

衛研発 第2377号

平成12年4月21日

厚生省医薬安全局長 殿

国立医薬品食品衛生研究所長

審査報告書

承認申請のあった別記の医薬品にかかる医薬品医療機器審査センターでの審査の結果を以下の通り報告する。

記

販売名 ポリフル原末、ポリフル錠500mg、同細粒、コロネル錠500mg、同細粒

一般名 ポリカルボフィルカルシウム

申請者名 北陸製薬株式会社（ポリフル）、藤沢薬品工業株式会社（コロネル）

申請年月日 平成9年 8 月 7日

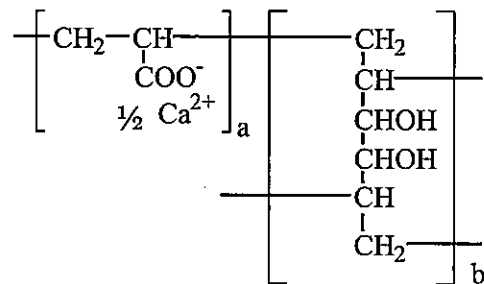
薬効分類名 239 その他の消化器官用薬

申請区分 新医薬品 1 - (1)

化学構造式

分子式 $(C_6H_6CaO_4)_a \cdot (C_6H_{10}O_2)_b$

構造式



化学名

(日本名) 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のカルシウム塩

(英名) calcium salt of polyacrylic acid cross-linked with 3,4-dihydroxy-1,5-hexadiene

特記事項 なし

審査担当部 審査第一部

審査結果

平成12年4月18日作成

販売名	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
一般名	ポリカルボフィルカルシウム
申請者名	北陸製薬株式会社、藤沢薬品工業株式会社
申請年月日	平成9年8月7日（原末：輸入承認申請、製剤：製造承認申請）
審査結果	本剤に関し、医薬品医療機器審査センターの審査及び新医薬品第一調査会の審議の結果、承認して差し支えないと判断する。
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。

平成11年4月6日

審査概要書（その1）

医薬品医療機器審査センター

1. 品目の概要

- [販売名] 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
- [申請年月日] 平成9年8月7日（原末：輸入承認申請、製剤：製造承認申請）
- [申請者] 北陸製薬株式会社、藤沢薬品工業株式会社
- [一般名] ポリカルボフィルカルシウム
- [剤形・含量] 錠剤：1錠中 ポリカルボフィルカルシウム500mgを含有する。
細粒：1g中 ポリカルボフィルカルシウム833mgを含有する。
- [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
（申請時の効能・効果は「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（腹痛、腹部膨満感、ガス貯留感、腹鳴）」
（下線部は審査センター面接審査の過程で削除されたもの）
- [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3.0gを3回に分けて食後に経口投与する。
- [特記事項] なし

2. 提出された資料の概略及び審査センターにおける審査の概要

イ. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

過敏性腸症候群(IBS)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)を訴える疾患である。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、便秘と下痢を繰り返す交替型に分類される。

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じることから、北陸製薬は下痢と便秘の両方に有効なものである保水性の高分子としてポリカルボフィルカルシウムを見出した。本物質の臨床効果については、海外の研究により、下痢と便秘の両方に有効であり、消化管から吸収されず安全性が高いことが報告されていたが、今般、本邦においてもIBSにおける便通異常及び消化器症状に対する治療薬として開発され、申請に至ったものである。

審査センターではIBSの病態について説明させるとともに、その治療における本剤の位置付けを抗コリン剤、カルメロースナトリウム等の既存薬との比較も含めて考察させた。当

初、臨床成績からみた特徴及び有用性として、「腹部膨満感の発現率が低い」ことを主張していたが、本邦で承認されているカルメロースナトリウムに関連するデータがなく比較できないこと、また、マレイン酸トリメブチンとの比較試験で腹部膨満感の発現率に差が認められていないことから主張を取り下げるとの回答が得られ、これを了承した。

ロ. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法等に関する資料

原薬ポリカルボフィルカルシウムは、架橋剤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、白色～微黄白色の吸湿性の粉末である。原薬はpH依存的にカルシウムを脱離し、その脱離率はpH 以下では約 %以上である。遊離酸であるポリカルボフィルは、pH依存的に水を吸収して膨潤化する特性を持ち、pH 以下では膨潤率は 程度で殆ど変化はないものの、中性条件下では重量の 倍以上の水を吸収して膨潤・ゲル化する一方、カルシウム塩である原薬は、弱酸性で最大約 倍の水を吸収するが、中性条件下での膨潤率は 以下である。

