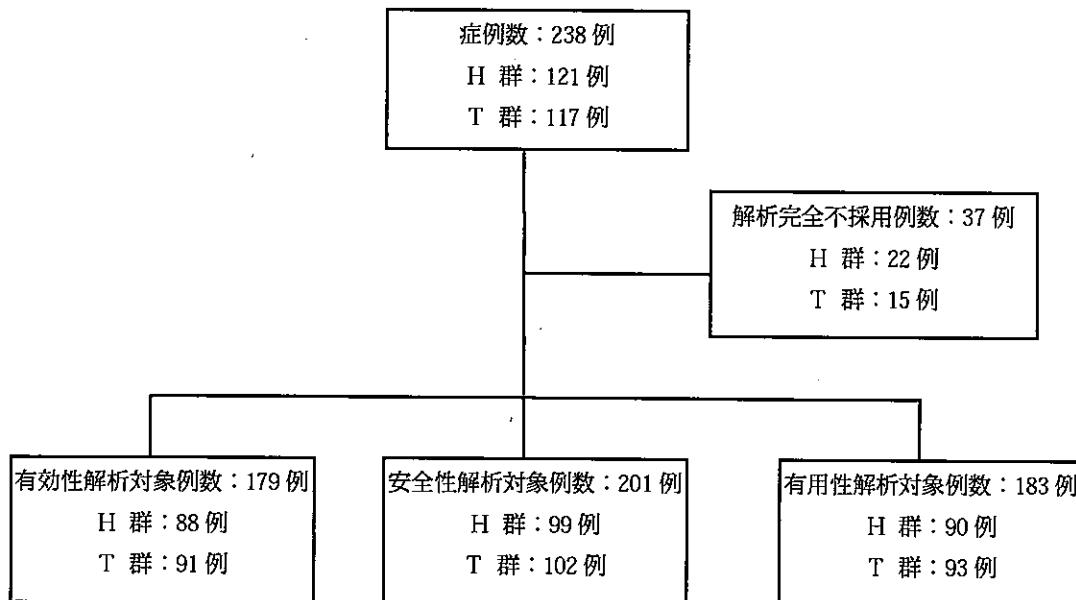


図ト-12 有効性評価の流れ

1) 症例の内訳

総症例数 245 例のうち、同意を撤回し薬剤が返却された 2 例、データの信頼性に問題のあった 1 施設の 4 例、14 歳で本人のみの同意しか取得していない 1 例を除いた 238 例の症例の構成を図ト-13、未成年者の同意取得状況を表ト-40、不採用例の内訳を表ト-41 に示す。

238 例のうち、有効性解析対象例数は 179 例（H 群 88 例、T 群 91 例）、安全性解析対象例数は 201 例（H 群 99 例、T 群 102 例）、有用性解析対象例数は 183 例（H 群 90 例、T 群 93 例）であった。



図ト-13 症例の構成

表ト-40 未成年者の同意取得状況

年齢	同意取得方法	
	本 人	法定代理人
14	文書	文書（母）
16	文書	文書（母）
17	文書	文書（母）
17	文書	文書（叔母）
18	文書	文書（母）
19	文書	文書（母）
19	文書	-
合 計	7 例	6 例

表ト-41 不採用症例とその理由

理 由		投与群		有効性	安全性	有用性
		H群	T群			
中止例	途中中止（4日以下、副作用なし）	8	4	×	×	×
脱落例	初診以降来院せず	12	9	×	×	×
	服薬せず（同意撤回・薬剤の返却なし）	1	0	×	×	×
		小 計		13	9	
試験規約違反例	重複投与 ¹⁾	0	1	×	×	×
	服薬不完全（50%未満）	1	1	×	×	×
	投与前に便通異常なし	0	1	×	○	×
	投与前に腹部症状なし	3	1	×	○	×
	S状結腸過長症手術（腸切除、31年前）	1	0	×	○	×
	Wash out 不足（副作用なし）	3	4	×	○	×
	〃（副作用あり）	1	1	×	○	○
	併用薬違反（副作用なし）	2	3	×	○	×
	〃（副作用あり）	1	1	×	○	○
	小 計		12	13		
合 計		33	26			

1)：重複投与の2回目のデータはすべて除外する

○：採用 ×：不採用

2) 患者背景

有効性解析対象 179 例 (H 群 88 例, T 群 91 例) の患者背景を表ト-42 に示す。患者背景では体重において不均衡 ($p < 0.15$) を認めたが、最終全般改善度について Cochran-Mantel-Haenszel 法により補正した結果、補正前後の結果に相違は認められず（補正前 $p=0.002$, 補正後 $p=0.005$ ），有効性評価に影響を及ぼすものではないことが確認された。従って、両群は比較可能な集団と考えられた。

なお、IBS では統一された重症度分類基準がなく、後期第 II 相試験同様、本試験における重症度は投与前の症状（便通異常、腹部症状等）の程度、病歴期間、前治療薬の内容等に基づき担当医の判断により、3 段階に分類されたものである。

表ト-42 患者背景（有効性解析対象例）

背景因子		H 群	T 群	検定
全症例数		88	91	
性 別	男	44	52	N.S. $p = 0.419^{1)}$
	女	44	39	
年 齢	14 歳以上	30 歳未満	20	N.S. $p = 0.687^{2)}$
	30 歳以上	40 歳未満	16	
	40 歳以上	50 歳未満	16	
	50 歳以上	65 歳未満	22	
	65 歳以上	84 歳以下	14	
体 重	40kg 以上	50kg 未満	24	† $p = 0.120^{2)}$ (不明は除く)
	50kg 以上	60kg 未満	32	
	60kg 以上	108kg 以下	30	
	不 明	2	1	
病 型	下痢型	45	40	N.S. $p = 0.629^{1)}$
	便秘型	20	24	
	交替型	23	27	
病 態	下痢状態	57	55	N.S. $p = 0.657^{1)}$
	便秘状態	31	36	
重 症 度	軽 症	32	35	N.S. $p = 1.000^{2)}$
	中 等 症	53	50	
	重 症	3	6	
病歴期間	1 カ月以上	1 年未満	34	N.S. $p = 0.429^{2)}$
	1 年以上	5 年未満	29	
	5 年以上	31 年以下	25	
入院・外来	入 院	2	4	N.S. $p = 0.446^{1)}$
	外 来	86	86	
	入院→外来	0	1	
合併症	あ り	33	35	N.S. $p = 1.000^{1)}$
	な し	55	56	
既往歴	あ り	28	22	N.S. $p = 0.331^{1)}$
	な し	60	69	
前治療薬	あ り	30	41	N.S. $p = 0.178^{1)}$
	な し	58	50	
併用薬	あ り	10	18	N.S. $p = 0.179^{1)}$
	な し	78	73	
併用薬 の内 容	神経系用薬	6 件	8 件	
	循環器官用薬	4 件	13 件	
	呼吸器官用薬	0 件	1 件	
	消化器官用薬	4 件	7 件	
	その他の薬	8 件	6 件	

1) χ^2 検定, 2) U 検定, N.S.: $p \geq 0.15$ †: $p < 0.15$

3) 有効性

①便通異常

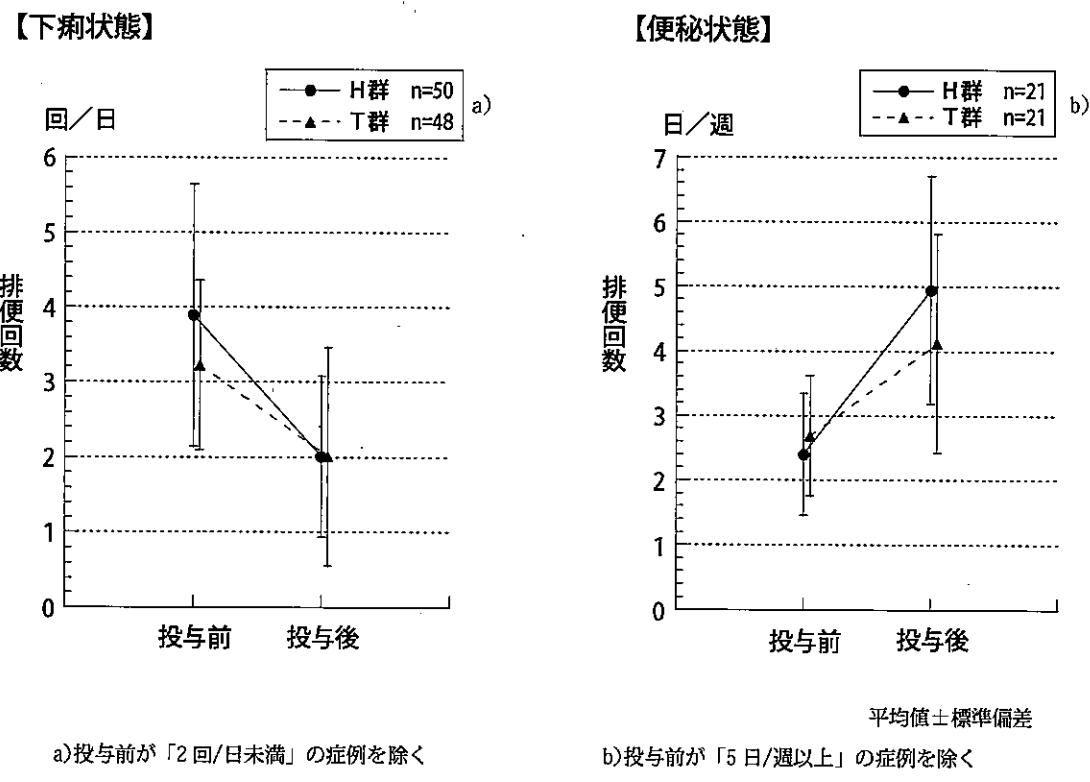
排便回数、便性状及び残便感の推移を図ト-14~16、各項目別改善度を表ト-43~45、各項目別改善度を総合的に勘案して評価した便通異常総合改善度を表ト-46に示す。

なお、便通異常の各項目別改善度の判定は評価基準を参考として判定されたが、あらかじめ評価基準で規定していなかった症状推移であった症例が13例（H群6例、T群7例）あり、このうち3例（H群1例、T群2例）が効果過剰と思われた症例であった。また、主治医により評価基準とは異なる判定がなされた症例が8例（H群5例、T群3例）認められた。

a) 排便回数

下痢状態における排便回数（回/日）は、投与前はH群 3.9 ± 1.8 回/日、T群 3.2 ± 1.1 回/日であったが、投与後はH群 2.0 ± 1.1 回/日、T群 2.0 ± 1.5 回/日になり、減少回数はH群 1.9 ± 1.9 回/日、T群 1.2 ± 1.6 回/日であった。また、便秘状態における排便回数（日/週）は、投与前はH群 2.4 ± 0.9 日/週、T群 2.7 ± 0.9 日/週であったが、投与後はH群 5.0 ± 1.8 日/週、T群 4.1 ± 1.7 日/週になり、増加回数はH群 2.5 ± 1.9 日/週、T群 1.4 ± 1.6 日/週であった。

排便回数の推移を評価基準に従って評価した排便回数改善度ではH群がT群に比べて有意に優れ、改善率はH群60.6%（43/71）、T群44.9%（31/69）であった。



図ト-14 排便回数の推移

表ト-43 排便回数改善度

投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%) 改善以上	U検定	χ^2 検定 改善以上
H群	17	26	15	12	1	71	60.6	*	N.S.
T群	10	21	17	18	3	69	44.9	p=0.036	p=0.092

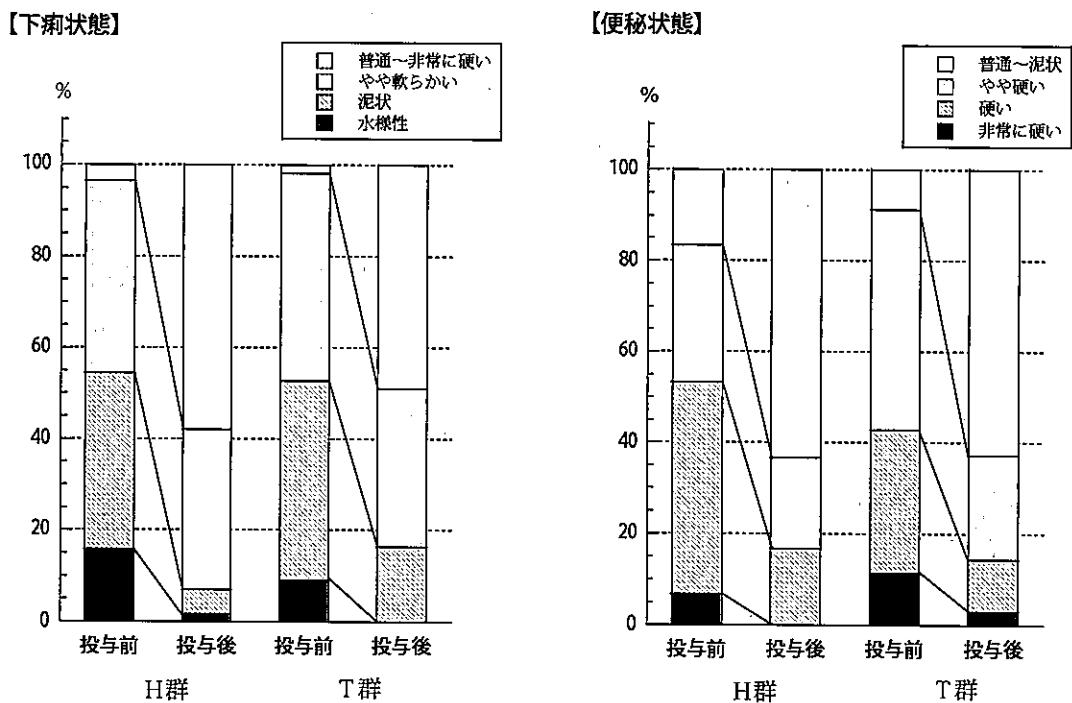
N.S. : $p \geq 0.05$ * : $p < 0.05$

b) 便性状

下痢状態においては、投与前の便性状が「水様性」又は「泥状」の無形便の症例はH群 54.4% (31/57), T群 52.7% (29/55) と半分以上であったが、投与後にはそれぞれ 7.0% (4/57), 16.4% (9/55) に減少していた。また、投与前に便性状の異常を訴えていた症例（「水様性」，「泥状」，「やや軟らかい」）のうち、投与後に正常便（「普通」，「やや硬い」）に改善した症例の割合はH群 52.7% (29/55), T群 46.3% (25/54) であった。

便秘状態においては、投与前の便性状が「非常に硬い」又は「硬い」の症例はH群 53.3% (16/30), T群 42.9% (15/35) であったが、投与後にはそれぞれ 16.7% (5/30), 14.3% (5/35) に減少していた。また、投与前に便性状の異常を訴えていた症例（「非常に硬い」，「硬い」，「やや硬い」）のうち、投与後に正常便（「普通」，「やや軟らかい」）に改善した症例の割合はH群 56.0% (14/25), T群 53.1% (17/32) であった。

これらの便性状の推移を評価基準に従って評価した便性状改善度では両群間に有意差はなく、改善率はH群 60.5% (49/81), T群 50.6% (44/87) であった。



図ト-15 便性状の推移

表ト-44 便性状改善度

投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%) 改善以上	U検定	χ^2 検定 改善以上
H群	5	44	12	18	2	81	60.5	N.S. $p=0.184$	N.S. $p=0.256$
T群	4	40	14	27	2	87	50.6		

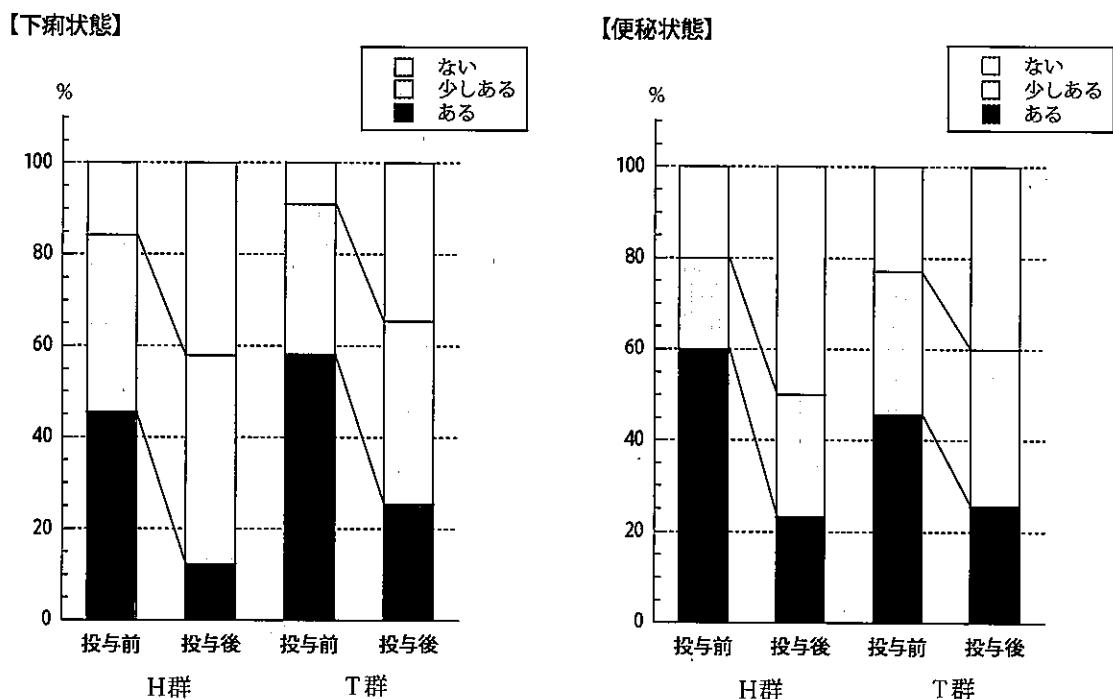
N.S. : $p \geq 0.05$

c) 残便感

下痢状態においては、投与前に残便感を強く訴えていた症例（「ある」）はH群45.6%（26/57），T群58.2%（32/55）であったが、投与後にはそれぞれ12.3%（7/57），25.5%（14/55）に減少していた。また、投与前に残便感を訴えていた症例（「ある」，「少しある」）のうち、投与後に症状が消失した症例（「ない」）の割合は、H群35.4%（17/48），T群30.0%（15/50）であった。

便秘状態においては、投与前に残便感を強く訴えていた症例がH群60.0%（18/30），T群45.7%（16/35）であったが、投与後にはそれぞれ23.3%（7/30），25.7%（9/35）に減少していた。また、投与前に残便感を訴えていた症例のうち、投与後に症状が消失した症例の割合は、H群37.5%（9/24），T群22.2%（6/27）であった。

これらの残便感の推移を評価基準に従って評価した残便感改善度では両群間に有意差はなく、改善率はH群35.1%（26/74），T群26.9%（21/78）であった。



図ト-16 残便感の推移

表ト-45 残便感改善度

投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%)改善以上	U検定	χ^2 検定改善以上
H群	16	10	18	25	5	74	35.1	N.S.	N.S.
T群	10	11	17	37	3	78	26.9	p=0.210	p=0.358

N.S. : $p \geq 0.05$

d) 便通異常総合改善度

排便回数、便性状及び残便感の各症状別改善度を総合的に勘案して評価した便通異常総合改善度ではH群がT群に比べて有意に優れ、改善率はH群 59.1% (52/88), T群 37.4% (34/91)とH群が高かった。なお、効果過剰によると考えられる排便回数又は便性状の悪化はH群 1例（便秘→下痢 1例）、T群 2例（下痢→便秘 2例）であった。

ちなみに、便通異常総合改善度は排便回数改善度、便性状改善度及び残便感改善度の3項目を総合的に勘案して評価されるため、項目別改善度に「悪化」が含まれていても他の項目の改善度によって必ずしも便通異常総合改善度が「悪化」とならない場合がある。そのために項目別改善度と便通異常総合改善度との間で悪化例の例数が異なった。

表ト-46 便通異常総合改善度

投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%) 改善以上	U検定	χ^2 検定 改善以上
H 群	15	37	19	15	2	88	59.1	*	*
T 群	10	24	28	25	4	91	37.4	p=0.007	p=0.006

* : p<0.05

②腹部症状

腹痛、腹部膨満感、腹鳴及びガス貯留感の各項目別改善度を表ト-47、各項目別改善度を総合的に勘案して評価した腹部症状総合改善度を表ト-48に示す。

a) 症状別改善度

いずれの症状の改善度においても両群間に有意差はなかった。

腹痛、腹部膨満感、腹鳴及びガス貯留感の改善率は、H群では 57.7% (41/71), 47.2% (34/72), 54.8% (23/42) 及び 41.8% (23/55), T群では 41.3% (33/80), 42.6% (29/68), 37.3% (22/59) 及び 33.9% (19/56) であり、H群がT群を 4.6~17.5% 上回っていた。