製剤は、経口投与剤型として、錠剤及び服用のしやすさを考慮して細粒剤が開発された。

審査センターでは、原薬の製造方法に関して、申請時に提出された申請書の製造方法欄には、重合反応におけるアクリル酸及び架橋剤のモル比が記載されていないこと、及び原薬の吸水能の規格のみでは、原薬の架橋度の担保には不十分と判断したことから、品質の恒常性を図るために、申請書の製造方法欄にアクリル酸及び架橋剤のモル比を追記させた。また、未反応の架橋剤及び についても、原薬の純度試験が設定された。

原薬のカルシウム含量及び純度試験 ()、錠剤の吸水能、重量偏差試験及び崩壊試験、並びに細粒剤の吸水能、重量偏差試験(分包品)及び溶出試験の規格値に関して、実測値に基づいて見直すよう指示し、適切に修正されたので、これらを了承した。

その他、規格値設定根拠、細粒剤の溶出試験を の測定によって行うこと
の妥当性等に関して、資料概要の記載を整備させた。

(生物学的同等性試験を確認するために実施された溶出試験についてへ項参照)

ハ. 安定性に関する資料

原薬に関して、ポリエチレン加工アルミニウム袋包装で25℃、75%RH（室内散乱光下）に36ヵ月保存した長期保存試験の結果、安定であったことから、貯蔵方法は気密容器とされ、有効期間は特に規定されていない。

錠剤及び細粒剤に関して、申請包装形態はポリエチレン瓶包装、PTP（細粒剤ではSP）＋ポリエチレン加工アルミニウム袋包装、及びポリエチレン袋＋ステンレスドラム包装の3種類であるが、各包装形態について50℃、75%RHに1ヵ月保存した予備試験を実施した結果、いずれの製剤においても、ポリエチレン瓶包装でわずかな重量増加傾向がみられたことから、ポリエチレン瓶包装における長期保存試験結果が提出された。長期保存試験では、25℃、75%RH（室内散乱光下）で36ヵ月間保存され、その結果、錠剤では %程度、細粒剤では %程度の重量増加が認められたものの、吸水能、崩壊時間（錠剤）、溶出率（細粒剤）、カルシウム含量等、その他の規格項目については変化は認められず安定であるとされ、両製剤とも有効期間は特に規定されていない。

審査センターでは、安定性の資料に関して、特段の問題点はないと判断している。

ニ. 急性毒性、亜急性毒性、慢性毒性、生殖発生毒性その他の毒性に関する資料

単回経口投与毒性試験はラット及びイヌを用いて実施されており、概略の致死量は雌雄共に2000mg/kg以上であると推察されている。

反復経口投与毒性試験はラット及びイヌを用いて1及び6ヵ月間で実施されており、最高用量の2000mg/kg/日を投与しても明らかな毒性徴候は認められず、無毒性量は2000mg/kgと判断されている。

生殖・発生毒性試験は経口投与によりラット及びウサギを用いて実施されている。その結果、ラットにおいて、親動物の生殖機能、胎児及び出生児への影響は認められず、無毒性量はいずれの試験においても2000mg/kgと判断されている。ウサギでは、2,000mg/kgで親動物の死亡及び早産が少数例に認められているが、胎児及び出生児への影響は認められていない。

モルモット及びマウスを用いた抗原性試験において抗原性は認められていない。

変異原性試験は細菌を用いた復帰突然変異試験、ほ乳類培養細胞を用いた染色体異常試験及びマウスを用いた小核試験が実施されており、いずれも陰性の結果が得られている。

本薬に含まれる不純物の毒性については、平成7年9月25日付薬審第877号厚生省審査課長通知に基づく、安全性の考察がなされている。

依存性試験及びがん原性試験は実施されていない。

審査センターでは、参考資料のラット13週間投与試験において種々の臓器にカルシウム沈着が認められていることについて説明を求めたところ、腎臓以外の臓器への沈着は本薬投与の可能性があると回答が得られ、これを了承するとともにその結果を資料概要に反映させた。ウサギの器官形成期投与試験で認められている本薬の消化管貯留について説明を求めたところ、この現象は最高用量群における早産及び死亡例のみに認められ、ラット及びイヌの試験では認められていないことから、種特異的であると考えられ、ヒトで起こる可能性は低いとの回答が得られ、これを了承した。さらに、ラットでオリーブ油、ウサギで蒸留水を用いて試験しているため、この違いによる影響について説明を求めたところ、ウサギではオリーブ油のみで体重増加抑制がみられ、それに伴う早産が報告されていることから蒸留水としたとの回答が得られ、新たに懸濁剤の選択理由の項を起こし、資料概要に記載させた。また、アクリル酸エチルは前胃扁平上皮癌をラットで誘発することから、不純物であるアクリル酸の消化器系への毒性について詳細に文献情報を含めて考察させた。

以上、審査センターでは面接審査会の経過から、本薬は吸収が低く、また各種の無毒性量も1,000mg~2,000mgと低毒性であり、一部の動物試験で本薬のカルシウムに起因した臓器への沈着が認められているが、その他の動物試験並びにヒトでの臨床試験において認められていないことから問題ないと考えている。今回の申請資料に特段の問題はないものと判断した。

ホ. 薬理作用に関する資料

本薬の薬理作用は、本薬が胃内酸性状態でカルシウムを遊離し、ポリカルボフィルに変換されると、小腸及び大腸内で高い吸水性とそれに伴う膨潤性を示すことに由来するとされている。ラットあるいはマウスを用いた動物実験の結果から、便秘状態では消化管内の水分を吸収保持して便中水分の減少を改善し、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た。また、下痢状態では過剰の水分を吸収して便中水分の増加を抑制し、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た。

便秘改善あるいは下痢抑制効果はイヌ、ラット及びマウスを用いて検討されている。即ち、本薬1,000mg/kgの経口投与で正常イヌに対して排便増加作用を示すとともに、イヌのセンノシド誘発下痢を抑制した。ポリカルボフィルは、250-500mg/kgの経口投与で正常ラットの排便の増加及び便秘モデルラットに対し、改善効果を示す。また、250-1,000mg/kgの経口投与でラットの拘束ストレス誘発排便の抑制効果及び薬物誘発下痢モデルラットあるいはマウスに対する抑制効果を示した。

本薬は、実験動物を用いた検討では、類薬即ち、過敏性腸症候群治療薬マレイン酸トリメブチン、膨潤性下剤カルメロースナトリウム、刺激性下剤センノシドならびに止痢薬塩

酸ロペラミドと比較して、便秘及び下痢を誘発しにくいと考えられた。

審査センターでは、薬理試験における有効用量と臨床用量が乖離しているため、薬理試験における用量設定の妥当性について回答を求めた。その結果、臨床用量におけるヒトでの本薬の推定糞便中濃度と実験動物中の糞便中濃度は近似しているとの回答を得たので、了承すると共に、本回答を資料概要中に反映させた。また、薬理試験において本薬の代わりに遊離酸（ポリカルボフィル）を使用した理由について回答を求めた。その結果、実験動物では胃酸不足のためカルシウムの脱離が不十分であるため遊離酸を用いたとの回答を得て、これを了承した。

へ. 吸収、分布、代謝、排泄に関する資料

本剤の有効成分ポリカルボフィルカルシウムは高分子化合物であるポリアクリル酸誘導体のカルシウム誘導体であるため、消化管から吸収されず、投与した本剤は、未変化体として消化管を移行し、糞中に排泄されることが¹⁴C標識ポリカルボフィルカルシウムを用いた動物実験から確認された。なお、¹⁴C標識体とラット腸内容物を反応させた実験からポリカルボフィルカルシウムは腸内細菌による代謝を受けないと考えられた。また、消化管潰瘍ラットに¹⁴C標識体を投与しても、血液中に放射能が検出されなかったことから、潰瘍を有する消化管からも吸収される可能性は極めて小さいものと考察されている。

本剤は、本剤と併用される可能性が高く、化学的に相互作用が予想される薬物5種（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）に関して、それらの吸収を妨げないことがイヌを用いた動物実験から確認された。また糖、ビタミン及び脂質に関しても吸収を妨げないことが確認された。

本剤の錠剤及び顆粒剤の生物学的同等性が溶出試験及び薬効薬理によって示された。

審査センターでは、生物学的同等性を確認するための溶出試験が、

試験のみであったため、薬効を反映した試験法の実施の検討を求めたところ、申請者は膨潤量を指標とした試験を追加設定し、膨潤量においても同等であるとの回答を得て、これを了承した。