表ト-47 腹部症状の項目別改善度

項目	投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%) 改善以上	U検定	χ^2 検定 改善以上
腹 痛	H群	12	29	11	16	3	71	57.7	N.S.	N.S. p=0.127
	T群	13	20	17	26	4	80	41.3		
腹 部 膨満感	H群	12	22	11	23	4	72	47.2	N.S. p=0.342	N.S. p=0.708
	T群	12	17	7	23	9	68	42.6		
腹 鳴	H群	5	18	8	10	1	42	54.8	N.S. p=0.063	N.S. p=0.124
	T群	8	14	9	22	6	59	37.3		
ガス 貯留感	H群	6	17	13	17	2	55	41.8	N.S. p=0.181	N.S. p=0.508
	T群	9	10	6	28	3	56	33.9		

N.S. : p≥0.05

b) 腹部症状総合改善度

各腹部症状の改善度を総合的に勘案して評価した腹部症状総合改善度ではH群がT群に比べて有意に優れ、改善率はH群 52.3% (46/88), T群 36.3% (33/91)とH群が高かった。なお、腹部症状の各項目別改善度ではいずれにおいても有意差が認められないにもかかわらず、各項目別改善度を総合して評価した腹部症状総合改善度では有意差が認められたが、この理由として、全ての患者が4項目の症状を有しているとは限らず、腹部症状総合改善度は個々の患者が有する症状の改善度の組み合わせで判定されていること、各症状の項目別改善度の評価例数が腹部症状総合改善度の評価例数より少なくなり、有意差が認められ難くなることが考えられた。

ちなみに、腹部症状総合改善度は腹痛改善度、腹部膨満感改善度、腹鳴改善度及びガス貯留感改善度の4項目を総合的に勘案して評価されるため、項目別改善度に「悪化」が含まれていて他の項目の改善度によって必ずしも腹部症状総合改善度が「悪化」とならない場合がある。そのために各項目別改善度と腹部症状総合改善度との間で悪化例の例数が異なった。

表ト-48 腹部症状総合改善度

投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%) 改善以上	U検定	χ^2 検定 改善以上
H群	12	34	24	16	2	88	52.3	*	*
T群	13	20	25	30	3	91	36.3	p=0.035	p=0.045

* : p<0.05

③最終全般改善度

便通異常総合改善度と腹部症状総合改善度を総合的に勘案して評価した最終全般改善度を表ト-49に示す。

最終全般改善度はH群がT群に比べて有意に優れ、改善率はH群 63.6% (56/88), T群 35.2% (32/91)とH群が高かった。

なお、最終全般改善度は便通異常総合改善度と腹部症状総合改善度を総合的に勘案して評価されるため、便通異常総合改善度と腹部症状総合改善度のいずれかの改善度が「悪化」であっても必ずしも最終全般改善度は「悪化」とならない場合がある。そのためにそれぞれの改善度の間で悪化例の例数が異なった。

表ト-49 最終全般改善度

投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%) 改善以上	U検定	χ^2 検定 改善以上
H群	17	39	14	17	1	88	63.6	*	*
T群	12	20	31	25	3	91	35.2	p=0.003	p<0.001

* : p<0.05

投与前の便通異常の病態により下痢状態と便秘状態に層別した時の最終全般改善度を表ト-50 に示す。

下痢状態では H 群が T 群に比べて有意に優れ、改善率は H 群 68.4% (39/57), T 群 40.0% (22/55) と H 群が高かった。また、便秘状態では両群間に有意差はなかったが (U 検定)，改善率は H 群 54.8% (17/31), T 群 27.8% (10/36) と H 群が高かった。

表ト-50 病態別最終全般改善度

病態	投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	合計	改善率(%) 改善以上	U 検定	χ^2 検定 改善以上
下痢	H 群	11	28	8	10	0	57	68.4	*	*
	T 群	9	13	18	12	3	55	40.0	p=0.023	p=0.005
便秘	H 群	6	11	6	7	1	31	54.8	N.S.	*
	T 群	3	7	13	13	0	36	27.8	p=0.077	p=0.045

N.S. : $p \geq 0.05$, * : $p < 0.05$

4) 安全性

①有害事象

a) 随伴症状

随伴症状の内容を表ト-51に示す。試験薬剤との関連性が「1.あり」、「2.多分あり」、「3.どちらともいえない」と判定された随伴症状を試験薬剤による副作用として取扱った。

副作用は、H群に11例(11.1%)17件、T群に8例(7.8%)11件認められ、両群の発現率に有意差はなかった。

副作用発現症例のうち投与を継続された症例は、H群で5例(口渴3例、皮疹1例、腹部膨満感1例)、T群で5例(心窓部痛1例、湿疹・瘙痒1例、口渴1例、嘔気1例、鼻閉・めまい1例)であったが、投与中あるいは投与終了後に症状は消失した。副作用のために薬剤の投与を途中で中止した症例は、H群で7例(口渴・腫脹1例、睡眠障害1例、皮疹・かゆみ1例、皮疹1例、嘔気・嘔吐1例、下痢1例、嘔気・嘔吐・発疹1例)、T群で3例(嘔気1例、倦怠感1例、頭痛・食欲低下1例)であった。H群の皮疹・かゆみが発現した症例は、中止後アレルギー性疾患治療剤及び抗ヒスタミン剤の処置により消失した。その他の症例はいずれも中止により症状は消失し、重篤なものはなかった。

表ト-51 随伴症状

投与群	H群				T群				χ^2 検定 N.S. p=0.582	
	99			102						
関連性	1,2	3	計	4	1,2	3	計	4		
随伴症状発現例数	10	3	11*	3	2	6	8	1		
随伴症状発現率(%)	10.1	3.0	11.1	3.0	2.0	5.9	7.8	1.0		
随伴症状発現件数	14	3	17	3	3	8	11	1		
随伴症状の種類										
嘔気	2	0	2	0	1	1	2	0		
嘔吐	2	0	2	0	0	0	0	0		
下痢	1 ^{b)}	0	1	0	0	0	0	1		
口渴	3 ^{a)}	1 ^{b)}	4	1	0	1	1	0		
食欲低下	0	0	0	0	1	0	1	0		
心窓部痛	0	0	0	0	0	1	1	0		
腹部膨満感	1	0	1	0	0	0	0	0		
胃部不快感	0	0	0	1	0	0	0	0		
頻尿	0	0	0	1	0	0	0	0		
湿疹	0	0	0	0	0	1	1	0		
発疹・皮疹	4	0	4	0	0	0	0	0		
瘙痒・かゆみ	1	0	1	0	0	1	1	0		
鼻閉	0	0	0	0	0	1	1	0		
睡眠障害	0	1	1	0	0	0	0	0		
めまい	0	0	0	0	0	1	1	0		
腫脹(手)	0	1 ^{a)}	1	0	0	0	0	0		
倦怠感	0	0	0	0	0	1	1	0		
頭痛	0	0	0	0	1	0	1	0		
随伴症状による投与中止例	6	2	7*	0	2	1	3	0		

関連性 [1:あり 2:多分あり 3:どちらともいえない 4:多分なし]

*:重複症例あり [a), b)は同一例]

N.S. : p≥0.05

②臨床検査値異常変動

臨床検査値異常変動の内容を表ト-52に示す。試験薬剤との関連性が「1.あり」、「2.多分あり」、「3.どちらともいえない」と判定された異常変動を試験薬剤による異常変動として取扱った。

異常変動は、H群に3例(5.9%)4件、T群に4例(7.0%)6件認められたが、いずれも重篤なものではなく、両群の発現率に有意差は認められなかった。また、H群は3例全例、T群は4例中2例については追跡調査が実施され、いずれも正常値あるいは投与前値に復していたことが確認された。なお、患者の来院がなく追跡調査未実施であった症例が1例、軽度であり関連する自他覚症状が認められなかったため追跡調査未実施であった症例が1例あった。

表ト-52 臨床検査値異常変動

投与群		H群				T群				Fisherの直接確率計算法 N.S. p=1.000	
臨床検査解析対象例数		51				57					
関連性		1,2	3	計	4	1,2	3	計	4		
異常変動発現例数		0	3	3	2	0	4	4	0		
異常変動発現率(%)		0	5.9	5.9	3.9	0	7.0	7.0	0		
異常変動発現件数		0	4	4	5	0	6	6	0		
血液学的検査	白血球数の減少	0	1	1	0	0	0	0	0		
血液生化学検査	G O T の上昇	0	0	0	1	0	1	1	0		
	G P T の上昇	0	1	1	2	0	0	0	0		
	γ -G T P の上昇	0	0	0	2	0	0	0	0		
	総ビリルビンの上昇	0	1	1	0	0	2	2	0		
尿検査	尿蛋白	0	1	1	0	0	1	1	0		
	ウロビリノーゲン	0	0	0	0	0	1	1	0		
	尿潜血	0	0	0	0	0	1	1	0		

関連性 [1:あり 2:多分あり 3:どちらともいえない 4:多分なし] N.S. : p \geq 0.05

③概括安全度

概括安全度を表ト-53に示す。

概括安全度では両群間に有意差はなく、安全率はH群87.9%(87/99)、T群90.2%(92/102)であった。なお、「安全性に問題がある」の症例はH群3例(副作用:嘔気・嘔吐、皮疹・かゆみ、睡眠障害)、T群2例(副作用:倦怠感、頭痛・食欲低下)であった。

表ト-53 概括安全度

投与群	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全でない	計	安全度(%) 安全である	U検定	χ^2 検定 安全である
H群	87	9	3	0	99	87.9	N.S.	N.S.
T群	92	8	2	0	102	90.2	p=0.592	p=0.764

N.S. : p \geq 0.05

5) 有用性

最終全般改善度と概括安全度を総合的に勘案して評価した有用度を表ト-54に示す。

有用度ではH群がT群に比べて有意に優れ、有用率はH群55.6%(50/90)、T群33.3%(31/93)とH群が高かった。

「有用でない」と判定された症例は12例(H群4例、T群8例)であった。H群の4例のうち1例はwash out不足のため有効性不採用となった症例で副作用が発現した症例であり、他の3例の最終全般改善度及び概括安全度はそれぞれ「悪化」—「ほぼ安全である」、「不变」—「安全性に問題がある」、「不变」—「ほぼ安全である」であった。T群の8例のうち1例はwash out不足のため有効性不採用となった症例で副作用が発現した症例であり、他の7例の最終全般改善度及び概括安全度は「悪化」—「ほぼ安全である」が1例、「悪化」—「安全である」が2例、「不变」—「安全性に問題がある」が1例、「不变」—「ほぼ安全である」が2例、「不变」—「安全である」が1例であった。

表ト-54 有用度

投与群	極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	有用でない	計	有用率(%) 有用以上	U検定	χ^2 検定 有用以上
H群	16	34	20	16	4	90	55.6	*	*
T群	12	19	29	25	8	93	33.3	p=0.007	p=0.004

* : p<0.05

6) I T T 解析 (Intent-To-Treat Analysis)

総症例数245例のうち、同意を撤回し薬剤が返却された2例、データの信頼性に問題のあった1施設の4例、14歳で本人のみの同意しか取得していない1例を除いた238例を解析対象とした時の最終全般改善度を表ト-55に示す。なお、「判定不能」の症例についてはU検定では解析から除外し、 χ^2 検定では分母にのみ加えた。

有効性解析対象例における解析結果と同様にH群がT群に比べて有意に優れ、改善率はH群51.2%(62/121)、T群30.8%(36/117)とH群が高かった。

表ト-55 最終全般改善度 (ITT)

投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	判定不能	計	改善率(%) 改善以上	U検定	χ^2 検定 改善以上
H群	17	45	17	21	3	18	121	51.2	*	*
T群	13	23	34	32	4	11	117	30.8	p=0.004	p=0.002

* : p<0.05

7) まとめ

本剤(3.0g/日・分3)のIBSに対する臨床的有用性を客観的に評価するため、マレイン酸トリメブチン(600mg/日・分3)を対照薬とした二重盲検群間比較試験を実施した。

その結果、便通異常総合改善度及び腹部症状総合改善度ではいずれにおいてもH群がT群に比べて有意に優れ、それぞれの改善率は、H群59.1%(52/88)、52.3%(46/88)、T群37.4%(34/91)、36.3%(33/91)といずれもH群が高かった。なお、既存の下剤(ピコスルファートNa、センノシド)や止痢剤(塩酸ロペラミド)では効果過剰によって下痢や便秘が生じることが知られているが、本試験において下痢から便秘、又は便秘から下痢になった症例は、H群では88例中1例(1.1%)、T群では91例中2例(2.2%)のみであった。

便通異常総合改善度と腹部症状総合改善度を総合的に勘案して評価した最終全般改善度ではH群がT群に比べて有意に優れ、改善率はH群63.6%(56/88)、T群35.2%(32/91)とH群が高かった。また、

投与前の便通異常の病態により下痢状態と便秘状態に層別した時の改善率は、下痢状態ではH群68.4%(39/57), T群40.0%(22/55), 便秘状態ではH群54.8%(17/31), T群27.8%(10/36)であり、いずれの病態においてもH群がT群より高く、本剤は下痢状態、便秘状態のいずれにも有効であることが確認された。

本治験では、マレイン酸トリメブチンに比べて有効性に優れることを検証する目的で症例数を設定したため、有効性採用例における成績を結論としたが、ITT解析においても統計学的には同様の結果であったことから、成績の頑健性はあると考えられ、ポリカルボフィルカルシウムはマレイン酸トリメブチンより有効性において優れることが証明された。

副作用及び臨床検査値の異常変動においては両群とも臨床上特に問題となるものではなく、概略安全度の安全率はH群87.9%(87/99), T群90.2%(92/102)で両群間に有意差はなかった。

有用度ではH群がT群に比べて有意に優れ、有用率はH群55.6%(50/90), T群33.3%(31/93)でH群が高かった。

以上の成績から、ポリカルボフィルカルシウムはIBSに対し、マレイン酸トリメブチンよりも有効性に優れ、安全性にも特に問題がないことから、臨床的有用性の高い薬剤であることが確認された。

(5) 一般臨床試験

1) 錠剤

前期第Ⅱ相及び後期第Ⅱ相試験の成績より、本剤のIBSに対する臨床標準用量は3.0g/日・分3であると判断されたため、臨床標準用量を中心に、更に多くのIBS患者で本剤の有効性及び安全性を検討することを目的として、オープン試験法による一般臨床試験を実施した。投与量は臨床標準用量と判断された3.0g/日・分3を基準とし、臨床現場での使用状況を考慮して、症状に応じた投与量の増減は可とした。投与期間については前期第Ⅱ相試験及び後期第Ⅱ相試験では第Ⅲ相比較試験の対照薬であるマレイン酸トリメブチンの臨床試験報告を参考に投与期間を原則2週間（前期第Ⅱ相試験は症状の回復程度及び患者の希望により最長4週間まで）としたが、臨床現場ではそれ以上継続して使用する場合もあると考えられた。この試験を計画した時点ではIBS患者の症状の持続期間に関する報告は本邦ではなかったが、外国の情報によると、IBS患者のうち精神症状を強く訴える患者では治療に苦慮する場合が多く、このような患者では長期間連続して薬剤の投与が必要となるが、IBS全体に占める割合は約5%と少なく、それ以外は便通異常と腹部症状のみを訴える場合が多く、これらの患者では短期間の薬物療法により症状のコントロールが可能であると報告されていた¹⁾。したがって、IBSでは本剤を長期間継続して使用する患者は少ないと考えられたため、最長投与期間については、各試験の治験総括医師と協議し、3ヵ月間（12週間）と設定した。有効性の評価は第Ⅲ相比較試験と同じ評価基準（表ト-38, p.244-246）を用いて行った。IBSの診断は、大腸検査（内視鏡又は注腸X線検査）の所見と患者の症状を基に、担当医師がNIHの基準を参考として行った。なお、IBSでは統一された重症度分類基準がなく、本試験における重症度は投与前の症状（便通異常、腹部症状等）の程度、病歴期間、前治療薬の内容等に基づき担当医の判断により、3段階に分類されたものである。

試験方法を表ト-56、成績の概要及び未成年者の同意取得状況を表ト-57～68に示す。

有効性評価例数として202例、安全性評価例数としては220例が集積された。投与期間については、表ト-60に示すように、4週未満が約4割、2ヵ月未満が約7割を占め、3ヵ月間連続あるいは間歇的に使用された患者は168例中14例（8.3%）であった。IBS患者における症状の持続期間については、その後、板坂らにより報告がなされたが、間歇的に症状が発現する患者も含めると3ヵ月間以上症状を繰り返す患者は全体の約1割程度であり、本剤の結果とほぼ同じであった²⁾。

全試験を総合した時の最終全般改善度の改善率は61.9%（125/202）であった。そのうち臨床標準用量（3.0g/日）における改善率は61.6%（114/185）であり、同じ評価基準を用いて実施した第Ⅲ相比較試験と同程度の改善率であった。また、概括安全度の安全率（「安全である」）は、全体では92.3%（203/220）、臨床標準用量では91.6%（185/202）であり、臨床上特に問題となる副作用及び臨床検査値異常変動は認められなかった。副作用発現症例のうち投与を継続された症例は、2例（頭痛、皮疹）あったが、投与中あるいは投与終了後に症状は消失した。副作用のために薬剤の投与を途中で中止した症例は、12例（嘔気・発疹1例、腹部膨満感1例、胸部不快感1例、嘔気・浮腫1例、口渴2例、発疹1例、かゆみ1例、胸つかえ感1例、嘔気1例、頭痛・浮腫1例、動悸・呼吸が苦しい1例）であったが、いずれも中止により症状は消失した。臨床検査値異常変動が認められた全例について追跡調査が実施され、いずれも正常値に復していた。このうち、尿潜血反応が陽性であった1例については、他の項目には異常は認められず、投与終了時に腎結石に関連する症状の訴えはなく、その後来院がなかったが、追跡調査により、腎結石を疑う症状はなかったことが確認された。概括安全度において「安全性に問題がある」と判定された症例は6例あり、いずれも副作用発現症例であったが、重篤なものではなく、投与中止によりすべて消失した。

1) Drossman DA et al : The Functional Gastrointestinal Disorders. Little Brown, Boston(1994), pp117-134

2) 板坂哲ほか : Therapeutic Research 17(10), 101-105(1996)

有用度において「有用でない」と判定された症例は7例であった。このうち3例の最終全般改善度及び概括安全度は「悪化」—「安全である」、1例は「悪化」—「安全性に問題がある」であり、残りの3例はいずれも有効性不採用で概括安全度が「安全性に問題がある」であった。

表ト-56 錠剤の一般臨床試験の方法（1）

項目	内 容
治験の目的	過敏性腸症候群に対するポリカルボフィルカルシウムの有効性、安全性及び有用性を検討する。
試験の種類	オープン試験
対象疾患	<p>過敏性腸症候群</p> <p>1.選択基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) N I Hの診断基準を参考にして過敏性腸症候群と診断され、以下の選択基準のすべてを満足する患者 <ol style="list-style-type: none"> ①投与前（投与前1週間の症状を総合して）腹痛を含む腹部の不定愁訴のあるもの ②投与前（投与前1週間の症状を総合して）便通異常（便性状あるいは排便回数）のあるもの 2)年齢は16歳以上 <p>2.除外基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1)炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病等）、群発性憩室症（10個以上）、癌などの器質的病変が認められ、便通異常に影響を及ぼしていると考えられる症例 2)胃腸管閉塞の徴候のある症例、胃全摘又は腸の切除（虫垂切除は除く）を受けたことのある症例 3)迷走神経切離術又は胆囊摘出術を受けたことのある症例 4)高カルシウム血症、腎結石又は腎不全を合併している症例 5)強心配糖体、テトラサイクリン系抗生物質を服用している症例 6)重篤な肝、腎、心疾患及びその他の重篤な疾患を有する症例 7)薬剤アレルギーの既往のある症例 8)妊娠、妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人 9)その他、担当医師が対象として不適当と判断した症例
同意	試験に先立ち、本試験の内容を患者に説明し、試験参加について原則として文書での自由意志による同意を得、同意年月日を調査表に記入する。なお、やむを得ず口頭で同意を得た場合は、その理由を調査表に記入する。なお、16歳以上20歳未満の患者については本人の同意を得、更に可能な限りその法定代理人などの同意も得る。また、同意の能力を欠くなどにより本人の同意を得ることが困難な場合には、その法定代理人など患者に代わって同意をなしえる者の同意を得、同意者と患者との統柄も記入するものとする。
目標症例数	合計240例（1グループあたり25~50例）
使用薬剤	1錠中にポリカルボフィルカルシウム0.5gを含有する白色のフィルムコート錠
用法・用量	ポリカルボフィルカルシウム0.5g錠を1回2~4錠、1日3回、毎食後に経口投与する
併用薬	<p>1.下記の薬剤並びに本試験の薬効評価に及ぼすと考えられる薬剤の併用は禁止する。</p> <ol style="list-style-type: none"> 1)過敏性腸症候群治療剤 <ol style="list-style-type: none"> ①抗コリン剤（トランコロン、チアトン等） ②消化管運動機能調整剤（セレキノン等） ③向精神薬（コレミナール、セダプラン、レキソタン等） ④漢方製剤（桂枝加芍藥湯、黃芩湯、黃連湯等） 2)下痢の治療剤 <ol style="list-style-type: none"> ①止痢剤（ロペミン、フェロベリン、ラックビー、ビオフェルミン等） ②漢方製剤（啓脾湯、柴苓湯、六君子湯等） 3)便秘の治療剤 <ol style="list-style-type: none"> ①緩下剤（ブルゼニド、ラキソベロン、バルコーゼ等） ②抗コリン剤（ブスコパン、ロートエキス等） ③漢方製剤（乙字湯、加味逍遙散等） 4)胃内pHに影響を及ぼすと考えられる薬剤 <ol style="list-style-type: none"> ①胃酸分泌抑制剤（H₂拮抗剤、プロトンポンプ阻害剤） ②制酸剤 <p>2.強心配糖体、テトラサイクリン系抗生物質などカルシウムとの相互作用が考えられる薬剤は使用しない。</p>