また、腸管の損傷がある場合に本剤が吸収される可能性及び本剤が栄養物の吸収に及ぼす影響に関して考察を求めたところ、いずれも可能性あるいは影響は殆ど考えられないとの回答を得て、これを了承した。

ト. 臨床試験の試験成績に関する資料

第I相試験の単回投与試験は健常成人男子を対象に1回0.5gから3.0gまでの食後投与と、1回2gの食前投与で行われている。本剤は消化管から吸収されないが約20%のカルシウム

を含有することから、血中総カルシウム、Ca²⁺、intactPTH、1,25-(OH)₂ビタミンD、尿中カルシウムが測定されているが、自覚症状ならびに心電図を含む他覚症状で臨床的に問題となる異常変動は認められていない。反復投与試験は健康成人男性を対象に本剤6.0g/日、食後分3投与5例とプラセボ2例に対し7日間投与されている。排便の変動は実薬群、プラセボ群ともに認められたが、実薬群では5例中4例に泥状便が認められている。カルシウム関連では実薬群2例で正常域を上回る変動が認められている。

前期第Ⅱ相試験は大腸内視鏡あるいは注腸検査の所見と患者の症状に基づき、NIHの基準を参考にし過敏性腸症候群と判断された患者122例を対象とし、封筒法を用い一日用量1.5g、3g、6g群の3群比較で実施された。投与期間は2週間で、有効性の判定は便通状況、消化器症状を総合的に勘案した最終全般改善度で評価された。服薬不完全、来院せずなどの理由で16例が解析から除外され、90例が有効性解析対象となっている。その結果、便通状況総合改善度の改善率（「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群間で有意差は認めていない。また消化器症状総合改善度の改善率も1.5g群57.6%（19/33）、3.0g群48.1%（13/27）、6.0g群53.3%（16/30）と有意差を認めず、最終全般改善度の改善率も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H検定ではp=0.068であったが、6.0g群は副作用発現率が高いと考えられた。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。

後期第Ⅱ相試験はNIHの基準を参考に診断された過敏性腸症候群と診断された患者270例を対象とし、一日用量0.3g/日、1.5g/日、3.0g/日を用いた二重盲検群間比較試験で行われた。投与期間は2週間で、評価指標は前期第Ⅱ相試験と同様であった。前期第Ⅱ相試験同様解析除外例が多く、200例が有効性の解析対象となっている。その結果、便通異常総合改善度の改善率（改善以上）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3群間に有意差が認められ、3.0g群と1.5g群は0.3g群に比べて有意に優れていた。最終全般改善度の改善率も0.3g群38.9%（28/72）、1.5g群61.7%（37/60）、3.0g群75.0%（51/68）であり、3群間に有意差が認められ、3.0g群と1.5g群は0.3g群に比べて有意に優れていた。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傾向性検定で用量反応性が確認された。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）であった。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群間に有意差はなかった。有用度評価の有用率（有用以上）は0.3g群37.3%（28/75）、1.5g群57.1%（36/63）、3.0g群70.0%（49/70）で、1.5g群、3.0g群が0.3g群に比べて有意に優れていた。

第Ⅲ相比較試験は、マレイン酸トリメブチンを対照とした二重盲検群間比較法で238例の過敏性症候群患者を対象に実施されている。ポリカルボフィルカルシウム（H群）の投与量は3.0g/日・分3、マレイン酸トリメブチン（T群）は過敏性症候群に対する承認用法・用量の最高用量である600mg/日・分3で、投与期間は2週間であった。第Ⅲ相試験については有効性の評価基準が作成されている。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の改善率はH群59.1% (52/88)、T群37.4% (34/91)でH群が有意に高かった。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の改善率はH群52.3% (46/88)、T群36.3% (33/91)でH群が有意に高かった。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された最終全般改善度の改善率はH群63.6% (56/88)、T群35.2% (32/91)でありH群が有意に高かった。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) ($p=0.023$, U検定)、便秘状態ではH群54.8% (17/31)、T群27.8% (10/36) ($p=0.077$, U検定)であった。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。有用率はH群55.6% (50/90)、T群33.3% (31/93)でH群が有意に高かった。