表ト-56 錠剤の一般臨床試験の方法（2）

項目	内容
併用薬	<p>3. その他、下記に示すような本試験の薬効評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤の新たな併用は禁止する。ただし、投与前から使用している場合は、用法・用量を変更することなく継続投与しても良い。</p> <ul style="list-style-type: none"> ①抗潰瘍剤（マーズレンS、セルベックス等） ②酵素製剤（エクセラーゼ、タフマックE等） <p>4. 上記以外の併用薬剤については特に規定しないが、使用した全ての薬剤名、用法・用量、投与期間及び併用理由を詳しく調査表に記入する。</p>
Wash Out	試験開始前に併用薬剤1. の項に記載した薬剤を投与していた場合は、原則として3日間以上の休薬期間をおく。
投与期間	2週間～3ヶ月（表ト-57）
検査・観察項目	<p>大腸検査（内視鏡又は注腸X線） 便通異常（排便回数、便性状、残便感） 腹部症状（腹痛、腹部膨満感、腹鳴、ガス貯留感） 隨伴症状 臨床検査（血液学的検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数） 血液生化学検査：GOT, GPT, γ-CTP, ALP, BUN, 総ビリルビン、クレアチニン、Na, K, Cl, Ca, P 尿検査：蛋白、糖、ウロビリノゲン、潜血</p>
検査・観察時期	<p>大腸検査：原則として投与前6ヶ月以内に実施し、その所見を調査表に記入する。 便通異常、腹部症状：投与開始前、投与2週毎、投与終了時（又は中止時）に患者に問診し、調査表に記入する。 臨床検査：投与開始前、投与終了時（又は中止時）</p>
評価項目 及び評価基準	<p>1. 症状の程度 投与開始時、投与2週毎、投与終了時（又は中止時）に問診し（日記を参考にすることができる）、便通状況及び腹部症状の程度を下記の基準を参考に評価する。</p> <p>1) 便通異常</p> <ul style="list-style-type: none"> ①排便回数（下痢状態：1日の回数、便秘状態：1週間の日数） ②便性状（水様性、泥状、やや軟らかい、普通、やや硬い、硬い、非常に硬い） ③残便感（ある、少しある、ない） <p>2) 腹部症状</p> <ul style="list-style-type: none"> ①腹痛 ②腹部膨満感 ③腹鳴 ④ガス貯留感 <p>卅：強度（症状がありつらい） 十：中等度（症状があるが我慢できる） +：軽度（少し症状がある） -：なし（症状なし）</p> <p>2. 隨伴症状 新たに随伴症状が発現した場合は、症状、発現期間（発現日～消失日）、程度、処置、転帰、試験薬剤との関連性などについて調査表にできる限り詳細に記入する。その症状が投与終了（又は中止）後も継続している場合は可能な限り追跡調査を実施する。 [薬剤との関連性] ①あり ②多分あり ③どちらともいえない ④多分なし ⑤なし 関連性が、「①あり」、「②多分あり」、「③どちらともいえない」と判断された症状を試験薬剤による副作用として扱う。</p> <p>3. 臨床検査 上記の項目について実施する。なお、臨床的に問題とすべき異常が認められた場合には、調査表の「異」の項にチェックする。また、臨床的に問題となる異常変動が発現した場合には、試験薬剤との関連性を調査表に記入し、その項目については可能な限り追跡調査を実施する。 [薬剤との関連性] ①あり ②多分あり ③どちらともいえない ④多分なし ⑤なし 関連性が、「①あり」、「②多分あり」、「③どちらともいえない」と判断された異常変動を試験薬剤による異常変動として扱う。</p>

表ト-56 錠剤の一般臨床試験の方法（3）

項目	内容
評価項目 及び評価基準	<p>4. 症状改善度</p> <p>1) 便通異常及び腹部症状の項目別改善度 便通異常（排便回数、便性状、残便感）及び腹部症状（腹痛、腹部膨満感、腹鳴、ガス貯留感）の各項目について、投与2週毎及び投与終了時（又は中止時）の改善度を開始前と比較し、以下の6段階で評価する（表ト-38, p.244-246の評価基準を参考にする）。なお、便通異常あるいは腹部症状が投与開始前及び投与期間を通してない場合は「投与前より異常なしあるいは症状なし」とする。 ①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不变 ⑤悪化 ⑥投与前より異常なしあるいは症状なし</p> <p>2) 便通異常及び腹部症状の総合改善度 投与2週毎及び投与終了時（又は中止時）に各項目別改善度を総合して便通異常及び腹部症状の総合改善度を次の6段階で評価する。 ①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不变 ⑤悪化 ⑥判定不能</p> <p>5. 総合評価</p> <p>1) 最終全般改善度 投与終了後（又は中止時）に便通異常総合改善度と腹部症状総合改善度を総合的に勘案して、次の6段階で評価する。 ①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不变 ⑤悪化 ⑥判定不能</p> <p>2) 概括安全度 副作用及び試験薬剤による臨床検査値異常変動の有無を勘案して、次の4段階で評価する。なお、臨床検査を実施できなかった症例については副作用の有無に基づいて評価する。 ①安全である ②ほぼ安全である ③安全性に問題がある ④安全でない</p> <p>3) 有用度 最終全般改善度及び概括安全度を総合的に勘案して、次の6段階で評価する。 ①極めて有用 ②有用 ③やや有用 ④どちらともいえない ⑤有用でない ⑥判定不能</p>
評価項目 及び評価基準	6. 症例の取扱い 選択基準を満たさない例、除外基準に抵触する例、服薬・併用薬違反例、その他のプロトコール規約違反例などの症例の取扱いについてデータの採否を症例検討会で検討し、決定した。
治験総括医師	表ト-57
代表施設名 及び施設数	表ト-57
治験期間	表ト-57

表ト-57 錠剤の一般臨床試験実施施設

治験総括医師	代表施設名 及び施設数	投与期間	治験期間	総 投 与 症例数	対象例数		
					有効性	安全性	有用性
	他 4 施設	2週間～ 3カ月	1994.10 ～ 1995.11	32	25	28	26
	他 4 施設	2週間～ 3カ月	1994.11 ～ 1996.3	26	18	22	20
	他 11 施設	2週間～ 3カ月	1994.11 ～ 1996.10	50	43	44	43
	他 8 施設	2週間～ 3カ月	1994.11 ～ 1996.4	33	26	30	28
	他 7 施設	4週間～ 3カ月	1994.11 ～ 1996.2	46	43	44	44
		2週間～ 4週間	1994.10 ～ 1995.10	8	6	8	7
	他 1 施設	2週間	1995.8 ～ 1996.5	20	14	16	14
		2週間	1995.8 ～ 1996.9	20	17	18	17
	他 5 施設	2週間	1995.8 ～ 1996.8	11	10	10	10
合 計				246	202	220	209

表ト-58 未成年者の同意取得状況

年齢	同意取得方法		年齢	同意取得方法	
	本人	法定代理人		本人	法定代理人
14	口頭	口頭(母)	18	文書	文書(母)
16	文書	文書(母)	18	文書	文書(母)
16	文書	文書(母)	18	口頭	口頭(母)
17	文書	文書(母)	19	文書	文書(母)
17	文書	文書(母)	19	文書	文書(母)
17	文書	文書(母)	19	文書	—
17	文書	文書(母)	合 計	13例	12例

表ト-59 患者背景（有効性解析対象例）

背景因子		1.5g/日	3.0g/日	4.5g/日以上 6.0g/日以下	合計
全症例数		10	185	7	202
性 別	男	7	92	4	103
	女	3	93	3	99
年 齢	14歳以上 30歳未満	0	44	2	46
	30歳以上 40歳未満	1	30	2	33
	40歳以上 50歳未満	1	27	1	29
	50歳以上 65歳未満	6	52	2	60
	65歳以上 77歳以下	2	32	0	34
体 重	26kg以上 50kg未満	2	46	0	48
	50kg以上 60kg未満	2	56	2	60
	60kg以上 98kg以下	6	76	5	87
	不 明	0	7	0	7
病 型	下痢型	2	72	5	79
	便秘型	2	52	1	55
	交替型	6	61	1	68
病 態	下痢状態	6	105	5	116
	便秘状態	4	80	2	86
重症度*	軽 症	8	63	1	72
	中等症	2	74	0	76
	重 症	0	11	0	11
病 懐期間	0.25カ月以上 1年未満	8	77	1	86
	1年以上 5年未満	2	77	3	82
	5年以上 30年以下	0	31	3	34
入院・外来	入 院	1	8	0	9
	外 来	9	170	7	186
	入院→外来	0	7	0	7
合併症	あ り	6	58	0	64
	な し	4	127	7	138
既往歴	あ り	3	37	0	40
	な し	7	148	7	162
前治療薬	あ り	3	77	1	81
	な し	7	108	6	121
併用薬	あ り	5	46	0	51
	な し	5	139	7	151
併用薬の内容	神経系用薬	2	22	0	24
	循環器官用薬	2	34	0	36
	呼吸器官用薬	0	4	0	4
	消化器官用薬	2	22	0	24
	その他	3	25	0	28
投与期間	2週間未満	1	18	0	19
	2週間以上 4週間未満	5	83	0	88
	4週間以上 3カ月未満	4	72	6	82
	3カ月以上	0	12	1	13

* : を除く(では計画書作成段階で重症度分類は行わないこととしていた)

表ト-60 投与期間別の症例数

投与期間	4週未満	4週以上 2カ月未満	2カ月以上 3カ月未満	3カ月以上	合 計
安全性解析 対象例数	71(42.3%)	51(30.4%)	32(19.0%)	14(8.3%)	168

表ト-61 便通異常総合改善度

最終投与量	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	合計	改善率(%) 改善以上
1.5g/日	3	3	3	1	0	10	60.0
3.0g/日	30	81	39	30	5	185	60.0
4.5g/日以上 6.0g/日以下	1	3	2	0	1	7	57.1
合計	34	87	44	31	6	202	59.9

表ト-62 腹部症状総合改善度

最終投与量	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	合計	改善率(%) 改善以上
1.5g/日	1	7	1	1	0	10	80.0
3.0g/日	35	69	34	39	8	185	56.2
4.5g/日以上 6.0g/日以下	0	2	5	0	0	7	28.6
合計	36	78	40	40	8	202	56.4

表ト-63 最終全般改善度

最終投与量	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	合計	改善率(%) 改善以上
1.5g/日	2	5	3	0	0	10	70.0
3.0g/日	39	75	44	23	4	185	61.6
4.5g/日以上 6.0g/日以下	1	3	3	0	0	7	57.1
合計	42	83	50	23	4	202	61.9

表ト-64 病態別最終全般改善度

最終投与量	病態	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	合計	改善率(%) 改善以上
3.0g/日	下痢	23	43	25	14	0	105	62.9
	便秘	16	32	19	9	4	80	60.0

表ト-65 概括安全度

最終投与量	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全でない	合計	安全率(%) 安全である
1.5g/日	10	0	0	0	10	100
3.0g/日	185	11	6	0	202	91.6
4.5g/日以上 6.0g/日以下	8	0	0	0	8	100
合計	203	11	6	0	220	92.3

表ト-66 有用度

最終投与量	極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	有用でない	合計	有用率(%) 有用以上
1.5g/日	2	5	3	0	0	10	70.0
3.0g/日	38	72	44	31	7	192	57.3
4.5g/日以上 6.0g/日以下	1	3	3	0	0	7	57.1
合計	41	80	50	31	7	209	57.9

表ト-67 隨伴症状

最終投与量	1.5g/日				3.0g/日				4.5g/日以上 6.0g/日以下			
	1,2	3	計	4	1,2	3	計	4	1,2	3	計	4
安全性解析対象例数	10				202				8			
関連性	1,2	3	計	4	1,2	3	計	4	1,2	3	計	4
随伴症状発現例数	0	0	0	0	7	7	14	4	0	0	0	0
随伴症状発現率(%)	0	0	0	0	3.5	3.5	6.9	2.0	0	0	0	0
随伴症状発現件数	0	0	0	0	8	10	18	4	0	0	0	0
随伴症状の種類												
嘔気	0	0	0	0	2	1	3	0	0	0	0	0
口渴	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	0	0
腹部膨満感	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0
発疹・皮疹	0	0	0	0	2	1	3	1	0	0	0	0
瘙痒・かゆみ	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0
頭痛	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0	0	0
動悸	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
呼吸が苦しい	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
胸部不快感	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
胸つかえ感	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0
浮腫	0	0	0	0	1	1	2	0	0	0	0	0
しびれ感	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
口内炎	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
随伴症状による 投与中止例	0	0	0	0	6	6	12	0	0	0	0	0

関連性 [1:あり 2:多分あり 3:どちらともいえない 4:多分なし]

表ト-68 臨床検査値異常変動

最終投与量	1.5g/日				3.0g/日				4.5g/日以上 6.0g/日以下			
	5				132				4			
臨床検査解析対象例数	1,2	3	計	4	1,2	3	計	4	1,2	3	計	4
関連性	1,2	3	計	4	1,2	3	計	4	1,2	3	計	4
異常変動発現例数	0	0	0	1	0	4	4	3	0	0	0	0
異常変動発現率 (%)	0	0	0	20.0	0	3.0	3.0	2.3	0	0	0	0
異常変動発現件数	0	0	0	4	0	4	4	6	0	0	0	0
血液学的検査	赤血球数減少	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	白血球数減少	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0
	ヘモグロビン量減少	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	ヘマトクリット値減少	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
血液生化学的検査	GOTの上昇	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	GPTの上昇	0	0	0	1	0	2	2	1	0	0	0
	γ-GTPの上昇	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
	ALPの上昇	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
尿検査	尿蛋白	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
	尿潜血	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0

関連性 [1:あり 2:多分あり 3:どちらともいえない 4:多分なし]

2) 細粒剤

薬効薬理試験及び溶出試験 (p.188-191) で錠剤との生物学的同等性が確認された細粒剤を用いて、他計 4 グループで IBS を対象とした一般臨床試験を実施した。用量は、錠剤の臨床標準用量の 3.0g/日・分 3、投与期間は第Ⅲ相比較試験と同じ 2 週間とした。有効性の評価は第Ⅲ相比較試験と同じ評価基準 (表ト-38, p.244-246) を用いて行った。また、IBS の診断は、大腸検査 (内視鏡又は注腸 X 線検査) の所見と患者の症状を基に、担当医師が NIH の基準を参考として行った。なお、IBS では統一された重症度分類基準がなく、本試験における重症度は投与前の症状 (便通異常、腹部症状等) の程度、病歴期間、前治療薬の内容等に基づき担当医の判断により、3 段階に分類されたものである。

試験方法を表ト-69、成績を表ト-70~79 に示す。なお、細粒剤の試験においては未成年者は組入れられなかった。

有効性評価例数として 82 例、安全性評価例数としては 87 例が集積された。

全試験を総合した時の最終全般改善度の改善率は 61.0% (50/82) であった。この成績は同じ評価基準を用いて実施した錠剤の第Ⅲ相比較試験とほぼ同じであった。また、投与前の便通異常の病態により下痢状態と便秘状態に層別した時の改善率は下痢状態では 61.5% (40/65)、便秘状態では 58.8% (10/17) であり、錠剤の結果と同様、下痢状態、便秘状態のいずれにも有効であることが確認された。

概括安全度の安全率は 94.3% (82/87) であり、臨床上特に問題となる副作用及び臨床検査値異常変動は認められなかった。

なお、副作用発現症例のうち投与を継続された症例は、2 例 (裂肛、浮腫) あったが、投与中あるいは投与終了後に症状は消失した。副作用のために薬剤の投与を途中で中止した症例は、2 例 (顔のほてり・瘙痒、嘔吐) あったが、いずれも中止により症状は消失した。臨床検査値異常変動が認められた 1 例については患者の来院がなく追跡調査は実施されなかった。

有用度の有用率は 58.5% (48/82) であった。「有用でない」と判定された症例は 4 例あり、いずれも最終全般改善度は「悪化」であった。

以上のことから、細粒剤は錠剤と同程度の有効性及び安全性を示し、臨上有用な剤型であると考えられた。

表ト-69 細粒剤の一般臨床試験の方法（1）

項目	内容
治験の目的	過敏性腸症候群に対するポリカルボフィルカルシウム細粒剤の有効性、安全性及び有用性を検討する。
試験の種類	オープン試験
対象疾患	<p>過敏性腸症候群</p> <p>1.選択基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) N I H の診断基準を参考にして過敏性腸症候群と診断され、以下の選択基準のすべてを満足する患者 <ul style="list-style-type: none"> ①投与前（投与前1週間の症状を総合して）腹痛を含む腹部の不定愁訴のあるもの ②投与前（投与前1週間の症状を総合して）便通異常（便性状あるいは排便回数）のあるもの 2)年齢は16歳以上 <p>2.除外基準：</p> <ol style="list-style-type: none"> 1)炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病等）、群発性憩室症（10個以上）、癌などの器質的病変が認められ、便通異常に影響を及ぼしていると考えられる症例 2)胃腸管閉塞の徵候のある症例、胃全摘又は腸の切除（虫垂切除は除く）を受けたことのある症例 3)迷走神経切離術又は胆囊摘出術を受けたことのある症例 4)高カルシウム血症、腎結石又は腎不全を合併している症例 5)強心配糖体、テトラサイクリン系抗生物質を服用している症例 6)重篤な肝、腎、心疾患及びその他の重篤な疾患有する症例 7)薬剤アレルギーの既往のある症例 8)妊娠、妊娠している可能性のある婦人又は授乳中の婦人 9)その他、担当医師が対象として不適当と判断した症例
同意	試験に先立ち、本試験の内容を患者に説明し、試験参加について文書での自由意志による同意を得、同意年月日を調査表に記入する。なお、16歳以上20歳未満の患者については本人の同意を得、更にその法定代理人などの同意も得る。
目標症例数	計100例（1グループあたり25例）
使用薬剤	1包中（1.2g）にポリカルボフィルカルシウム1.0gを含有する白色～微黄白色の細粒剤
用法・用量	1回1包を1日3回、毎食後に経口投与
併用薬	<p>1.下記の薬剤並びに本治験の薬効評価に及ぼすと考えられる薬剤の併用は禁止する。</p> <p>1)過敏性腸症候群治療剤</p> <ul style="list-style-type: none"> ①抗コリン剤（トランコロン、チアトン等） ②消化管運動機能調整剤（セレキノン等） ③向精神薬（コレミナール、セダプラン、レキソタン等） ④漢方製剤（桂枝加芍葉湯、黃芩湯、黃連湯等） <p>2)下痢の治療剤</p> <ul style="list-style-type: none"> ①止痢剤（ロペミン、フェロベリン、ラックビー、ビオフェルミン等） ②漢方製剤（啓脾湯、柴苓湯、六君子湯等） <p>3)便秘の治療剤</p> <ul style="list-style-type: none"> ①緩下剤（ブルゼニド、ラキソベロン、バルコーゼ等） ②抗コリン剤（ブスコパン、ロートエキス等） ③漢方製剤（乙字湯、加味逍遙散等） <p>4)胃内pHに影響を及ぼすと考えられる薬剤</p> <ul style="list-style-type: none"> ①胃酸分泌抑制剤（H₂拮抗剤、プロトンポンプ阻害剤） ②制酸剤 <p>2.強心配糖体、テトラサイクリン系抗生物質などカルシウムとの相互作用が考えられる薬剤は使用しない。</p> <p>3.その他、下記に示すような本試験の薬効評価に影響を及ぼす可能性のある薬剤の新たな併用は禁止する。ただし、投与前から使用している場合は、用法・用量を変更することなく継続投与しても良い。</p> <ul style="list-style-type: none"> ①抗潰瘍剤（マーズレンS、セルベックス等） ②酵素製剤（エクセラーゼ、タフマックE等） <p>4.上記以外の併用薬剤については特に規定しないが、使用したすべての薬剤名、用法・用量、投与期間及び併用理由を詳しく調査表に記入する。</p>

表ト-69 細粒剤の一般臨床試験の方法（2）

項目	内 容
Wash Out	試験開始前に併用薬剤1.の項に記載した薬剤を投与していた場合は、原則として3日間以上の休薬期間をおく。
投与期間	2週間
検査・観察項目	大腸検査（内視鏡又は注腸X線） 便通異常（排便回数、便性状、残便感） 腹部症状（腹痛、腹部膨満感、腹鳴、ガス貯留感） 随伴症状 臨床検査（血液学的検査：赤血球数、白血球数、ヘモグロビン、ヘマトクリット値、血小板数 血液生化学検査：GOT, GPT, γ-GTP, ALP, BUN, 総ビリルビン、クレアチニン、Na, K, Cl, Ca, P 尿検査：蛋白、糖、ウロビリノゲン、潜血）
検査・観察時期	大腸検査：注腸X線又は大腸内視鏡などの腸検査を原則として投与前6ヵ月以内に実施し、その所見を調査表に記載する。 便通異常、腹部症状：投与開始時、投与1週後、2週後（又は中止時）に患者に問診し、1週間の経過を総合してその程度を調査表に記載する。 臨床検査：投与開始時、投与2週後（又は中止時）に実施する。
評価項目及び評価基準	<p>1. 症状の程度 投与開始時、投与1週後、2週後（又は中止時）に患者に問診し（日記を参考にすることができる）、便通状況及び腹部症状の程度を下記の基準を参考に評価する。</p> <p>1) 便通異常 ①排便回数（下痢状態：1日の回数、便秘状態：1週間の日数） ②便性状（水様性、泥状、やや軟らかい、普通、やや硬い、硬い、非常に硬い） ③残便感（ある、少しある、ない）</p> <p>2) 腹部症状 ①腹痛 ②腹部膨満感 ③腹鳴 ④ガス貯留感 壣：強度（症状がありついで） 壄：中等度（症状があるが我慢できる） +：軽度（少し症状がある） -：なし（症状なし）</p> <p>2. 隨伴症状 新たに随伴症状が発現した場合は、症状、発現期間（発現日～消失日）、程度、処置、転帰、試験薬剤との関連性などについて調査表にできる限り詳細に記入する。その症状が投与終了（又は中止）後も継続している場合は可能な限り追跡調査を実施する。 [薬剤との関連性] ①あり ②多分あり ③どちらともいえない ④多分なし ⑤なし 関連性が、「①あり」、「②多分あり」、「③どちらともいえない」と判断された症状を試験薬剤による副作用として扱う。</p> <p>3. 臨床検査 上記の項目について実施する。なお、臨床的に問題とすべき異常が認められた場合には、調査表の「異」の項にチェックする。また、臨床的に問題となる異常変動が発現した場合には、治験薬剤との関連性を調査表に記入し、その項目については可能な限り追跡調査を実施する。 [薬剤との関連性] ①あり ②多分あり ③どちらともいえない ④多分なし ⑤なし 関連性が、「①あり」、「②多分あり」、「③どちらともいえない」と判断された異常変動を試験薬剤による異常変動として扱う。</p> <p>4. 症状別改善度 1) 便通異常及び腹部症状の項目別改善度 便通異常（排便回数、便性状、残便感）及び腹部症状（腹痛、腹部膨満感、腹鳴、ガス貯留感）の各項目について、投与1週後及び2週後（又は中止時）の改善度を投与開始時と比較し、以下の6段階で評価する（表ト-38, p.244-246の評価基準を参考にする）。 なお、便通異常あるいは腹部症状が投与開始時及び投与期間を通してない場合は「投与前より異常なしあるいは症状なし」とする。 ①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不变 ⑤悪化 ⑥投与前より異常なしあるいは症状なし</p>

表ト-69 細粒剤の一般臨床試験の方法（3）

項目	内 容
評価項目及び評価基準	<p>2)便通異常及び腹部症状の総合改善度 投与 1 週後及び 2 週後（又は中止時）に各項目別改善度を総合して便通異常及び腹部症状の総合改善度を次の 6 段階で評価する。</p> <p>①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不变 ⑤悪化 ⑥判定不能</p> <p>5. 総合評価</p> <p>1)最終全般改善度 投与終了時（又は中止時）に便通異常総合改善度と腹部症状総合改善度を総合的に勘案して、次の 6 段階で評価する。なお、判定不能の場合はその理由を調査表に記入する。</p> <p>①著明改善 ②改善 ③やや改善 ④不变 ⑤悪化 ⑥判定不能</p> <p>2)概括安全度 副作用及び試験薬剤による臨床検査値異常変動の有無を勘案して、次の 4 段階で評価する。なお、臨床検査を実施できなかった症例については副作用の有無に基づいて評価する。</p> <p>①安全である ②ほぼ安全である ③安全性に問題がある ④安全でない</p> <p>3)有用度 最終全般改善度及び概括安全度を総合的に勘案して、次の 6 段階で評価する。なお、判定不能の場合はその理由を調査表に記入する。</p> <p>①極めて有用 ②有用 ③やや有用 ④どちらともいえない ⑤有用でない ⑥判定不能</p> <p>6. 症例の取扱い 選択基準を満たさない例、除外基準に抵触する例、服薬・併用薬違反例、その他のプロトコール規約違反例などの症例の取扱いについてデータの採否を症例検討会で検討し、決定した。</p>
治験総括医師	表ト-70
代表施設名及び施設数	表ト-70
治験期間	表ト-70

表ト-70 細粒剤の一般臨床試験実施施設

治験総括医師	代表施設名及び施設数	治験期間	総投与症例数	対象例数		
				有効性	安全性	有用性
	他 8 施設	1996.1 ～ 1996.10	28	26	27	26
	他 4 施設	1995.12 ～ 1996.10	19	15	15	15
	他 1 施設	1996.1 ～ 1996.9	26	22	25	22
	他 2 施設	1996.1 ～ 1996.9	24	19	20	19
合 計			97	82	87	82

表ト-71 患者背景（有効性解析対象例）

全症例数		82	
性 別	男 女	44 38	
年 齢	21歳以上 30歳以上 40歳以上 50歳以上 65歳以上	30歳未満 40歳未満 50歳未満 65歳未満 77歳以下	16 15 8 31 12
体 重	35kg 以上 50kg 以上 60kg 以上 不 明	50kg 未満 60kg 未満 78kg 以下	17 33 27 5
病 型	下痢型 便秘型 交替型		44 13 25
病 態	下痢状態 便秘状態		65 17
重 症 度	軽 症 中等症 重 症		37 39 6
病 憩 期 間	0.5カ月以上 1年以上 5年以上	1年未満 5年未満 20年以下	26 28 28
入院・外来	入 院 外 来 入院→外来		4 75 3
合併症	あ り な し		30 52
既往歴	あ り な し		22 60
前治療薬	あ り な し		33 49
併用薬	あ り な し		20 62
併用薬の内容	神経系用薬 循環器官用薬 呼吸器官用薬 消化器官用薬 その他		10 17 1 6 15

表ト-72 便通異常総合改善度

著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	合計	改善率(%) 改善以上
11	35	21	13	2	82	56.1

表ト-73 腹部症状総合改善度

著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	合計	改善率(%) 改善以上
12	30	21	15	4	82	51.2

表ト-74 最終全般改善度

著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	合計	改善率(%) 改善以上
12	38	17	11	4	82	61.0

表ト-75 病態別最終全般改善度

病態	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	合計	改善率(%) 改善以上
下痢	10	30	12	9	4	65	61.5
便秘	2	8	5	2	0	17	58.8

表ト-76 概括安全度

安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全でない	合計	安全率(%) 安全である
82	5	0	0	87	94.3

表ト-77 有用度

極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	有用でない	合計	有用率(%) 有用以上
11	37	18	12	4	82	58.5

表ト-78 隨伴症狀

安全性解析対象例数		87		
因果関係	1,2	3	計	4
隨伴症狀発現例数	2	2	4	1
隨伴症狀発現率 (%)	2.3	2.3	4.6	1.1
隨伴症狀発現件数	2	3	5	1
隨伴症狀の種類				
嘔吐	0	1	1	0
瘙痒・かゆみ	0	1	1	0
浮腫(顔)	1	0	1	0
ほてり(顔)	0	1	1	0
頻尿	0	0	0	1
裂肛	1	0	1	0
隨伴症狀による投与中止例	0	2	2	0

関連性 [1:あり 2:多分あり 3:どちらともいえない 4:多分なし]

表ト-79 臨床検査値異常変動

臨床検査値解析対象例数		73		
関連性	1,2	3	計	4
異常変動発現例数	0	1	1	5
異常変動発現率 (%)	0	1.4	1.4	6.8
異常変動発現件数	0	3	3	6
血液学的検査	赤血球数の減少	0	1	1
	ヘモグロビン量の減少	0	1	1
	ヘマトクリット値の減少	0	1	0
血液生化学的検査	GOTの上昇	0	0	0
	GPTの上昇	0	0	0
	BUNの上昇	0	0	0
	クレアチニンの上昇	0	0	0
	Caの上昇	0	0	1
尿検査	尿糖	0	0	0
	尿潜血	0	0	2

関連性 [1:あり 2:多分あり 3:どちらともいえない 4:多分なし]

(6) 長期投与試験

長期投与試験を実施しなかった理由を以下に記載する。

1) 本剤は、既に米国でOTCとしての使用経験が20年以上あり、FDAのOTCモノグラフでカテゴリーI(本邦の再評価判定区分のカテゴリー1に相当)に記載されている薬剤である。しかしながら、その使用上の注意に長期投与時の注意事項は記載されていない(表ト-80)。

本邦で実施した臨床試験においては751例中54例(7.2%)に副作用が認められたが、特に問題となるようなものではなく、副作用の発現時期は全て15日以内であった(表ト-81)。また、基礎試験においても、本剤は消化管から吸収されず、蓄積性はなく、反復投与試験(ラット、イス)の1カ月間投与と6カ月投与間投与でいずれも問題とすべき影響はなかった。

表ト-80 及び の使用上の注意等

販売名 [会社名]		
禁忌・警告	警告：腸の状態の突然の変化は便秘よりも深刻な状態となることがある。 悪心、嘔吐、腹痛、直腸出血を起こしたり、1週間経っても効果が見られない場合は専門医に相談すること。 慢性あるいは持続的な便秘の場合は専門医と相談すること。 水なしでの服用は膨張して喉や食道を閉塞し、窒息の原因となる可能性がある。 飲み込みに困難を感じたら、本剤を服用しないこと。 もし本剤服用後に胸部痛、嘔吐、飲み込み困難、呼吸困難を感じたらすぐに医師の診察を受けること。	禁忌：親水性のパルク製剤であるため、胃腸管閉塞の徵候のある患者には使用しないこと。 警告：妊娠又は授乳中の婦人は、本剤服用前に専門医に相談する。 副作用：時に腹部膨満感があらわれることがある。この場合、より低用量で投与回数を増やす、又は均一な間隔をあけるなど投与法を調整することで本剤の連続投与中にあらわれる副作用の出現を抑制することができる。
相互作用	テトラサイクリン系の抗生物質を服用中の患者はテトラサイクリン系抗生物質を少なくとも服用1時間前又は服用2時間後に本剤を服用すること。	アルミニウム、カルシウムあるいはマグネシウムを含む制酸剤はテトラサイクリンの吸收を阻害する。本剤は制酸剤ではないが、摂取により遊離のカルシウムを放出するため、テトラサイクリン系の抗生物質を服用中の患者には投与しない。
取扱い上の注意	子供の手の届かない所に置くこと。 室温(15~30°C)で保存、湿気を避けること。	

1) Physicians' Desk Reference for Nonprescription Drugs

2) の添付文書(1998)

表ト-81 投与期間別の副作用発現率及び発現時期

投与期間	安全性解析 対象例数	副作用 発現例数 (発現率%)	時期別副作用発現例数(発現率%)		
			2週未満	2週以上 4週未満	4週以上
4週未満	636	53(8.1)	52	1*	
4週以上3カ月未満	101	1(1.0)	1**	0	0
3カ月以上	14	0(0)	0	0	0
合計	751	54(7.2)	53(7.1)	1(0.13)	0

* : 胸部不快感(7歳、女性、投与期間: 19日、発現日: 15日目~19日目、投与量: 3.0g/日、副作用の重症度: 軽症、心電図には変化なし、処置: 中止、転帰: 繼続、関連性: どちらともいえない、合併症: 不整脈、高血圧、慢性胃炎、併用薬: ジゴキシン、シグマート、タナトリル、アルサルミン、ブルゼニド)

** : 腹鳴(2歳、女性、投与期間: 29日、発現日: 8日目~11日目、投与量: 6.0g/日、副作用の重症度: 軽症、処置: 繼続、転帰: 消失、関連性: 多分あり、合併症: なし、併用薬: なし)

2) 過敏性腸症候群（以下 IBS と略す）は便通異常（下痢、便秘）と腹部症状（腹痛、腹部膨満感等）を持続性又は再発性に訴える疾患であり、薬物療法によって根治するものではない。症状の再燃には精神的・肉体的ストレスからくる様々な不安や緊張、低纖維食などの生活要因が深く関与していることから、IBS の基本的治療は精神的要因の軽減や食事を含めた生活スタイルの改善であり、薬物治療の目的は日常生活に支障がないように症状を緩和することである。したがって、症状が改善された場合には薬剤の投与を中止し、症状が再燃した場合に再び使用するといった間歇的な使用が中心であり、長期間にわたって漫然と薬剤を投与して患者が薬物依存の状態に陥らないようにすることが重要であると言われている¹⁾。外国での情報ではあるが、IBS 患者のうち、精神症状を強く訴える患者では治療に苦慮する場合が多く、このような患者では長期間連続して薬剤の投与が必要であるが、このような患者の IBS 全体に占める割合は 5% 程度と少なく²⁾、それ以外は便通異常と腹部症状のみを訴える場合が多く、これらの患者では短期間の薬物療法による症状のコントロールで治療が可能であると言われている²⁾。

IBS 患者における症状の持続期間については、板坂らの調査によると、間歇も含めると 3 カ月以上症状を繰り返す患者は全体の約 1 割程度であると言われているが³⁾、今回、便通異常と腹部症状を有する IBS 患者を対象に投与期間を 2 週間以上 3 カ月までの範囲で主治医の判断により自由に選択可能として実施した本剤の一般臨床試験（ト-5～9）において、3 カ月間連続あるいは間歇的に投与された症例は 168 例中 14 例（8.3%）であり、板坂らの報告とほぼ一致していた（表ト-82）。

表ト-82 本剤（錠剤）の一般臨床試験における投与期間別の症例数

投与期間	4 週未満	4 週以上 3 カ月未満	3 カ月以上	合 計
安全性解析 対象例数	71(42.3%)	83(49.4%)	14(8.3%)	168

以上のことから、本剤が 6 カ月間以上連続して投与される IBS 患者はほとんどなく、間歇使用される場合でも 1 年間に 6 カ月間以上投与される患者は少ないと考えられた。ちなみに、今回実施した一般臨床試験で 3 カ月間投与された症例の占める割合（8.3%）から長期投与試験のガイドライン（平成 7 年 5 月 24 日 薬審第 592 号）に記載されている安全性評価に必要と考えられる症例数（6 カ月以上 300 例、1 年以上 100 例）を収集するための例数を算出すると、全ての IBS 患者を対象とした場合には 3000 例以上となった。

以上のように、本剤は米国において 20 年以上の使用経験があるが、使用上の注意で長期投与に関する注意事項の記載がないこと、今回実施した臨床試験においても投与期間が 3 カ月までの成績ではあるが、副作用の発現は全て 15 日以内であったこと、基礎試験成績から蓄積性がなく、反復投与試験（1 カ月及び 6 カ月）で問題とすべき影響が認められること、また、IBS における本剤の使用状況を考慮すると長期投与試験に該当する症例の占める割合は少ないと考えられたことから、長期投与試験は実施しなかった。なお、IBS 患者の中には本剤を長期間継続して使用する患者も少い割合ではあるが存在すると考えられる。したがって、本剤については、本邦では 3 カ月以上の使用経験が少ないとから、使用上の注意の重要な基本的注意事項（3）に長期使用についての注意を記載した（p.315, 318）。

1) 並木正義ほか：Irritable Bowel Syndrome (IBS:過敏性腸症候群) ,新興医学出版社, 東京 (1983) , pp324-336

2) Drossman DA et al : The Functional Gastrointestinal Disorders. Little Brown, Boston (1994) , pp117-134

3) 板坂哲ほか : Therapeutic Research 17(10), 101-105 (1996)

(7) 高齢者に対する臨床試験のまとめ

I B S は 20~40 歳代にピークを認め、60 歳代で減少すると以前は報告されていたが、最近の報告では性別によって差異がみられ、男性では 20~30 歳代と 60 歳代にピークが認められ、女性では 10 歳代及び 40 歳代にピークが認められると言われている¹⁾。

今回の臨床試験における高齢者(65 歳以上)の占める割合は、安全性解析対象例では 18.2% (137/751)、有効性解析対象例では 17.2% (114/662) であった。

一般的に加齢により胃酸分泌能及び腸管の運動機能などは低下することが知られているため^{2, 3)}、全臨床試験成績を合計し、有効性及び安全性について高齢者と非高齢者(65 歳未満)に層別して検討した。その結果を表ト-83 に示す。

高齢者及び非高齢者における改善率は、それぞれ 63.2% (72/114) 及び 60.0% (329/548) であり、有効性に差は認められなかった。また、副作用の発現率は 8.8% (12/137) 及び 6.8% (42/614)、臨床検査値の異常変動発現率は 1.1% (1/95) 及び 3.5% (12/342)、概括安全度の安全率は 91.2% (125/137) 及び 92.0% (565/614) であり、安全性においても問題となるような差は認められなかった。なお、高齢者では一般的に生理機能(肝機能、腎機能等)が低下しているが、本剤の活性本体であるポリカルボフィルについては、消化管から吸収されないため、生理機能に関連した代謝及び排泄への影響はほとんどないと考えられる。

表ト-83 非高齢者と高齢者の有効性及び安全性の比較

年齢	改善率 ^{a)}	安全率 ^{b)}	副作用発現率 ^{c)}	臨床検査値異常変動発現率 ^{d)}
高齢者 (65 歳~83 歳)	63.2% (72/114)	91.2% (125/137)	8.8% (12/137)	1.1% (1/95)
非高齢者 (14 歳~64 歳)	60.0% (329/548)	92.0% (565/614)	6.8% (42/614)	3.5% (12/342)

a : (「改善」以上の例数／有効性解析対象例数) × 100

b : (「安全である」の例数／安全性解析対象例数) × 100

c : (副作用発現例数／安全性解析対象例数) × 100

d : (臨床検査値異常変動例数／臨床検査値解析対象例数) × 100

1) 三浦総一郎ほか：クリニカ 21 (4), 7-11(1994)

2) 川井啓市ほか：Modern Physician 7(11), 1111-1113(1987)

3) 岩崎有良ほか：図説臨床老年医学講座 8, 消化器疾患、外科手術と麻酔, 12-15

2. 臨床試験成績のまとめ

(1) 有効性のまとめ

第Ⅱ相試験、第Ⅲ相比較試験及び一般臨床試験の試験別・背景因子別最終全般改善度を表ト-85に示す。

対象は、過敏性腸症候群と診断され、投与前に便通異常（下痢、便秘）と腹痛、腹部膨満感など消化器症状を訴えていた患者とした。有効性解析対象例数は合計 662 例であり、錠剤は 580 例（前期第Ⅱ相試験 90 例、後期第Ⅱ相試験 200 例、第Ⅲ相比較試験 88 例、第Ⅲ相一般臨床試験 202 例）、細粒剤は 82 例であった。そのうち、投与量が 3.0g/日の症例は 450 例（錠剤 368 例、細粒剤 82 例）であった。

各試験を総合した最終全般改善度の改善率（「改善」以上）は 60.6% (401/662)、3.0g/日における改善率は 63.8% (287/450) であった。錠剤及び細粒剤の 3.0g/日における改善率は 64.4% (237/368) 及び 61.0% (50/82) とほぼ同じであった。

投与前の便通状況で下痢状態と便秘状態に層別した時の改善率は、全体では 63.0% (235/373) と 56.3% (112/199)、3.0g/日では 65.9% (180/273) と 60.7% (91/150) であり、本剤が過敏性腸症候群の下痢と便秘のいずれにも有効であることが確認された。