一般臨床試験として過敏性腸症候群患者246例を対象に可変用量、投与期間2週間から3ヶ月のオープン試験が行われたが、91.6% (185/202)の患者の最終投与量は3.0g/日であった。臨床上特に問題となる安全性の問題はみられていない。細粒剤については過敏性腸症候群97例を対象にした一般臨床試験（投与期間2週間）のみが行われているが、ポリカルボフィルカルシウムとして3.0g/日の改善率（改善以上）は61.0% (50/82)、安全率は94.3% (82/87)であった。なお、4週間以上の本剤投与経験は一般臨床試験におけるわずか95例のみであった。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)であったが、高齢者・非高齢者における有効性・安全性の層別解析（改善率：高齢者63.2% (72/114)、非高齢者60.0% (329/548)、安全率：高齢者91.2% (125/137)、非高齢者92.0% (565/614)）でも大きな相違は認められていない。

審査センターでは後期第Ⅱ相試験結果から0.3g/日群に比べて1.5g/日群、3.0g/日群の有効性が高く、また第Ⅲ相試験で対照薬のマレイン酸トリメブチンよりも有効性が高く安全性も変わらないことから本剤は過敏性腸症候群に対して有用な薬剤と考えた。申請者は1日量3.0gとして申請しているが、1.5g/日の投与量でも3.0g/日に比べて有効性ではやや劣る傾向が認められるものの、0.3g/日に比べて有効性が認められ、症例によっては1.5g/日でも用量的に十分ではないかとも思われた。この1日投与量の妥当性について調査会において検討が必要と考える。

過敏性腸症候群は慢性の疾患とも考えられるが、本臨床試験では長期投与の症例数が少ない。それに対し、申請者は「本剤は1967年から米国で一般市販薬としての使用経験があ

る。本剤の投与期間を2週以上3ヵ月までとして実施した一般臨床試験では3ヵ月間（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、長期に使用されるものではない」との見解を述べている。この見解が妥当なものであるか調査会において検討が必要と考える。

効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）とその設定根拠

審査センターでは、効能・効果について、消化器症状として具体的な症状（腹痛、腹部膨満感、腹鳴、ガス貯留感）を記載する是非について質したところ、腹部症状総合改善度では優れていたが、各症状別改善度において対照薬と有意差がないことから、本剤の効能・効果から症状名を削除するとの回答が得られ、了承した。

本剤に過敏症が認められた患者並びに術後イレウスなどの腸閉塞を引き起こすおそれのある患者等への投与に関する記載を使用上の注意に反映させることを指示した結果、禁忌の項に追記させ、さらに「胃腸閉塞症の徴候のある患者」に具体的な事例として「術後イレウス」を追記させた。

胃酸分泌が低下している患者に投薬した場合の本剤の有効性に及ぼす影響について質したところ、無酸症の患者の場合または薬剤により胃酸分泌が強く抑制された場合にも、本剤の薬効が十分発揮されないことがあると考えられることから、慎重投与の項及び相互作用の項に記載させた。

以上、効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠について、これまでの指摘を踏まえて整備させた。

3. 医薬品機構による資料適合性調査結果及び審査センターの判断

1) 適合性書面調査結果に対する審査センターの判断

医薬品機構により薬事法第14条第4項後段に規定する書面による調査を実施した結果、一部に不適合（一部試験成績で試験計画からの逸脱、承認審査資料中の表現が根拠資料を正確に反映していない等）があったが、審査センターとしてはその報告に関して承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2) GCP実地調査結果に対する審査センターの判断

GCP評価会議の結果、ある1名の治験担当医師が実施した症例については、治験の質及びデータの信頼性を著しく損なうものであると判断され、この医師が実施した全症例(15例)についてGCP不適合とされ、申請資料から削除されることとなった。また、他の症例については一部試験計画からの逸脱があったがGCP不適合とはされず、審査センターとしては承認審査資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断する。

4. 審査センターとしての総合評価

提出された資料から、本剤は後期第Ⅱ相試験において過敏性腸症候群にする有効性が認められ、さらにマレイン酸トリメブチンを対照薬とした第Ⅲ相試験においても便通異常総合改善度、腹部症状総合改善度、全般改善度で対照薬に比して有意にすぐれ、安全性も対照薬に比して変わらない。したがって、これら臨床試験結果から、審査センターとしては、本剤は過敏性腸症候群に対して有用な薬剤と考えており、特に下記の点について確認した上で本剤の承認は可能と評価している。

①申請1日投与量(3.0g)の妥当性

②本薬は長期に使用される薬剤ではないとする申請者の見解の妥当性

審査報告 (2)