性別、重症度、併用薬の有無などの背景因子別では改善率に大きな差はなく、年齢別でも「65 歳以上」の改善率は 63.2% (72/114)、「65 歳未満」の改善率は 60.0% (329/548) と差はなかった。

(2) 安全性のまとめ

1) 副作用

試験別・副作用の種類別発現頻度一覧を表ト-86、背景因子別・副作用の種類及び発現頻度を表ト-87 に示す。副作用発現症例一覧表は資料概要別冊に示す。

安全性解析対象例数は合計 751 例であり、錠剤は 664 例（前期第Ⅱ相試験 106 例、後期第Ⅱ相試験 239 例、第Ⅲ相比較試験 99 例、第Ⅲ相一般臨床試験 220 例）、細粒剤は 87 例であった。また、臨床標準用量（3.0g・分 3）の症例は 502 例（錠剤 415 例、細粒剤 87 例）であった。

副作用は 751 例中 54 例 (7.2%) 70 件認められ、その内容は、嘔気・嘔吐 1.7% (13 件)、発疹・皮疹 1.3% (10 件)、口渴 1.2% (9 件)、浮腫・腫脹 0.8% (6 件)、瘙痒感 0.7% (5 件) などであった。また、便秘は 0.5% (4 件)、下痢は 0.4% (3 件)、腹部膨満感は 0.3% (2 件) であった。

副作用による中止は 751 例中 38 例 (5.1%) あったが、重篤なものはなかった。

試験別副作用発現率は、前期第Ⅱ相試験 9.4% (10/106)、後期第Ⅱ相試験 6.3% (15/239)、第Ⅲ相比較試験 11.1% (11/99)、錠剤の一般臨床試験 6.4% (14/220)、細粒剤の一般臨床試験 4.6% (4/87) であった。

背景因子別副作用発現率は、年齢別では「65 歳以上」8.8% (12/137)、「65 歳未満」6.8% (42/614) と差はなく、それ以外の背景因子においても一定の傾向は認められなかった。

2) 臨床検査値異常

試験別・年齢別臨床検査値異常変動一覧を表ト-88 に示す。臨床検査値異常変動症例一覧表及び臨床検査値の散布図は資料概要別冊に示す。

臨床検査値解析対象例数は 437 例であった。

臨床検査値の異常変動は 437 例中 13 例 (3.0%) 17 件に認められ、その内容は、GPT 上昇 1.2% (5/427)、尿潜血陽性 0.8% (2/255)、尿蛋白陽性 0.6% (2/321)、白血球数減少 0.5% (2/423) などであった。また、「65 歳以上」及び「65 歳未満」の発現率は、それぞれ 1.1% (1/95) 及び 3.5% (12/342) であった。

[Caについての考察]

本剤は約20%のカルシウムを含む製剤であり、活性本体であるポリカルボフィルは消化管から吸収されないが、胃内で脱離したカルシウムは消化管から吸収されると考えられる。図ト-17に示したように、ラットを用いた試験では、本剤を経口投与した時の血中カルシウム濃度の推移はカルシウム剤である乳酸カルシウムと同様な推移を示し¹⁾、本剤より脱離したカルシウムは乳酸カルシウムと同程度に吸収されると考えられた。

一般にカルシウム製剤もしくは食品に含まれるカルシウムは、胃内の酸性条件下においてカルシウムイオンに解離し、主として小腸上部においてカルシウムイオンの形で吸収されると言われている^{2), 3)}。また、腸管内では食物中に多く存在するリン酸イオンや胆汁、膵液、腸液由来の種々の陰イオンと難溶性の塩を形成し吸収されなくなるため^{4), 5)}、ヒトに各種カルシウム塩を投与した時の吸収率は、投与時の塩の形態にかかわらず27～39%とほぼ一定であると報告されている⁶⁾。本剤においても、未吸収のカルシウムは不溶性の塩を形成し、糞中に排泄されると推察されるが、概要p.42に示したように、本薬より脱離したカルシウムの一部は再びポリカルボフィルと結合する可能性も示唆されている。

以上のように、本剤より遊離したカルシウムは、カルシウム製剤もしくは食品に含まれるカルシウムと同様に、一部はカルシウムイオンとして吸収され、残りは糞中に排泄されるものと考えられた。

以下に、本剤に含まれるカルシウム並びに本剤とカルシウム剤との併用について、安全性及び有効性の面から考察した。

カルシウム剤と併用しない場合、本剤は1g中に約200mgのカルシウムを含有することから、本剤1.5～3.0g/日投与により1日300～600mgのカルシウムを摂取することになるが、これは乳酸カルシウムの1日最大量（カルシウムとして約650mg）以下である。また、日本人におけるカルシウムの1日摂取量については、最低600mgが必要であり、好ましい1日要求量は青年期では1000mg、50歳を過ぎると1500mgが望ましいと言われているが、現実には500～550mg程度しか摂られていないと報告されており⁷⁾、本剤投与により1日300～600mgのカルシウムを摂取した場合でも、1日のカルシウムの摂取量として問題とならないと考えられた。

一方、カルシウム剤と併用する場合、表ト-84に示すように、カルシウム剤を服用している患者は、通常は630～1200mgのCaを摂取し、さらに本剤を併用した場合でも930～1800mgであることから、カルシウムの過剰摂取になることは少ないと考えられたが、患者によっては併用によりカルシウムの過剰摂取となり、高カルシウム血症を起こすおそれがあると考えられた。また、概要p.42に示したように、臨床上問題となるような程度ではないが、カルシウムとの共存により本剤の膨潤量が多少低下することから、カルシウム剤と本剤を併用した場合には、本剤の有効性が減弱するおそれがあると考えられた。

以上のこと考慮して、カルシウム製剤の使用上の注意を参考に本剤の使用上の注意を設定した(p.315, 318-319)。

1)

2) 星他: Clinical Calcium, 2(12), 1624-1629(1992)

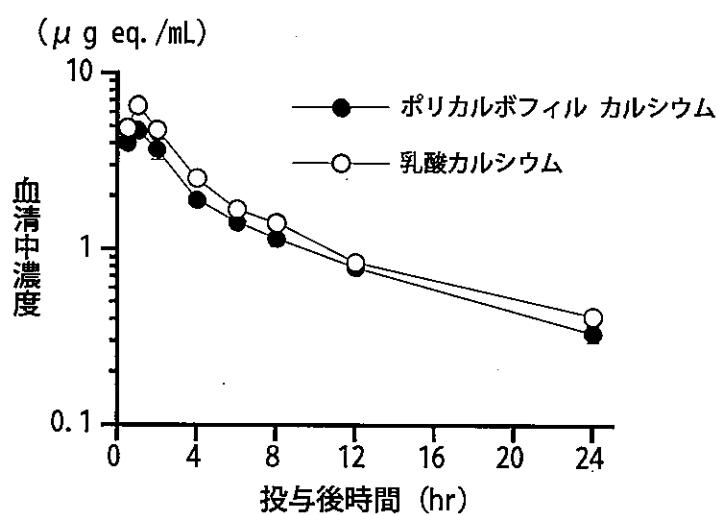
3) 内藤: Clinical Calcium, 2(12), 1693-1697(1992)

4) 日本生化学会編: 生化学データブック I (第1版) 1586-1590 (1979) 東京化学同人

5) 岡野: Clinical Calcium, 2(3), 333-338(1992)

6) M. S. Sheikh et al : N. Engl. Med., 317(9), 532-536 (1987)

7) 橋敏也: 新・病態生理, 薬業時報社 319 (1994)



用量：20mg calcium eq./kg. 4匹のラットの平均値±標準誤差で示す。

	C _{max} (μg eq./mL)	T _{max} (hr)	AUC 0-24 (μg eq.· hr /mL)	AUC 0-∞ (μg eq.· hr /mL)	T _{1/2} (hr)
ポリカルボフィル カルシウム	4.71±0.35*	1.0±0.0	29.5±2.3	33.9±2.9	9.14±0.47
乳酸カルシウム	6.54±0.15	1.0±0.0	36.4±2.3	42.0±2.6	9.60±0.43

* 乳酸カルシウム群と比較して有意差あり (t検定, p<0.01)

図ト-17 ⁴⁵Ca 標識化合物をラットに経口投与した時の血清中放射能濃度

表ト-84 カルシウム摂取量

供給元	カルシウムの1日摂取量 (mg)
食事等 ¹⁾	500～550
カルシウム剤 ²⁾	130～650
小計	630～1200
ポリカルボフィルカルシウム	300～600
合計	930～1800

1) 平均摂取量

2) 乳酸カルシウムの1日摂取量 (1g～5g/日からカルシウムとして算出)

(3) 特徴

本剤は、非臨床試験において、有効性の面では、便秘及び下痢のいずれの動物モデルに対してもほぼ同じ用量で有効性を示すこと、効果過剰による下痢や便秘を誘発しないこと、安全性の面では、高分子ポリマーであり消化管から吸収されず、安全性が高いことが確認されている。

臨床試験では以下に示す特徴が確認され、本剤が IBS の治療薬として臨床的有用性の高い薬剤であることを明らかにすることができた。

1) マレイン酸トリメブチンよりも有効性に優れる (p. 257) .

本剤の有効性と安全性を客観的に評価する目的で既存薬を対照とした二重盲検群間比較試験を行った。対照薬は IBS の効能を有し、下痢型、便秘型の両方に有効で、IBS の治療薬として最も汎用され、有効性と安全性について評価を得ているマレイン酸トリメブチンを用いた。

その結果、最終全般改善度の改善率は、ポリカルボフィルカルシウム 63.6% (56/88)、マレイン酸トリメブチン 35.2% (32/91) であり、ポリカルボフィルカルシウムがマレイン酸トリメブチンよりも高かった。一方、概括安全度の安全率は、ポリカルボフィルカルシウム 87.9% (87/99)、マレイン酸トリメブチン 90.2% (92/102) であり、2 群間に差はなかった。

以上のことから、ポリカルボフィルカルシウムはマレイン酸トリメブチンよりも有効性に優れ、安全性では差がなく、臨床的有用性の高い薬剤であることが確認された。

2) 下痢状態と便秘状態のいずれにも有効である (p. 281) .

IBS は下痢と便秘の両方の病態を示すことが特徴である。

本剤は基礎試験の成績から下痢と便秘の両方に有効であることが示されているが、投与前の便通状況で下痢状態と便秘状態に層別した時の 3.0g/日における最終全般改善度の改善率は、下痢状態では 65.9% (180/273)、便秘状態では 60.7% (91/150) と同程度であり、本剤が IBS のいずれの病態に対しても有効であることが確認された。

3) 効果過剰によると考えられる下痢や便秘の発現率が低い (p. 281) .

既存の下剤 (ピコスルファート Na、セノシド等) や止痢剤 (塩酸ペラミド) では効果過剰により下痢や便秘を生ずることが知られているが、基礎試験において、本剤は有効用量以上でも下痢及び便秘を誘発しないことが確認されている。

本剤の臨床試験における安全性評価対象例数 751 例のうち、副作用として下痢及び便秘を発現した症例は、それぞれ 3 例 (0.4%) 及び 4 例 (0.5%) のみであり、そのうち便秘から下痢になった症例は 2 例、下痢から便秘になった症例は 4 例であった。

以上のことから、ポリカルボフィルカルシウムは、IBS 治療薬として臨床的有用性の高い薬剤であると思われる。

表ト-85 試験別・背景因子別最終全般改善度一覧表(1)

背景因子	申請効能		過敏性蕁瘡疾患群		後期第Ⅱ相試験		後期第Ⅲ相試験		第Ⅲ相比較試験		一般臨床試験(錠剤)		一般臨床試験(細粒剤)		合計					
	／試験の区分		前衛第Ⅱ相試験		他53施設		他66施設		他18施設		他18施設		他18施設		他18施設					
	症例数	代養施設名及び施設数	評価対象例数	改善率(%)	評価対象例数	改善率(%)	評価対象例数	改善率(%)	評価対象例数	改善率(%)	評価対象例数	改善率(%)	評価対象例数	改善率(%)	評価対象例数	改善率(%)				
性別	男	46	29	63.0	95	57	60.0	44	29	65.9	103	64	62.1	44	27	61.4	332	206	62.0	
	女	44	25	56.8	105	59	56.2	44	27	61.4	99	61	61.6	38	23	60.5	330	195	59.1	
年齢	14歳以上30歳未満	27	14	51.9	45	21	46.7	20	12	60.0	46	28	60.9	16	9	56.3	154	84	54.5	
	30歳以上40歳未満	11	10	90.9	25	18	72.0	16	9	56.3	33	17	51.5	15	10	66.7	100	64	64.0	
	40歳以上50歳未満	21	12	57.1	32	22	68.8	16	10	62.5	29	18	62.1	8	5	62.5	106	67	63.2	
	50歳以上65歳未満	18	10	55.6	57	32	56.1	22	14	63.6	60	41	68.3	31	17	54.8	188	114	60.6	
	65歳以上83歳以下	13	8	61.5	41	23	56.1	14	11	78.6	34	21	61.8	12	9	75.0	114	72	63.2	
体重	26kg以上50kg未満	23	15	65.2	55	34	61.8	24	15	62.5	48	31	64.6	17	11	64.7	167	106	63.5	
	50kg以上60kg未満	32	17	53.1	75	42	65.0	32	21	65.6	60	39	65.0	33	17	61.5	232	136	58.6	
	60kg以上108kg以下	29	18	62.1	57	32	56.1	30	19	63.3	87	50	57.5	27	18	66.7	230	137	59.6	
	不明	6	4	66.7	13	8	61.5	2	1	50.0	7	5	71.4	5	4	80.0	33	22	66.7	
病型	下痢型	45	28	62.2	94	61	64.9	45	32	71.1	79	50	63.3	44	29	65.9	307	200	65.1	
	便移型	25	16	64.0	43	21	48.8	20	12	60.0	55	29	52.7	13	8	61.5	156	86	55.1	
	交替型	20	10	50.0	63	34	54.0	23	12	52.2	68	46	67.6	25	13	52.0	199	115	57.8	
	下痢状態	-	-	-	135	84	62.2	57	39	68.4	116	72	62.1	65	40	61.5	* 373	235	63.0	
	便秘状態	-	-	-	65	32	49.2	31	17	54.8	86	53	61.6	17	10	58.8	* 199	112	56.3	
重症度	軽症	36	24	66.7	93	53	57.0	32	19	59.4	72	48	66.7	37	21	56.8	*** 270	165	61.1	
	中等症	48	27	56.3	101	60	59.4	53	34	64.2	76	47	61.8	39	24	61.5	*** 317	192	60.6	
	重症	6	3	50.0	6	3	50.0	3	3	100.0	11	7	63.6	6	5	83.3	** 32	21	65.6	
病歴期間	0.25ヵ月以上1年未満	25	17	68.0	85	57	67.1	34	24	70.6	86	51	59.3	26	15	57.7	256	164	64.1	
	1年以上5年未満	48	26	54.2	78	44	56.4	29	15	51.7	82	52	63.4	28	20	71.4	265	157	59.2	
	5年以上10年未満	17	11	64.7	37	15	40.5	25	17	68.0	34	22	64.7	28	15	53.6	141	80	56.7	
入院・外来	入院	2	1	50.0	9	5	55.6	2	1	50.0	9	5	55.6	4	2	50.0	26	14	53.8	
	外来	87	52	59.8	190	110	57.9	86	55	64.0	186	114	61.3	75	46	61.3	624	377	60.4	
	入院→外来	1	1	100.0	1	1	100.0	0	0	0	7	6	85.7	3	2	66.7	12	10	83.3	
合併症	あり	16	7	43.8	52	34	65.4	33	19	57.6	64	45	70.3	30	17	56.7	195	122	62.6	
	なし	74	47	63.5	148	82	55.4	55	37	67.3	138	80	58.0	52	33	63.5	467	279	59.7	
前治療薬	あり	26	12	46.2	66	38	57.6	30	22	73.3	81	51	63.0	33	17	51.5	236	140	59.3	
	なし	64	42	65.6	134	78	58.2	58	34	58.6	121	74	61.2	49	33	67.3	426	261	61.3	
併用薬	あり	9	4	44.4	16	11	68.8	10	3	30.0	51	29	56.9	20	11	55.0	106	58	54.7	
	なし	81	50	61.7	184	105	57.1	78	53	67.9	151	96	63.6	62	39	62.9	556	343	61.7	
投与期間	2週未満	9	4	44.4	18	9	50.0	16	6	37.5	19	5	26.3	10	3	30.0	72	27	37.5	
	2週以上4週未満	67	40	59.7	182	107	58.8	72	50	69.4	88	51	58.0	72	47	65.3	481	295	61.3	
	4週以上3ヶ月未満	14	10	71.4	-	-	-	-	-	-	82	58	70.7	-	-	-	-	96	68	70.8
	3ヵ月以上	-	-	-	-	-	-	-	-	-	13	11	84.6	-	-	-	-	13	11	84.6
用法・用量	0.3g/日	-	-	-	72	28	38.9	-	-	-	-	-	-	-	-	-	72	28	38.9	
	1.5g/日	33	20	60.6	60	37	61.7	-	-	-	10	7	70.0	-	-	-	-	103	64	62.1
	3.0g/日	27	16	59.3	68	51	75.0	88	56	63.6	185	114	61.6	82	50	61.0	450	287	63.8	
	4.5g以上6.0g以下	30	18	60.0	-	-	-	-	-	-	7	4	57.1	-	-	-	-	37	22	59.5

表ト-85 試験別・背景因子別最終全般改善度一覧表(2)

背景因子	申請所見		過敏性腸症候群		一般臨床試験		一般臨床試験		一般臨床試験		一般臨床試験								
	代謝施設名及び施設数	試験の区分	評価例数	改善率 (%)	評価例数	改善率 (%)	評価例数	改善率 (%)	評価例数	改善率 (%)	評価例数	改善率 (%)							
性別		症例数	評価例数	改善率 (%)	評価例数	改善率 (%)	症例数	改善率 (%)	評価例数	改善率 (%)	評価例数	改善率 (%)							
男	16	11	68.8	13	9	69.2	19	68.4	12	6	50.0	20	11	55.0	2	0	0		
女	9	6	66.7	5	4	80.0	24	62.5	14	10	71.4	23	12	62.2	4	2	50.0		
年齢	14歳以上30歳未満	6	5	83.3	2	1	60.0	15	11	73.3	8	5	62.5	9	3	33.3	0	0	
	30歳以上40歳未満	5	2	40.0	3	2	66.7	10	7	70.0	2	2	100.0	6	3	50.0	2	0	
	40歳以上50歳未満	1	1	100.0	3	2	66.7	7	5	71.4	5	3	60.0	6	3	50.0	0	0	
	50歳以上60歳未満	8	5	62.5	9	8	88.9	8	4	50.0	10	6	60.0	11	8	72.7	2	1	50.0
	60歳以上80歳以下	5	4	80.0	1	0	0	3	1	33.3	1	0	0	11	6	54.5	2	1	50.0
体重	26kg以上50kg未満	6	5	83.3	2	1	50.0	9	6	66.7	8	7	87.5	12	6	50.0	0	0	0
	50kg以上60kg未満	3	2	66.7	7	6	85.7	19	10	52.6	7	5	71.4	12	7	58.3	3	2	66.7
	60kg以上108kg以下	14	8	57.1	9	6	66.7	12	10	83.3	9	3	33.3	19	10	52.6	3	0	0
	不明	2	2	100.0	0	0	0	3	2	66.7	2	1	50.0	0	0	0	0	0	0
病型	下痢型	13	3	61.5	4	4	100.0	15	11	73.3	12	6	50.0	18	10	55.6	1	0	0
	便秘型	1	1	100.0	2	2	100.0	10	4	40.0	9	6	66.7	14	5	35.7	4	2	50.0
	交替型	11	8	72.7	12	7	58.3	18	13	72.2	5	4	80.0	11	9	72.7	1	0	0
病態	下痢状態	17	11	64.7	10	6	60.0	28	19	67.9	14	8	57.1	24	14	58.3	2	0	0
	便秘状態	8	6	76.0	8	7	87.5	15	9	60.0	12	8	66.7	19	9	47.4	4	2	50.0
重症度	軽症	8	7	87.5	11	7	63.6	14	10	71.4	8	5	62.5	-	-	-	6	2	33.3
	中等症	15	9	60.0	7	6	85.7	23	14	60.9	17	11	64.7	-	-	-	0	0	0
病歴期間	0.25ヵ月以上上年未満	9	5	56.6	9	5	55.6	16	11	68.8	14	4	66.7	1	0	0	-	-	0
	1年以上5年未満	8	7	87.5	9	0	0	12	9	75.0	6	2	33.3	5	2	40.0	1	0	0
	5年以上50年	3	2	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	131.9	3	1	33.3
入院・外来	入院	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	100.0	0	0	0
	外来	24	16	66.7	17	13	76.5	42	27	64.3	26	16	61.5	41	21	51.2	6	2	33.3
	入院→外来	1	1	100.0	1	0	0	1	1	100.0	0	0	0	1	1	100.0	0	0	0
合併症	あり	9	6	66.7	8	5	62.6	10	6	60.0	6	5	83.3	12	9	75.0	2	1	50.0
	なし	16	11	68.8	10	8	80.0	33	22	66.7	20	11	55.0	31	14	45.2	4	1	25.0
前治療	あり	8	5	62.5	8	5	62.5	15	10	66.7	17	11	64.7	12	7	58.3	4	1	25.0
	なし	17	12	70.6	10	8	80.0	28	18	64.3	9	5	55.6	31	16	51.6	2	1	50.0
併用薬	涉り	6	4	66.7	5	3	60.0	7	4	57.1	6	5	83.3	9	6	66.7	1	0	0
	なし	19	13	68.4	13	10	76.9	36	24	66.7	20	11	55.0	34	17	50.0	5	2	40.0
投与期間	2週未満	2	0	0	2	1	100.0	1	1	100.0	4	0	0	6	1	16.7	1	0	0
	2週以上4箇月未満	10	7	70.0	2	2	100.0	18	8	44.4	7	4	57.1	9	4	44.4	4	1	25.0
	4箇月以上3ヶ月未満	12	9	75.0	14	9	64.3	21	17	81.0	11	8	72.7	23	14	60.9	1	1	100.0
用法・用量	0.3g/日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1.5g/日	0	0	0	1	1	100.0	1	1	100.0	2	1	50.0	0	0	0	0	0	0
	3.0g/日	24	16	66.7	17	12	70.6	42	27	64.3	24	15	62.5	37	20	54.1	6	2	33.3
	4.5g以上6.0g/日以下	1	1	100.0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	6	3	50.0	0	0	0

表ト-85 試験別・背景因子別最終全般改善度一覧表(3)

背景因子	申請効能		過敏性鼻炎症候群		一般臨床試験		一般臨床試験		
	代表施設名及び施設数	/試験の区分	評価対象例数	改善以 て上例数	評価対象例数	改善以 て上例数	評価対象例数	改善以 て上例数	
性別	男	6	50.0	7	5	71.4	8	675.0	
	女	8	50.0	10	6	60.0	2	100.0	
年齢	14歳以上30歳未満	2	50.0	3	2	66.7	1	0	
	30歳以上40歳未満	1	0	3	1	33.3	1	0	
	40歳以上50歳未満	2	0	2	1	50.0	3	100.0	
	50歳以上60歳未満	4	2	50.0	5	80.0	3	100.0	
	65歳以上85歳以下	5	40.0	4	3	75.0	2	100.0	
体重	26kg以上50kg未満	5	2	40.0	4	2	50.0	2	100.0
	50kg以上60kg未満	2	1	50.0	2	2	100.0	5	480.0
	60kg以上108kg以下	7	4	57.1	11	7	63.6	3	266.7
	不明	0	0	0	0	0	0	0	0
病型	下痢型	2	1	50.0	8	6	75.0	6	466.7
	便秘型	6	3	50.0	8	5	62.5	1	100.0
	交替型	6	3	50.0	1	0	0.0	3	100.0
病態	下痢状態	6	3	50.0	8	6	75.0	7	571.4
	便秘状態	8	4	50.0	9	5	55.6	3	100.0
重症度	軽症	9	5	55.6	8	6	75.0	8	675.0
	中等症	5	2	40.0	7	3	42.9	2	100.0
	重症	0	0	0	2	100.0	0	0	0
病歴期間	0.25ヶ月以上1年未満	6	2	33.3	8	7	87.5	5	480.0
	1年以上5年未満	7	4	57.1	8	3	37.5	5	480.0
	5年以上60年	1	1	100.0	1	100.0	0	0	0
入院・外来	入院	5	2	40.0	3	2	66.7	0	0
	外来	8	4	50.0	12	7	58.3	10	80.0
	入院→外来	1	1	100.0	2	100.0	0	0	0
合併症	あり	6	4	66.7	7	6	85.7	4	375.0
	なし	8	3	37.5	10	5	50.0	6	83.3
前治療薬	あり	3	1	33.3	8	6	75.0	6	83.3
	なし	11	6	54.5	9	5	55.6	4	375.0
併用薬	あり	9	3	33.3	8	4	50.0	0	0
	なし	5	4	80.0	9	7	77.8	10	80.0
投与期間	2週未満	1	0	0	1	0	1	1	100.0
	2週以上3ヶ月未満	13	7	53.8	16	11	68.8	9	77.8
	4週以上3ヶ月未満	0	0	0	0	0	0	0	0
	3ヶ月以上	0	0	0	-	-	-	-	-
用法・用量	0.3g/日	-	-	-	-	-	-	-	-
	1.5g/日	5	3	60.0	0	0	0	1	100.0
	3.0g/日	9	4	44.4	17	11	64.7	9	77.8
	4.5以上6.0g/日以下	0	0	0	0	0	0	0	0

表ト-85 試験別・背景因子別最終全般改善度一覧表(4)

背景因子	申請効能		過敏性腸症候群		一般臨床試験		一般臨床試験		一般臨床試験				
	/試験の区分	代表試験名及び施設数	他4施設	評価対象例数	改善率(%)	評価対象例数	改善率(%)	評価対象例数	改善率(%)	評価対象例数	改善率(%)		
性別	男	15	9	60.0	6	4	66.7	13	9	69.2	10	5	50.0
	女	11	6	54.5	9	5	55.6	9	6	66.7	9	6	66.7
年齢	14歳以上30歳未満	4	2	50.0	4	2	50.0	4	2	50.0	4	3	75.0
	30歳以上40歳未満	6	5	83.3	3	2	66.7	1	0	0	5	3	60.0
	40歳以上50歳未満	0	0	0	3	1	33.3	4	4	100.0	1	0	0
	50歳以上65歳未満	13	7	53.8	4	3	75.0	7	4	57.1	7	3	42.9
	65歳以上85歳以下	3	1	33.3	1	1	100.0	6	5	83.3	2	2	100.0
体重	26kg以上50kg未満	3	2	66.7	7	3	42.9	3	2	66.7	4	4	100.0
	50kg以上60kg未満	9	5	55.6	6	4	66.7	9	6	66.7	9	2	22.2
	60kg以上108kg以下	13	8	61.5	2	2	100.0	8	5	62.5	4	3	75.0
	不明	1	0	0.0	0	0	0	2	2	100.0	2	2	100.0
病型	下痢型	13	10	76.9	7	4	57.1	14	10	71.4	10	6	50.0
	便秘型	3	0	0	1	1	100.0	3	3	100.0	6	4	66.7
	交替型	10	5	50.0	7	4	57.1	5	2	40.0	3	2	66.7
病態	下痢状態	22	15	68.2	12	6	50.0	18	12	66.7	13	7	58.8
	便秘状態	4	0	0.0	3	3	100.0	4	3	75.0	6	4	66.7
重症度	軽症	16	8	50.0	6	5	83.3	10	6	60.0	5	2	40.0
	中等症	9	6	66.7	8	4	50.0	10	7	70.0	12	7	58.3
	重症	1	1	100.0	1	0	0	2	2	100.0	2	2	100.0
病歴期間	0.25ヵ月以上上年未満	11	6	54.5	4	1	25.0	4	4	100.0	7	4	57.1
	1年以上5年未満	9	7	77.8	6	5	83.3	7	5	71.4	6	3	50.0
	5年以上50年	6	2	33.3	5	3	60.0	11	6	54.5	6	4	66.7
入院・外来	入院	2	0	0	2	2	100.0	0	0	0	0	0	0
	外来	22	14	63.6	13	7	53.8	21	14	66.7	19	11	57.9
	入院→外来	2	1	50.0	0	0	0	1	1	100.0	0	0	0
合併症	あり	14	7	50.0	6	3	50.0	7	6	85.7	3	1	33.3
	なし	12	8	66.7	9	6	66.7	15	9	60.0	16	10	62.5
前治療歴	あり	8	2	25.0	9	4	44.4	9	5	55.6	7	6	85.7
	なし	18	13	72.2	6	5	83.3	13	10	76.9	12	5	41.7
併用薬	あり	10	5	50.0	4	2	50.0	4	3	75.0	2	1	50.0
	なし	16	10	62.5	11	7	63.6	18	12	66.7	17	10	58.8
投与期間	2週未満	6	3	50.0	1	0	0	2	0	0	1	0	0
	2週以上4ヶ月未満	20	12	60.0	14	9	64.3	20	15	75.0	18	11	61.1
	4ヶ月以上3ヵ月未満	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	3ヵ月以上	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
用法・用量	0.3g/日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	1.5g/日	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
	3.0g/日	26	16	57.7	15	9	60.0	22	15	68.2	19	11	57.9
	4.5g以上6.0g以下	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

表ト-86 試験別副作用発現頻度一覧表(1)

試験の区分	前期第Ⅱ相 試験	後期第Ⅱ相 試験	第Ⅲ相比較 試験		一般臨床試験 (錠剤)		合計
			代謝施設名	他 26 施設	他 55 施設	他 66 施設	
安全性評価対象例数	106	239	99	220	87	54 (7.2)	751
異常症状出現例数 (%)	10 (9.4)	15 (6.3)	11 (11.1)	14 (6.4)	4 (4.6)		
異常症状出現件数	11	19	17	18	5	70	
異常症状の種類							
消化器	件数 (%)						
消化	3 (2.8)	1 (0.4)				4 (0.5)	
下痢	1 (0.9)	1 (0.4)	1 (1.0)			3 (0.4)	
腹痛			2 (0.8)			2 (0.3)	
呼吸器							
腹鳴	2 (1.9)					2 (0.3)	
腹部膨満感			1 (1.0)	1 (0.5)		2 (0.3)	
嘔気・嘔吐	2 (1.9)	3 (1.3)	4 (4.0)	3 (1.4)	1 (1.1)	13 (1.7)	
食欲不振		1 (0.4)				1 (0.1)	
口渴	1 (0.9)	2 (0.8)	4 (4.0)	2 (0.9)		9 (1.2)	
口内炎		1 (0.4)				1 (0.1)	
口腔内不快感		1 (0.4)				1 (0.1)	
その他	湿疹	1 (0.9)	3 (1.3)	4 (4.0)	3 (1.4)	10 (1.3)	
の	発赤		1 (0.4)			1 (0.1)	
発熱			2 (0.8)	1 (1.0)	1 (1.0)	5 (0.7)	
発汗・かゆみ			1 (0.4)	1 (1.0)	2 (0.9)	1 (1.1)	
浮腫・腫脹		1 (0.9)		1 (1.0)		1 (0.1)	
睡眠障害				1 (1.0)		2 (0.3)	
頭痛					2 (0.9)		
動悸					1 (0.5)	1 (0.1)	
呼吸が苦しい					1 (0.5)	1 (0.1)	
脚部不快感					1 (0.5)	1 (0.1)	
胸つかえ感					1 (0.5)	1 (0.1)	
ほてり					1 (1.1)	1 (0.1)	
要江					1 (0.1)	1 (0.1)	

表ト-86 試験別副作用発現頻度一覧表(2)：一般臨床試験(錠剤)

試験の区分	一般臨床試験 (錠剤)	投与期間*：2週間～3カ月	投与期間*：2週間												
代表施設名	他 4 施設	他 4 施設	他 11 施設	他 8 施設	他 7 施設	他 1 施設	他 5 施設	他 38 施設	他 9 施設	他 38 施設	他 9 施設	他 38 施設	他 9 施設	他 38 施設	他 9 施設
安全性解析対象例数	28	22	44	30	44	8	16	10	168	168	52	116.5	3(5.8)		
異常症状発現例数(%)	2 (7.1)	2 (9.1)	0 (0.0)	2 (6.7)	5 (11.4)	1 (12.5)	1 (6.3)	0 (0.0)	1 (10.0)	1 (10.0)					
異常症状発現件数	3	2	0	3	5	2	1	0	2	13	5	2			
異常症状の種類															
消化器系															
便祕															
下痢															
腹痛															
腹部膨満感															
腹鳴															
嘔気・嘔吐	1(3.6)				1(3.3)	1(2.3)									
食欲不振															
口渴															
口内炎															
口腔内不快感															
その他															
皮疹															
発赤															
搔痒感・かゆみ															
浮腫・腫脹															
睡眠障害															
頭痛	1(3.6)							1 (12.5)							
動悸															
呼吸が苦しい									1(10.0)						
胸部不快感										1(10.0)					
胸つかえ感											1(1.9)				
ほてり												1(0.6)			
製剤															

*プロトコール上の投与期間

表ト-86 試験別副作用発現頻度一覧表(3)：一般臨床試験(細粒剤)

試験の区分	一般臨床試験 (細粒剤)	一般臨床試験(細 粒剤)	一般臨床試験 (細粒剤)	一般臨床試験 (細粒剤)
代表施設名	他 8 施設	他 4 施設	他 1 施設	他 2 施設
安全性解析対象例数	27	15	25	20
異常症状発現例数 (%)	3 (11.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
異常症状発現件数	4	0	0	1
異常症状の種類 件数 (%)				
消化器系				
便祕				
下痢				
腹痛				
腹部膨満感				
嘔気・嘔吐	1 (3.7)			
食欲不振				
口渴				
口腔炎				
口腔内不快感				
その他				
湿疹				
発疹・皮疹				
発赤				
発汗・かゆみ	1 (3.7)			
浮腫・腫脹				1 (5.0)
睡眠障害				
頭痛				
動悸				
呼吸が苦しい				
胸部不快感				
胸つかえ感				
ほてり	1 (3.7)			
製剤	1 (3.7)			

表ト-87 背景因子別副作用発現頻度一覧表

背景因子	要因	副作用発現率(%)										副作用の種類・件数										その他の											
		安全性解析 対象例数		例数	件数率(%)	例数	件数率(%)	消化器系		便祕	下痢	腹痛	腹脹	腹痛	嘔吐	嘔気・嘔吐	腹痛	口内炎	口腔不快感	口渴	頭痛	筋肉・骨筋	筋肉不快感	頭痛									
合計		751	54	70	7.2	38	53	5.1	4(3)	3(2)	2(1)	2(1)	13(13)	1	9(4)	1(0)	1(0)	1(0)	1(0)	2(0)	6(5)	5(4)	1(0)	1(0)	1(0)	1(0)	1(0)	1(0)	1(0)	1(0)	1(0)		
性別	男	373	25	34	6.7	21	29	5.6	2(2)	2(2)	1(1)	1(1)	8(8)	1	2	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	2(2)	1(1)	1(1)	1(0)	1(0)	1(0)	1(0)	1(0)	1(0)	1(0)	1(0)	1(0)		
	女	378	29	36	7.7	17	24	4.5	2(1)	1	1(1)	1(1)	5(5)	1	7(4)	1(0)	1(1)	1(1)	1(1)	4(2)	1(1)	3(2)	5(4)	1	1(1)	1(1)	1(0)	1(0)	1(0)	1(0)	1(0)		
年齢	14歳以上30歳未満	167	10	11	6.0	4	5	2.4	1	1(1)	1(1)	1	1	1	1	2	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	
	30歳以上40歳未満	110	6	7	5.5	5	6	4.5	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)		
体重	40kg以上50kg未満	118	9	14	7.6	7	11	5.9	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	4(4)	1	3(1)	1(1)	1(1)	1(1)	3(2)	1(1)	2(2)	1(1)	2(1)	3(2)	2(1)	2(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	
	50kg以上60kg未満	219	17	23	7.8	13	19	5.9	2(2)	1	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	2(2)	1(1)	2(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)		
不明	60kg以上70kg未満	137	12	15	8.8	9	12	6.6	1	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	2(2)	1(1)	2(2)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)		
	70kg以上80kg未満	196	18	21	9.2	10	13	5.1	2(2)	1	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	2(2)	1(1)	2(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)		
病型	下痢型	267	17	23	6.4	14	20	5.2	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	4(4)	1	2(1)	1(1)	1(1)	1(1)	4(3)	1(1)	2(2)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)		
	便祕型	340	22	31	6.5	18	27	5.3	4(3)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	6(5)	1(1)	4(4)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)		
部位	交感型	181	16	20	8.8	9	12	5.0	2(1)	1	2(2)	1	7(4)	1	2(2)	1(1)	1(1)	1(1)	2	1(1)	3(3)	1	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	
	副交感型	230	16	19	7.0	11	14	4.8	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	7(7)	1	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	2(2)	1	2(1)	1	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	
病歴期間	0.25ヶ月以上1年未満	289	19	23	6.6	13	16	4.5	2(1)	1(1)	2(2)	1	6(6)	1	3(2)	1	3(1)	1	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	
	1年以上5年未満	299	20	28	6.7	13	21	4.3	1	1(1)	2(1)	1	4(4)	1	2	1(1)	1(1)	1(1)	4(4)	1(1)	2(1)	4(3)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	
5年以上50年	163	15	19	9.2	12	16	7.4	2(2)	1(1)	1(1)	1(1)	3(3)	1	4(2)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	3(2)	1	2(2)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)		
	入院	29	3	4	10.3	2	3	6.9	1	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	2(1)	1	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)			
外来	入院→外来	708	51	66	7.2	36	50	5.1	4(3)	3(2)	2(2)	2(1)	2(1)	1	9(4)	1(1)	1(1)	1(1)	8(6)	1(1)	4(3)	6(5)	1(1)	2(0)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)
	あり	237	21	32	8.9	15	25	6.3	1	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1	11(11)	1	5(3)	1	5(3)	1	2(1)	2(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	
併用薬	なし	514	33	38	6.4	23	45	4.3	2(1)	2(2)	1(1)	1(1)	5(5)	1	4(1)	1(1)	1(1)	1(1)	5(4)	1(1)	3(3)	4(3)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)		
	あり	302	23	29	7.6	17	23	5.6	2(1)	2(1)	2(1)	2(1)	5(5)	1	2(2)	1(1)	1(1)	1(1)	4(2)	1(1)	3(3)	3(2)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	
併用薬	なし	449	31	41	6.9	21	30	4.7	2(2)	1(1)	1(1)	1(1)	8(8)	1	7(2)	1(1)	1(1)	1(1)	6(5)	1	3(3)	2(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)		
	あり	142	11	13	7.7	7	9	4.9	1	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	3(3)	1	3(2)	1	1	2(2)	1	1	1	1	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)
投与期間	2週以上2ヶ月未満	609	43	57	7.1	31	44	5.1	4(3)	3(2)	2(2)	1	10(10)	1	6(2)	1(1)	1(1)	1(1)	9(7)	1	5(4)	4(3)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)		
	4週以上2ヶ月未満	101	1	1	1.0	0	0	0.0	0	0	0	1	1	1	1	1	1	3	1	1	1	1	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	
用法・用量	0.3g/日	84	5	6	6.0	4	5	4.8	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	
	1.5g/日	122	7	10	5.7	5	8	4.1	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	2(2)	1	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)		
	3.0g/日	502	36	48	7.2	26	37	5.2	2(1)	2(2)	1(1)	2(1)	11(11)	1	8(5)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	
	4.5g-6.0g/日	43	6	6	14.0	3	3	7.0	1(1)	1	1	1	1	1	1	1	1	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)	1(1)

表ト-88 試験別・年齢別臨床検査値異常変動一覧表（1）

試験の区分	前期第Ⅱ相試験	後期第Ⅱ相試験	第III相比較試験		一般臨床試験(純粒剤)	合計
			他25施設	他53施設		
臨床検査値解剖対象例数	75	97	51	141	73	437
臨床検査値異常例数 (%)	1(1.3)	4(4.0)	3(5.9)	4(2.8)	1(1.4)	13(3.0)
臨床検査値異常件数	1	5	4	4	3	17
臨床検査値異常変動項目 件数 (%)						
血 液 学 的 検 査	白血球数の増加 白血球数の減少 赤血球数の減少 ヘモグロビンの減少 ヘマトクリット値の減少	1/72(1.4) 1/49(2.0) 1/137(0.7)	1/49(2.0) 1/137(0.7)	1/72(1.4) 1/72(1.4) 1/72(1.4)	1/423(0.2) 2/423(0.5) 1/423(0.2)	1/423(0.2) 2/423(0.5) 1/423(0.2)
血 液 生 化 学 的 検 査	GOTの上昇 GPTの上昇 総ビリルビンの上昇	1/93(1.1) 2/93(2.2) 1/47(2.1)	1/50(2.0) 2/138(1.4)	1/47(2.1)	1/427(0.2) 5/427(1.2) 1/356(0.3)	1/427(0.2) 5/427(1.2) 1/356(0.3)
尿 液 年 齢 別	尿蛋白 尿潜血 65歳未満 65歳以上	1/73(1.4) 1/66(1.5)	1/45(2.2) 1/89(1.1)	1/45(2.2) 1/89(1.1)	2/321(0.6) 2/255(0.8)	2/321(0.6) 2/255(0.8)