平成12年1月14日

販売名：ポリフル原末、ポリフル錠500mg、同細粒、コロネル錠500mg、同細粒
一般名：ポリカルボフィルカルシウム
申請者：北陸製薬株式会社（ポリフル）、藤沢薬品工業株式会社（コロネル）
申請日：平成9年8月7日

審査内容

本品目は旧新医薬品第一調査会において審議されている。

調査会審議：平成11年4月12日、平成11年9月13日

第2回調査会審議において以下の3点が指示事項とされた。

- 1) 本薬の臨床標準用量について臨床試験結果から再度検討すること。
- 2) 各評価項目に「悪化」を含む総合改善度の判定法について申請者の見解を述べること。
- 3) 腎不全患者の取扱いを「慎重投与」とすることにつき、再検討すること。

- 1) 本薬の臨床標準用量について臨床試験結果から再度検討すること。

調査会指示事項のうち、本指示事項が最も重要であり、本薬の臨床標準用量については、示された結果を総合的に判断すると1.5g/日が適切とも考えられる。病態別に臨床標準用量を設定することも含め、再度申請者の見解を示すことが指示事項として出された。

これに対し、申請者は臨床標準用量を3.0g/日と判断した理由として、後期第Ⅱ相試験において、1.5g群と3.0g群での最終全般改善度はそれぞれ61.7%と75.0%で有意差は認められなかった。しかし、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て解析した結果、3.0g群での最終全般改善度はそれぞれ76.1%と72.7%であり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、便秘状態では1.5g群は3.0g群より25.6%も低く、有効性がやや不十分と考えられた。この結果から、申請者は下痢、便秘のいずれの病態においても同程度の有効性を示す用量として3.0g群を臨床標準用量と判断したと回答している。臨床的有用性を検証するマレイン酸トリメブチンを対照薬とした第Ⅲ相比較試験では本剤用量を3.0g/日に設定して試験を実施し、対照薬より有効性において有意に優れ、安全性に差がないことが示されたことから、本剤の臨床的有用性が確認されたとしている。

第1回調査会回答において、1日量を一律3.0g/日とするのではなく、医師が患者の症状に応じて使用できるよう1.5～3.0gの幅記載に変更している。

さらに今回、上記に加え、＜用法・用量に関連する使用上の注意＞に「下痢状態では1日1.5gから有効性が認められているので、下痢状態の場合には1日1.5gから使用することが

望ましい」と具体的な記載を追加している。

審査センターは、過敏性腸症候群（IBS）の病態が多様であることなども考慮し、現在までの臨床試験の解析結果から、変更された用法、用量について妥当であると判断した。

2) 各評価項目に「悪化」を含む総合改善度の判定法について申請者の見解を述べること。

第Ⅲ相比較試験における評価項目は、便通異常総合改善度（排便回数、便性状、残便感を総合的に評価したもの）と腹部症状総合改善度（腹痛、腹部膨満感、腹鳴、ガス貯留感を総合的に評価したもの）であり、各総合改善度は個々の項目別改善度とは必ずしも関連せず、悪化した項目、程度、他の症状の推移なども参考にしてどの程度総合改善度に反映するかにより判定されるとの回答であった。第Ⅲ相試験では各項目別改善度のいずれかが「悪化」とされた症例は35例〔ポリカルボフィルカルシウム群（H群）：13例、マレイン酸トリメブチン群（T群）：22例〕あった。そのうち、便通異常の細項目のいずれかが「悪化」とされた4例、腹部症状の細項目のいずれかが「悪化」とされた10例が「悪化」項目があるにも関わらず総合改善度で「改善」又は「やや改善」と判定されていた。そのうち、便通異常の項目においてはH群の1例、腹部症状の項目においては各群1例ずつが細項目では「悪化」したものを含みながらも、総合改善度で、「改善」と判定されていた。

以上の各症例を詳細に検討した結果、各項目別改善度と総合改善度の不整合を考慮しても、両群の比較可能性は確保されていると思われる。従って、審査センターは各項目別改善度の総合化には問題があるが、本試験から本剤の臨床的有用性を検討することは可能であると判断している。