表十一-88 試驗別・年齡別臨床検査値異常変動一覽表 (2)

◎効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠

	頁
(1) 効能・効果及びその設定根拠	305
(2) 用法・用量及びその設定根拠	307
(3) 使用上の注意（案）及びその設定根拠	315

◎「効能・効果」、「用法・用量」、「使用上の注意(案)」及びその設定根拠

(1) 効能・効果及びその設定根拠

過敏性腸症候群における便通異常（下痢、便秘）及び消化器症状

[設定の根拠]

本剤は基礎試験の成績より、下痢と便秘の両方に有効で、かつ効果過剰によると考えられる便秘や下痢を誘発せず、安全性も高いことから、下痢型・便秘型・交替型等の様々な型の便通異常を訴える過敏性腸症候群（IBS）に有用な薬剤であると判断し、便通異常（下痢又は便秘）と消化器症状（腹痛、腹部膨満感、ガス貯留感、腹鳴）を有するIBS患者を対象として臨床試験を実施した。

IBSの治療薬として汎用されているマレイン酸トリメブチンを対照薬として行った第Ⅲ相比較試験では、排便回数、便性状及び残便感の推移を基に評価した便通異常総合改善度の改善率（「改善」以上の割合）は、ポリカルボフィルカルシウム59.1%（52/88）、マレイン酸トリメブチン37.4%（34/91）、腹痛、腹部膨満感、腹鳴及びガス貯留感の症状の推移を基に評価した腹部症状総合改善度の改善率は、ポリカルボフィルカルシウム52.3%（46/88）、マレイン酸トリメブチン36.3%（33/91）であり、いずれの症状に対してもポリカルボフィルカルシウムがマレイン酸トリメブチンより有意に優れていた。また、便通異常と腹部症状の改善度を総合的に勘案して評価した最終全般改善度における改善率は、ポリカルボフィルカルシウム63.6%（56/88）、マレイン酸トリメブチン35.2%（32/91）であり、ポリカルボフィルカルシウムが有意に優れていた。

表1 便通異常総合改善度（第Ⅲ相比較試験）

投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%) 改善以上	U検定	χ^2 検定 改善以上
H群	15	37	19	15	2	88	59.1	*	*
T群	10	24	28	25	4	91	37.4	p=0.007	p=0.006

H：ポリカルボフィルカルシウム、T：マレイン酸トリメブチン * : p<0.05

表2 腹部症状総合改善度（第Ⅲ相比較試験）

投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%) 改善以上	U検定	χ^2 検定 改善以上
H群	12	34	24	16	2	88	52.3	*	*
T群	13	20	25	30	3	91	36.3	p=0.035	p=0.045

H：ポリカルボフィルカルシウム、T：マレイン酸トリメブチン * : p<0.05

表3 最終全般改善度（第Ⅲ相比較試験）

投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%) 改善以上	U検定	χ^2 検定 改善以上
H群	17	39	14	17	1	88	63.6	*	*
T群	12	20	31	25	3	91	35.2	p=0.003	p<0.001

H：ポリカルボフィルカルシウム、T：マレイン酸トリメブチン * : p<0.05

一方、概括安全度における安全率（「安全である」の割合）は、ポリカルボフィルカルシウム 87.9% (87/99), マレイン酸トリメブチン 90.2% (92/102) であり、両群間に有意差はなかった。また、最終全般改善度と概括安全度を総合的に勘案して評価した有用度における有用率（「有用」以上の割合）は、ポリカルボフィルカルシウム 55.6% (50/90), マレイン酸トリメブチン 33.3% (31/93) であり、ポリカルボフィルカルシウムはマレイン酸トリメブチンより有意に優れていた。

表4 概括安全度（第Ⅲ相比較試験）

投与群	安全 である	ほ ぼ 安 全 で ある	安全性 に問題 が あ る	安 全 で ない	計	安全率(%) 安全である	χ^2 検定 安全である
H 群	87	9	3	0	99	87.9	N.S.
T 群	92	8	2	0	102	90.2	p=0.764

H : ポリカルボフィルカルシウム, T : マレイン酸トリメブチン N.S. : p \geq 0.05

表5 有用度（第Ⅲ相比較試験）

投与群	極めて 有用	有用	やや 有用	どちらとも いえない	有 用 で ない	計	有用率(%) 有用以上	U検定	χ^2 検定 有用以上
H 群	16	34	20	16	4	90	55.6	*	*
T 群	12	19	29	25	8	93	33.3	p=0.007	p=0.004

H : ポリカルボフィルカルシウム, T : マレイン酸トリメブチン * : p<0.05

以上の成績から、IBS の便通異常及び腹部症状に対してポリカルボフィルカルシウムはマレイン酸トリメブチンよりも有意に優れ、安全性にも特に問題のないことが確認された。

全ての臨床試験を総合した時の 1 日用量 (1.5~3.0g/日) における便通異常総合改善度及び腹部症状総合改善度はそれぞれ 61.2% (337/551) 及び 57.1% (316/553), 最終全般改善度の改善率は 63.5% (351/553) であった。

以上の成績から、本剤の効能・効果を上記のとおり設定した。

(2)用法・用量及びその設定根拠

通常、成人にはポリカルボフィルカルシウムとして1日量1.5～3.0gを3回に分けて、食後に水とともに経口投与する。

[用法・用量に関する使用上の注意]

- 1)下痢状態では1日1.5gでも効果が得られているので、下痢状態の場合には1日1.5gから投与を開始することが望ましい。
- 2)本剤は、服用後に途中でつかえた場合に、膨張して喉や食道を閉塞する可能性があるので、十分量(コップ1杯程度)の水とともに服用させること。

[設定の根拠]

1) 用法

I B S は便通異常と腹部症状を持続性または再発性に訴える疾患であり、本剤は十二指腸以降の消化管内で作用を示すことから、本剤が常に消化管内に存在することにより、十分な効果が期待できる。したがって、1日用量を分割し、かつ継続的に使用して、消化管内容物と本剤がある程度以上混ざり合って存在している状態で十分な有効性を発揮すると考えた。なお、本剤と同様に、腸内で水分を吸収、膨潤して効果を発揮するカルメロースナトリウムについては、その作用は通常12時間～24時間以内に発現し、最大効果は2～3日連続投与した後に現れると記載されており¹⁾、用法・用量は1日1.5～6.0gを3回に分割することとなっている。

I B S の便通異常及び消化器症状の治療薬として主に使用されている薬剤の用法・用量を表6に示す。これらの薬剤のうち、本剤と同様に、消化管内で作用するカルメロースナトリウム及び整腸剤の用法は分割投与(3分服)となっていた。また、では「1回2錠(1.25g)を1日4回、最高12錠(7.5g)まで」、では「1回2錠(1.25g)を患者によって1日1回～4回」と記載されていた(表7)。

以上のことから、本剤も1日用量を何回かに分割し、継続して使用することが好ましいと考えた。

本剤は酸によってカルシウムが脱離して十分な薬効を発揮することから、酸分泌が最も盛んな食後に投与することが最も有効であると考えられた。また、前述したように、消化管内を順次下降していく消化管内容物と本剤がある程度以上混ざり合って存在している状態で最も効果を発揮すると考え、食事の度に本剤を服用する毎食後投与が最も適していると考えた。

以上の理由から、本剤は毎食後に服用することとし、通常は1日3回食事を摂取することから、服用のコンプライアンスも考慮して服用回数は3回が適当と考えた。

また、外国で本剤を喉につまらせて死亡した症例の報告があることから、服用時の注意として、用法・用量に『水とともに経口投与する』と記載し、さらに、「用法・用量に関する使用上の注意」にも『本剤は、服用後に途中でつかえた場合に、膨張して喉や食道を閉塞する可能性があるので、十分量(コップ1杯程度)の水とともに服用させること』と記載した。

1) 大阪府病院薬剤師会編：医薬品要覧 第4版、薬業時報社(1988)，pp842-843

表6 IBSの便通異常及び消化器症状の治療に使用されている主な薬剤の用法・用量

薬剤名	効能・効果 (IBSに関係のあるもの)	用法・用量
緩下剤 カルメローストローム	便秘症	1日 1.5~6g 3分服
酸化マグネシウム	便秘症	1日 2g 3分服
整腸剤 カトミン	腸内菌叢の異常による諸症状の改善	1日 3~9g 3分服
消化管運動調整剤 マレイン酸トリメチジン	過敏性腸症候群	1日 300~600mg 3分服
抗コリン剤 臭化マペソジラート	過敏大腸症(イリタブルコロン)	1日 45mg 3分服
臭化マジウム	過敏性腸症候群における痙攣並びに運動機能亢進	1日 15~30mg 3分服
止痢剤 塩酸ロバミド	下痢症	1日 1~2mg 1~2分服

表7 及び の効能・効果、用法・用量、使用上の注意等^{a, b)}

販売名 [会社名]		
組成・剤形	1錠中にポリカボフィルカルシウム 625mg(ポリカボフィル 500mgに相当)を含有する錠剤。	1錠中にポリカボフィルカルシウムをポリカボフィルとして 500mg相当を含有する咀嚼錠。
適応	便秘改善。 正常な排便機能の回復、調節維持、促進。 排便疾患に関する便秘(過敏性腸症候群、憩室症、痔核、回復期、老衰及び医師の治療下にある妊娠期、産褥期、手術後にときに見られる便秘等)の改善。	過敏性腸症候群や憩室症に伴う便秘あるいは下痢の治療に用いる。 急性非特異性下痢の治療にも適する。 水分量や容積を調節することによって正常便の硬さに回復する。
用法・用量	本剤の用量は食事、運動、緩下剤の使用の有無及び便秘の重症度に応じて変更する。 本剤は1~3日の持続的な使用で十分な薬効を発揮する。 使用に際して少なくとも8オンス(カップ1杯)の水又は他の飲み物とともに服用する。 水なしでの服用は窒息の怖れ有り(警告の欄参照)。 緩下剤を現在服用中でない成人:1回2錠、1日1回、症状に応じて1回2錠を4回まで增量可能。 他の緩下剤から本剤に変更する場合:1回2錠を1日4回、徐々に1回ずつ減量し調整。 6~12歳の小児:1回1錠を1日1~3回服用。 6歳未満:医師と相談。	本剤は飲み込む前に噛み碎くこと。 成人:1回2錠、1日4回又は必要に応じて24時間以内に12錠を超えないこと。 6~12歳の小児:1回1錠、1日3回又は必要に応じて24時間以内に6錠を超えないこと。 3~6歳の小児:1回1錠、1日2回又は必要に応じて24時間以内に3錠を超えないこと。 重症の下痢の場合は30分毎に1回繰り返し服用。 ただし、1日の最大用量を超えないこと。 用量は個々の症状に応じて調整すること。 緩下剤として使用する場合はカップ1杯の水(8オンス)か他の飲み物と共に服用すること。

a) Physicians' Desk Reference for Nonprescription Drugs

b) 添付文書(1998)

2) 用量

本剤の用量については、米国では「1回1.25g(2錠)、1日1~4回又は必要に応じて24時間以内に7.5gまで」とされている(表7)。本邦では使用経験がないことから、米国での承認用量を参考に、本邦での臨床標準用量を3.0g/日と推定し、過敏性腸症候群(IBS)の患者を対象として1.5g/日、3.0g/日及び6.0g/日・分3の3用量で前期第II相試験を行った。その結果、便通状況と消化器症状の改善度を総合して評価した最終全般改善度の改善率(「改善」以上の割合)は、1.5g群60.6%(20/33)、3.0g群59.3%(16/27)及び6.0g群60.0%(18/30)で3群間に有意差はなく、3群とも同程度の改善率であった(表

8). 一方、副作用の発現率は 1.5g 群 0% (0/37), 3.0g 群 11.8% (4/34), 6.0g 群 17.1% (6/35), 臨床検査値異常変動の発現率は 1.5g 群 0% (0/24), 3.0g 群 0% (0/25), 6.0g 群 3.8% (1/26) であり、概括安全度の安全率は 1.5g 群 100% (37/37), 3.0g 群 91.2% (31/34), 6.0g 群 85.7% (30/35) であった（表 9～11）。また、副作用の重症度をみると、6.0g 群では高度（下痢）が 1 件、中等度（便秘、顔面浮腫）が 2 件、3.0g 群では全て軽度の消化器症状であった（表 12）。有効性（最終全般改善度）と安全性（概括安全度）を総合的に勘案して評価した有用度では 3 群間に有意差ではなく、有用率は 1.5g 群 60.6% (20/33), 3.0g 群 53.3% (16/30), 6.0g 群 53.1% (17/32) であった（表 13）。

以上の有効性、副作用及び臨床検査値異常変動の発現頻度及び程度に関する成績と外国での用量(1.25～5.0g/日)を勘案し、本邦における臨床用量として 6.0g/日までは必要ではないと判断した。なお、3.0g/日については 1.5g/日よりも副作用の頻度は高いものの、有意差は認められず、また、いずれも軽度の消化器症状のみであり、安全性に特に問題となるものではなく、外国での用量の範囲内であったことから、本邦における臨床用量としての可能性が考えられた。そこで、次のステップで臨床標準用量を決定するために、3.0g/日と 1.5g/日に低用量群 (0.3g/日) を加え、二重盲検法による後期第Ⅱ相試験を実施することとした。

表8 最終全般改善度（前期第Ⅱ相試験）

投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%) 改善以上	H 検定
1.5g 群	8	12	8	5	0	33	60.6	N.S. p=0.937
3.0g 群	5	11	7	3	1	27	59.3	
6.0g 群	6	12	7	4	1	30	60.0	

N.S. : $p \geq 0.05$

表9 副作用（前期第Ⅱ相試験）

投与群	1.5g 群	3.0g 群	6.0g 群	χ^2 検定 [多重比較] 1)
安全性解析対象例数	37	34	35	* p=0.039 L:M p=0.103 L:H p=0.028 M:H p=0.770
発現例数	0	4	6	
発現率 (%)	0	11.8	17.1	
発現件数	0	5	6	
種類				
嘔気	0	1	0	
嘔吐	0	1	0	
下痢	0	0	1	
便秘	0	2	1	
腹鳴	0	1	1	
口渴	0	0	1	
湿疹	0	0	1	
顔面浮腫	0	0	1	
副作用による 投与中止例	0	3	3	

1) 多重性比較の場合の有意水準 p=0.0167, L : 1.5g 群, M : 3.0g 群, H : 6.0g 群 * : $p < 0.05$

表 10 臨床検査値異常変動（前期第II相試験）

投与群	1.5g群	3.0g群	6.0g群	χ^2 検定
臨床検査解析対象例数	24	25	26	N.S. $p=0.385$
発現例数	0	0	1	
発現率 (%)	0	0	3.8	
発現件数	0	0	1	
種類				
血液学的検査	赤血球数の上昇 白血球数の上昇 マトクリット値の上昇	0 0 0	0 0 0	
血液生化学検査	γ -GTP の上昇 K の上昇	0 0	0 0	
尿検査	尿沈渣赤血球 尿沈渣白血球	0 0	0 0	

N.S. : $p \geq 0.05$

表 11 概括安全度（前期第II相試験）

投与群	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全でない	計	安全率(%) 安全である	H検定	多重比較 (U検定)
1.5g群	37	0	0	0	37	100		L:M $p=0.067$
3.0g群	31	3	0	0	34	91.2	N.S.	L:H $p=0.018$
6.0g群	30	4	1	0	35	85.7	$p=0.068$	M:H $p=0.462$

1) 多重比較における有意水準 $p=0.0167$, N.S. : $p \geq 0.05$, L : 1.5g 群, M : 3.0g 群, H群 : 6.0g 群

表 12 副作用の内容（前期第II相試験）

投与群		症状	程度
3.0g群		便秘	軽度
		便秘	軽度
		腹鳴	軽度
		嘔気・嘔吐	軽度
6.0g群		下痢	高度
		便秘	中等度
		顔面の浮腫	中等度
		湿疹	軽度
		口渴	軽度
		腹鳴	軽度

表 13 有用度（前期第II相試験）

投与群	極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	有用でない	計	有用率(%) 有用以上	H検定
1.5g群	8	12	8	5	0	33	60.6	
3.0g群	5	11	7	2	5	30	53.3	N.S.
6.0g群	5	12	7	6	2	32	53.1	$p=0.476$

N.S. : $p \geq 0.05$

後期第Ⅱ相試験として、本剤の IBSにおける臨床標準用量を検討する目的で、3.0g/日を高用量群、その1/2の1.5g/日を中用量群、基礎試験の成績から推定される臨床最小有効用量を参考に高用量群の1/10の0.3g/日を低用量群として設定し、二重盲検群間比較法により実施した結果、安全性については、いずれの群も高い安全性を示し、3群間(0.3g/日、1.5g/日、3.0g/日)に差はなかった(表14~16)。一方、有効性に関しては、プライマリーエンドポイントである最終全般改善度において3群間に有意差が認められ、各群間の比較において1.5g群と3.0g群はいずれも0.3g群に比べて有意に優れていたことから、本剤の1.5g/日及び3.0g/日はいずれもIBSに対して有効な用量であると考えた(表17)。しかしながら、投与前の便通異常の病態により下痢状態と便秘状態に層別した結果(表18)、最終全般改善度における下痢状態と便秘状態の改善率は、3.0g群では76.1%と72.7%であり、いずれの病態においても同程度の有効性であったが、1.5g群ではそれぞれ67.4%と47.1%であり、便秘状態で1.5g群は3.0g群より25.6%も低く、有効性としてやや不十分と考えられた。

最終全般改善度と概括安全度を総合的に勘案して評価した有用度では3群間に有意差が認められ、多重性を考慮した各群間の比較では3.0g群が0.3g群に比べて有意に優れていた。また、有用率は0.3g群37.3%(28/75)、1.5g群57.1%(36/63)、3.0g群70.0%(49/70)であった(表19)。

以上の結果から、下痢と便秘のいずれの病態においても同程度の有効性を示し、安全性においても特に問題となるものが認められなかった3.0gをIBSに対する本剤の臨床標準用量と判断し、次のステップとして本剤の臨床的有用性を検証する目的で3.0g/日を用いて対照薬(マレイン酸トリメブチン)との比較試験を実施することとした。

表14 概括安全度(後期第Ⅱ相試験)

投与群	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全でない	計	安全率(%) 安全である	H検定	Cochran-Armitage検定 安全である
0.3g群	78	5	1	0	84	92.9	N.S. $p=0.585$	N.S. $p=0.793$
1.5g群	67	7	1	0	75	89.3		
3.0g群	75	3	2	0	80	93.8		

N.S. : $p \geq 0.05$

表 15 副作用 (後期第II相試験)

投与群	0.3g群	1.5g群	3.0g群	χ^2 検定
安全性解析対象例数	84	75	80	N.S. p=0.354
発現例数	5	7	3	
発現率 (%)	6.0	9.3	3.8	
発現件数	6	10	3	
種類				
嘔気	1	1	0	
嘔吐	0	0	1	
下痢	0	0	1	
便秘	1	0	0	
食欲不振	0	1	0	
腹痛 (上・下腹部)	1	1	0	
上腹部膨満感	0	0	0	
口渴	0	2	0	
瘙痒感・かゆみ	1	1	0	
発疹・皮疹	0	2	1	
発赤	1	0	0	
腫脹	1	0	0	
口内炎	0	1	0	
口腔内不快感	0	1	0	
全身筋肉痛	0	0	0	
めまい	0	0	0	
副作用による 投与中止例	4	5	2	

N.S. : $p \geq 0.05$

表 16 臨床検査値異常変動 (後期第II相試験)

投与群	0.3g群	1.5g群	3.0g群	χ^2 検定
臨床検査解析対象例数	33	31	33	N.S. p=0.788
発現例数	1	1	2	
発現率 (%)	3.0	3.2	6.1	
発現件数	1	2	2	
血液学的検査	赤血球数の減少 白血球数の上昇 白血球数の減少 ヘモグロビン量の減少	0 0 0 0	0 0 0 0	
血液生化学検査	GOTの上昇 GPTの上昇 γ -GTPの上昇 ALPの上昇 BUNの上昇 総コレステロールの上昇	0 1 0 0 0 0	1 1 0 0 0 0	
尿検査	尿潜血 尿蛋白	0 0	0 0	N.S. : $p \geq 0.05$

表 17 最終全般改善度（後期第Ⅱ相試験）

投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%)改善以上	H検定 [多重比較] ¹⁾	Cochran-Armitage 検定 改善以上
0.3g 群	11	17	25	17	2	72	38.9	*	
1.5g 群	11	26	17	5	1	60	61.7	(L:M p=0.012 #) (L:H p<0.001 #) (M:H p=0.255 NS)	p<0.001
3.0g 群	14	37	10	6	1	68	75.0		

1) 多重比較における有意水準 p=0.0167, #: 多重比較において有意差あり NS: 多重比較において有意差なし

L : 0.3g 群, M : 1.5g 群, H : 3.0g 群, * : p<0.05

表 18 病態別最終全般改善度（後期第Ⅱ相試験）

病態	投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	計	改善率(%)改善以上	H検定 [多重比較] ¹⁾	Cochran-Armitage 検定 改善以上
下痢状態	0.3g 群	8	12	14	11	1	46	43.5	* p=0.020 (L:M p=0.026 NS) (L:H p=0.013 #) (M:H p=0.559 NS)	* p=0.002
	1.5g 群	8	21	12	2	0	43	67.4		
	3.0g 群	10	25	6	4	1	46	76.1		
便秘状態	0.3g 群	3	5	11	6	1	26	30.8	* p=0.049 (L:M p=0.438 NS) (L:H p=0.012 #) (M:H p=0.188 NS)	* p=0.004
	1.5g 群	3	5	5	3	1	17	47.1		
	3.0g 群	4	12	4	2	0	22	72.7		

1) 多重比較における有意水準 p=0.0167 #: 多重比較において有意差あり NS: 多重比較において有意差なし

L : 0.3g 群, M : 1.5g 群, H 群 : 3.0g 群, * : p<0.05

表 19 有用度（後期第Ⅱ相試験）

投与群	極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	有用でない	計	有用率(%)有用以上	H検定 [多重比較] ¹⁾
0.3g 群	11	17	24	17	6	75	37.3	*
1.5g 群	11	25	16	7	4	63	57.1	(L:M p=0.041) (L:H p=0.001)
3.0g 群	14	35	12	8	1	70	70.0	(M:H p=0.193)

1) 多重比較における有意水準 p=0.0167 L : 0.3g 群, M : 1.5g 群, H 群 : 3.0g 群, * : p<0.05

第Ⅲ相比較試験として、本剤 3.0g/日・分 3 とマレイン酸トリメブチニン 600mg/日・分 3 の二重盲検群間比較試験を IBS の患者を対象として実施した結果、最終全般改善度の改善率はポリカルボフィルカルシウム 63.6% (56/88), マレイン酸トリメブチニン 35.2% (32/91) でポリカルボフィルカルシウムが有意に優れていた (表 20)。一方、概括安全度の安全率はポリカルボフィルカルシウム 87.9% (87/99), マレイン酸トリメブチニン 90.2% (92/102) で両群間に有意差はなかった (表 21)。有用度の有用率はポリカルボフィルカルシウム 55.6% (50/90) はマレイン酸トリメブチニン 33.3% (31/93) でポリカルボフィルカルシウムが有意に優れていた (表 22)。

表 20 最終全般改善度(第Ⅲ相比較試験)

投与群	著明改善	改善	やや改善	不变	悪化	合計	改善率(%)改善以上	U検定	χ^2 検定改善以上
H 群	17	39	14	17	1	88	63.6	*	*
T 群	12	20	31	25	3	91	35.2	p=0.003	p<0.001

H:ポリカルボフィルカルシウム, T:マレイン酸トリメブチン, *:p<0.05

表 21 概括安全度(第Ⅲ相比較試験)

投与群	安全である	ほぼ安全である	安全性に問題がある	安全でない	計	安全度(%)安全である	U検定	χ^2 検定安全である
H 群	87	9	3	0	99	87.9	N.S.	N.S.
T 群	92	8	2	0	102	90.2	p=0.592	p=0.764

N.S.: p≥0.05

表 22 有用度(第Ⅲ相比較試験)

投与群	極めて有用	有用	やや有用	どちらともいえない	有用でない	計	有用率(%)有用以上	U検定	χ^2 検定有用以上
H 群	16	34	20	16	4	90	55.6	*	*
T 群	12	19	29	25	8	93	33.3	p=0.007	p=0.004

H:ポリカルボフィルカルシウム, T:マレイン酸トリメブチン *:p<0.05

以上の結果から、本剤の臨床標準用量は 3.0g/日と判断したが、本剤の 1 日用量については、以下に示す①～⑤を総合的に勘案し、一律に 3.0g/日とするのではなく、1.5～3.0g/日の範囲内で医師が患者の症状に応じて使用することとした。また、一般的に、安全性を配慮すると低用量から使用することが望ましいと考えられることから、下痢状態の場合には 1 日 1.5g でも効果が得られているので、用法・用量に関連する使用上の注意として「1)下痢状態では 1 日 1.5g でも効果が得られているので、下痢状態では 1 日 1.5g から投与を開始することが望ましい。」を記載し、医療従事者への情報提供を行うこととした。

- ① 臨床推奨用量の設定を目的として実施した後期第Ⅱ相試験において、最終全般改善度では 1.5g/日及び 3.0g/日はいずれも 0.3g/日に比べて有意に優れており、IBSに対して有効な用量であると考えられること。
- ② 後期第Ⅱ相試験において、1.5g/日は便秘状態では 3.0g/日に比べて低い改善率であったが、下痢状態ではほぼ同程度の改善率であったこと。
- ③ 第Ⅲ相比較試験で本剤 3.0g/日とマレイン酸トリメブチン 600mg/日を比較した結果、本剤が有効性で有意に優れ、安全性に差はなく、マレイン酸トリメブチンの IBSに対する 1 日用量が 300～600mg/日となっていること。
- ④ 全試験を総合した場合、副作用及び臨床検査値異常変動の発現率及び内容において 1.5g/日と 3.0g/日には差はなく、いずれも臨床上問題となるものがなかったこと。
- ⑤ 外国での通常 1 日用量は 1.25～5.0g/日となっていること。

以上のことから本剤の用法・用量を上記のとおり設定した。

(3) 使用上の注意(案)及びその設定根拠

禁忌(次の患者には投与しないこと)

1. 急性腹部疾患(虫垂炎、腸出血、潰瘍性結腸炎等)の患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
2. 術後イレウス等の胃腸閉塞を引き起こすおそれのある患者〔症状を悪化させるおそれがある。〕
3. 高カルシウム血症の患者〔高カルシウム血症を助長するおそれがある。〕
4. 腎結石のある患者〔腎結石を助長するおそれがある。〕
5. 腎不全(軽度及び透析中を除く)のある患者〔組織への石灰沈着を助長するおそれがある。〕
6. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

[用法・用量に関する使用上の注意]

1. 下痢状態では1日1.5gでも効果が得られているので、下痢状態の場合には1日1.5gから投与を開始することが望ましい。
2. 本剤は、服用後に途中でつかえた場合に、膨張して喉や食道を閉塞する可能性があるので、十分量(コップ1杯程度)の水とともに服用させること。

1. 慎重投与(次の患者には慎重に投与すること)

- (1)活性型ビタミンD製剤を服用中の患者〔高カルシウム血症があらわれやすい。〕
- (2)強心配糖体の投与を受けている患者〔強心配糖体の作用を増強するおそれがある。〕
- (3)高カルシウム血症があらわれやすい患者〔高カルシウム血症を起こすおそれがある。〕
- (4)無酸症・低酸症が推定される患者及び胃全切除術の既往のある患者〔本剤の薬効が十分に発揮されない可能性がある。〕
- (5)透析中の患者及び軽度の腎不全のある患者〔組織への石灰沈着を助長するおそれがある。〕

2. 重要な基本的注意

- (1)本剤による治療は対症療法である。
- (2)症状の改善が認められない場合、長期にわたって漫然と使用しないこと(通常2週間)。
- (3)本剤の長期投与時の安全性は確立されていないので、長期間にわたり投与する場合(通常3カ月以上)には観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

3. 相互作用

併用注意(併用に注意すること)

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
活性型ビタミンD製剤 アルファカルシドール、カルトリオール等	臨床症状：高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	機序：これらの薬剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させる。
カルシウム剤 L-アスパラギン酸カルシウム、乳酸カルシウム等	臨床症状： (1)高カルシウム血症があらわれるおそれがある。 (2)本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序： (1)本剤はカルシウムを含有(ポリカルボフィルカルシウム1.0g中にカルシウムとして約200mg含有)するため、これらの薬剤と併用するとカルシウムの過剰摂取となる。 (2)本剤はカルシウムが脱離して薬効を発揮するが、カルシウムとの共存下では再結合により薬効が減弱する。
強心配糖体 ジゴキシン等	臨床症状：これらの薬剤の作用を増強し、不整脈等を誘発するおそれがある。	機序：カルシウムは強心配糖体の心筋収縮力増強作用を強める。

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 チタサイクリン、ミササイクリン等 ノルフロキサシン 塩酸シプロフロキサシン トシリ酸トスフロキサシン	臨床症状：これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	機序：カルシウムイオンはこれらの薬剤とキレートを形成し、吸収を阻害する。
プロトンポンプ阻害剤 オメペラゾール、ランソバゾール等 H_2 受容体拮抗剤 アモジン、ランチジン等 制酸剤 水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム、乾燥水酸化アルミニウムゲル等	臨床症状：本剤の作用が減弱するおそれがある。	機序：本剤は酸性条件下でカルシウムが脱離して薬効を発揮するが、これらの薬剤の胃内 pH 上昇作用によりカルシウムの脱離が抑制される。

4. 副作用

承認時における安全性評価対象例 751 例中、副作用は 54 例 (7.2%)、70 件に認められ、その主なものは、嘔気・嘔吐 13 件 (1.7%)、発疹 10 件 (1.3%)、口渴 9 件 (1.2%)、浮腫 6 件 (0.8%)、瘙痒感 5 件 (0.7%) 等であった。また、臨床検査値の異常変動は GPT 上昇 1.2% (5/427)、尿潜血陽性 0.8% (2/255)、尿蛋白陽性 0.6% (2/321)、白血球減少 0.5% (2/423) 等であった。

種類/頻度	0.1～2%未満
過敏症 [※]	発疹、瘙痒感等
血液	白血球減少等
消化器	嘔気・嘔吐、口渴、腹部膨満感、下痢、便秘、腹痛、腹鳴等
肝臓	GOT 上昇、GPT 上昇等
その他	浮腫、頭痛、尿潜血陽性、尿蛋白陽性

※症状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。

5. 高齢者への投与

一般に高齢者では腎機能が低下していることが多い、高カルシウム血症があらわれやすいので、減量するなど用量に留意すること。

6. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

妊娠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。〕

7. 小児等への投与

小児等に対する安全性は確立していない(使用経験がない)。

8. 適用上の注意

薬剤交付時：P.T.P. 包装の薬剤は P.T.P. シートから取り出して服用するよう指導すること (P.T.P. シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することが報告されている)。

[設定の根拠]

禁忌 1., 2.

本剤による治療は対症療法であることから、このような疾患では症状を悪化させるおそれがあるため、他の緩下剤や止痢剤の使用上の注意を参考にして設定した。

禁忌 3., 4.

本剤はカルシウムを含有（ポリカルボフィルカルシウム 1.0g 中にカルシウムとして約 200mg 含有）することから、カルシウム剤の使用上の注意を参考にして設定した。

禁忌 5.

腎不全の患者では腎機能が低下しているため、重症度によってはカルシウムの排泄が十分に行われず、体内にカルシウムが蓄積し、組織への石灰沈着を助長するおそれがあるため記載した。カルシウム補給を目的として使用されている乳酸カルシウム及びグルコン酸カルシウムの使用上の注意には、それぞれ「腎不全を悪化させることがある」と記載されている。一方、透析患者で汎用されている沈降炭酸カルシウムは、対象が腎不全患者であるため、腎不全患者は「禁忌」とされておらず、「慎重投与」に「高カルシウム血症（カルシウム濃度として 11mg/dL 以上）の患者」と記載されている。

本剤は沈降炭酸カルシウムとは異なり、高リン血症の治療薬ではなく IBS の治療薬であることから、透析患者でない場合、本剤服用時に頻繁なカルシウムの血中濃度のチェックが行われるとは考え難く、また、高リン血症の治療を目的としたカルシウム剤と併用されることも十分に考えられるため、高カルシウム血症が起きる可能性は否定できないと考えた。

以上のことから、軽度及び透析中の腎不全患者は「慎重投与」とし、それ以外についてはカルシウム剤の使用上の注意を参考にして「禁忌」とした。

禁忌 6.

本剤の臨床試験において、発疹が 1.3% (10/754) 認められていること、ショック、アナフィラキシー様症状等の重篤な副作用は発現していないが、本剤の成分に対して過敏性の既往歴のある患者に使用すると重篤な経過をたどる可能性があることから設定した。

[用法・用量に関する使用上の注意]

1. 本剤の臨床標準用量は 1 日 3.0g と判断したが、一般的に、安全性を配慮すると低用量から使用することが望ましいと考えられることから、下痢状態の場合には 1 日 1.5g でも効果が得られているので記載した。

2. 外国で本剤を喉につまらせて死亡した症例の報告があり、外国の添付文書を参考に記載した。

1. (1), (2), (3)

本剤はカルシウムを含有（ポリカルボフィルカルシウム 1.0g 中にカルシウムとして約 200mg 含有）することから、カルシウム剤の使用上の注意を参考にして設定した。

1. (4)

本剤は酸性条件下でカルシウムが脱離して薬効を発揮することから、胃酸分泌が十分でないと考えられるこれらの患者では、十分な薬効が発揮されない可能性があるため設定した。

1. (5)

禁忌 5. を参照。

2. (1)

本剤による治療が他の緩下剤や止痢剤と同様に対症療法であることから、緩下剤や止痢剤の使用上の注意を参考にして設定した。

2. (2)

I B S は便通異常（下痢、便秘）と腹部症状（腹痛、腹部膨満感等）を持続性または再発性に訴える疾患であり、既存の薬物療法によって根治するものではない。また、I B S の症状の発症には精神的・肉体的ストレスからくる様々な不安や緊張、低纖維食摂取などの生活要因が深く関与していることから、I B S の基本的治療は精神的要因の軽減や食事を含めた生活スタイルの改善であり、薬物治療の目的は日常生活に支障がないように症状を緩和することである。したがって、I B S では症状が改善された場合には薬剤の投与を中止し、症状が再燃した場合に再び使用するといった間歇的な使用が中心であり、長期間にわたって漫然と薬剤を投与して患者が薬物依存の状態に陥らないようになることが重要であると言われている¹⁾。

本剤の使用も症状が改善された場合には投与を中止し、症状が再燃した場合に再び使用するといった間歇的な使用が中心であると考えられる。したがって、症状の改善が認められない場合、長期間にわたって漫然と使用すべきではないため、他剤を参考にして設定した。

2. (3)

3カ月以上の投与での使用経験が少ないため設定した。

3. [活性型ビタミンD製剤]

これらの薬剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させることから、本剤を併用すると、高カルシウム血症があらわれるおそれがあるため、カルシウム剤の使用上の注意を参考にして設定した。

[カルシウム剤]

本剤はポリカルボフィルカルシウム 1.0g 中に約 200mg のカルシウムを含有することから、これらの薬剤と併用するとカルシウムの過剰摂取になり、高カルシウム血症があらわれるおそれがあるため、カルシウム剤の使用上の注意を参考にして設定した。また、本剤はカルシウムが脱離して薬効を発揮するが、カルシウムとの共存下では再結合により、膨潤量が非共存時の約 70~80% に減少することから、薬効が減弱するおそれがあるため設定した。

カルシウム摂取量

供給元	Ca の 1 日摂取量 (mg)
食事等 ¹⁾	500 ~ 550
カルシウム剤 ²⁾	130 ~ 650
小 計	630 ~ 1200
ポリカルボフィルカルシウム	300 ~ 600
合 計	930 ~ 1800

1) 平均摂取量

2) 乳酸カルシウムの 1 日摂取量 (1g~5g/日から Ca として算出)

1) 三好秋馬ほか：消化管運動機能調節剤－基礎と臨床－、医薬ジャーナル社、大阪（1985），pp324-336

カルシウム共存下での膨潤量に及ぼす影響

pH	膨潤量			カルシウム再結合率 (%)
	カルシウム共存時 (g/g)	カルシウム非共存時 (g/g)	変化率*1 (%)	
3.0			98.7	
4.0			96.0	
5.0			91.2	
6.0			80.6	
7.0			72.9	
8.0			71.2	

平均値±標準偏差 (n=3)

*1：変化率 (%) = (カルシウム共存時の膨潤量 / カルシウム非共存時の膨潤量) × 100

〔強心配糖体〕

カルシウムは強心配糖体の心筋収縮力増強作用を強めることから、本剤を併用すると、これらの薬剤の作用を増強し、不整脈等を誘発するおそれがあるため、カルシウム剤及び強心配糖体の使用上の注意を参考にして設定した。

〔テトラサイクリン系抗生物質、ノルフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、トシリ酸トスフロキサシン〕

カルシウムイオンはこれらの薬剤とキレートを形成し、吸収を阻害することから、本剤を併用すると、これらの薬剤の吸収を阻害し、効果を減弱させるおそれがあるため設定した。

〔プロトンポンプ阻害剤、H₂受容体拮抗剤、制酸剤〕

本剤は酸性条件下でカルシウムが脱離して薬効を発揮することから、これらの薬剤と併用すると本剤の作用が減弱するおそれがあるため設定した。

4. 本剤の臨床試験において認められた副作用(表ト-86)及び臨床検査値異常発現頻度(表ト-88)を参考に設定した。なお、腹部膨満感、便秘、下痢、腹痛については、原疾患と同じではあるが、いずれも投与前に訴えのなかった症状が発現した場合又は投与前の症状が悪化した場合であり、担当医師が症状の発現時期や程度、本剤の投与を中止した後の症状推移等を勘案し、本剤との因果関係は否定できないと判定していたことから、本剤の投与によって発現する可能性もあると考えて記載した。
5. 本剤はカルシウムを含有(ポリカルボフィルカルシウム 1.0g 中にカルシウムとして約 200mg 含有)することから、カルシウム剤の使用上の注意を参考にして設定した。
6. 妊婦に対する使用経験がないため設定した。
7. 小児に対する使用経験がないため設定した。
8. P T P 包装の薬剤の注意事項として設定した。

毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名	3,4-ジヒドロキシ-1,5-ヘキサジエンにより架橋したポリアクリル酸(別名 ポリカルボフィル), その塩類及びそれらの製剤
構造式	$ \begin{array}{c} \text{CH}_2-\text{CH}-\text{COO}^- \\ \quad \\ 1/2\text{Ca}^{2+} \quad \text{a} \\ \quad \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CHOH} \\ \quad \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CHOH} \\ \quad \\ \text{CH}_2-\text{CH}-\text{CH} \\ \quad \\ \text{b} \end{array} $
効能・効果	過敏性腸症候群における便通異常(下痢, 便秘)及び消化器症状
用法・用量	通常, 成人にはポリカルボフィルカルシウムとして1日量1.5~3.0gを3回に分けて, 食後に水とともに経口投与する。
劇薬等の指定	
市販名及び有効成分・分量	原体: ポリフル原末 [北陸製薬] 製剤: ポリフル錠 500mg (1錠中ポリカルボフィルカルシウム 500mg 含有) [北陸製薬] ポリフル細粒 (1g 中ポリカルボフィルカルシウム 833mg 含有) [北陸製薬] コロネル錠 500mg (1錠中ポリカルボフィルカルシウム 500mg 含有) [藤沢薬品] コロネル細粒 (1g 中ポリカルボフィルカルシウム 833mg 含有) [藤沢薬品]
毒性	急 性: LD ₅₀ (mg/kg) 経口 ラット♂ >2000 ♀ >2000 イヌ♂ >2000 ♀ >2000 亜急性: 動物種 投与期間 投与経路 投与量 無毒性量 主な所見 (月) (mg/kg/日) (mg/kg/日) ラット 1 経口 500, 1000, 2000 2000 特記すべき所見なし イヌ 1 経口 500, 1000, 2000 2000 特記すべき所見なし 慢 性: 動物種 投与期間 投与経路 投与量 無毒性量 主な所見 (月) (mg/kg/日) (mg/kg/日) ラット 6 経口 500, 1000, 2000 2000 特記すべき所見なし イヌ 6 経口 500, 1000, 2000 2000 特記すべき所見なし
副作用	副作用発現率: 54/751=7.2% 臨床検査異常発現率: 13/437=3.0%
	副作用の種類 件数 臨床検査異常の種類 件数 嘔気・嘔吐 13 GPT上昇 5 発疹・皮疹 10 尿潜血陽性 2 口渴 9 尿蛋白陽性 2 浮腫・腫脹 6 白血球数減少 2 痒痒感・かゆみ 5 等 等
会社	北陸製薬株式会社 原体: 輸入 製剤: 製造 藤沢薬品工業株式会社 製剤: 製造(小分け)