3) 腎不全患者の取扱いを「慎重投与」とすることにつき、再検討すること。

腎不全患者におけるカルシウム製剤の使用状況を調査した結果、高リン血症予防及び治療目的で炭酸カルシウム製剤が広く使用されておりその率は透析患者では約8割に及ぶことが判明した。また、カルシウム補給目的で使用される乳酸カルシウムやグルコン酸カルシウムなどの使用上の注意の記載も参考として、本薬は、腎不全（軽度及び透析中を除く）のある患者においては「禁忌」とし、透析中及び軽度の腎不全のある患者では「慎重投与」の扱いとするように変更している。

審査センターは、この変更は適切なものであると判断している。

総合判断

審査センターは、下記の用法・用量で本薬を承認することは差し支えないと判断した。

〔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回に分けて食後に経口投与する。

<用法・用量に関連する使用上の注意>

下痢状態では1日1.5gから有効性が認められているので、下痢状態の場合には1日1.5gから使用することが望ましい。

なお、適切なIBS治療薬の臨床評価方法はまだ定まっておらず、有効性の判定基準の妥当性について引き続き検討が必要であると審査センターは考えている。

審査報告（3）

平成12年3月24日

販売名：ポリフル原末、ポリフル錠500mg、同細粒、コロネル錠500mg、同細粒
一般名：ポリカルボフィルカルシウム
申請者：北陸製薬株式会社（ポリフル）、藤沢薬品工業株式会社（コロネル）
申請日：平成9年8月7日

1. 審査内容

審査概要（その1）で指摘した過敏性腸症候群（IBS）に本剤を長期に投与する可能性については、調査会第一回審議において、申請者の回答を妥当なものとして調査会は了承した。

審査センターは審査報告（2）をもとに専門にかかわる委員の意見を求めた。調査会第二回審議における3点の指示事項、2点の審査センターへの指摘事項、1点の指導事項について、専門委員との協議をふまえた審査結果を報告する。

- 1) 標準用量については、1.5g～3.0g/日とし、それに伴い、改訂された〔用法・用量〕及び<用法・用量に関連する使用上の注意>を、専門委員は妥当なものとし、審査センターも専門委員と同様に考えている。
- 2) 総合改善度の判定法については、内容検討の結果をもとに、各項目別改善度の総合化には問題があるが、本試験から本薬の臨床的有用性を判断できるとの審査センターの判断に専門委員は同意した。
- 3) 腎不全患者での本剤の適応を腎不全（軽度及び透析中を除く）のある患者は「禁忌」、軽度及び透析中の腎不全患者では「慎重投与」とした申請者の変更について、専門委員は妥当な変更であるとし、審査センターも専門委員と同様に考えている。
- 4) 指摘事項、指導事項については、審査センターの判断に専門委員も同意した。
- 5) IBSの臨床評価方法に関しては、今後引き続きより客観的な評価基準の検討・確立が必要であるとの審査センターの意見に専門委員は同意した。

以上の結果、医薬品医療機器審査センターは本剤を承認して差し支えないと判断した。

2. 再審査期間等

本剤は、新有効成分含有医薬品であるので、再審査期間は6年が適当であると思われる。また、原薬及び製剤は、共に毒薬及び劇薬には該当しないと判断した。

薬事法及び医薬品副作用被害救済・研究振興基金法の一部を改正する法律の施行について[通知(平成5年8月25日薬発第725号)]の第1の2(1)ウに該当する医薬品(平成12年7月3日承認)

販売名	申請会社	有効成分又は本質、化学構造及び薬効分類名等(注3)	再審査期間(注1)	備考
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	北陸製薬(株) 藤沢薬品工業(株)	3,4-ジヒドロキシ-1,5-ヘキサジンにより架橋したポリアクリル酸のカルシウム塩 calcium salt of polyacrylic acid cross-linked with 3,4-dihydroxy-1,5-hexadiene (一般的名称:ポリカルボフィルカルシウム polycarbophil calcium) 1錠中、ポリカルボフィルカルシウムを500mg含有する錠剤 1g中、ポリカルボフィルカルシウムを833mg含有する細粒剤 効能・効果は 「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」 (その他の消化器官用薬:239)	6年 規制区分 指定医薬品	(注2)

(注1) 薬事法第14条の4第1項の規定に基づき承認の際に指示(又は指定)する期間。

(注2) 薬事法施行令(昭和36年政令第11号)第14条第1項第3号イ(1)ただし書きに規定する承認のための審査につき特に費用を要する医薬品として同法施行規則(昭和36年厚生省令第1号)第64条の1第1号の()内に規定する有効成分。

(注3) 薬効分類については平成2年4月に公表された薬効分類表を適用。