

モビコール配合内用剤 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、
E Aファーマ株式会社に帰属するものであり、当該情報を
適正使用以外の営利目的に利用することはできません。

E Aファーマ株式会社

目 次

1.5	起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....	3
1.5.1	起原又は発見の経緯.....	3
1.5.2	便秘の背景と薬物治療.....	4
1.5.3	開発の経緯	7
1.5.4	特徴及び有用性.....	13
1.5.5	申請する効能・効果、用法・用量.....	14

略号一覧

略号	内容
AJG555	開発コード
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PEG	polyethylene glycol（ポリエチレングリコール）
P-gp	P 糖たん白質

り、NICE（National Institute for Health and Care Excellence）ガイドライン（2010 年）では小児便秘に対して PEG 製剤をファーストラインとして症状に応じて用量を調節しながら使用するとされている⁴⁾。北米小児栄養消化器肝臓学会（The North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition）のガイドライン（2006 年）でも、小児便秘の治療に PEG 製剤を使用することが推奨されている⁵⁾。成人に関しても世界消化器病学会（World Gastroenterology Organization）のガイドライン（2007 年）において、PEG 製剤が標準治療薬として記載されている⁶⁾。本邦では小児慢性機能性便秘症診療ガイドラインに PEG について記載されているが⁷⁾、慢性便秘の適応は認められていないのが現状であり、開発が待望されていた。

以上のことから、AJG555 は国内においても有効性が高くかつ安全な薬剤として、慢性便秘治療の新たな選択肢となることが期待される。

1.5.2 便秘の背景と薬物治療

1.5.2.1 便秘の定義、分類及び疫学

本邦において、これまで明確な定義がなかったが、2017 年 10 月発行の慢性便秘症診療ガイドライン⁸⁾によれば、医学的に便秘とは、「本来体外に排出すべき糞便を十分量かつ快適に排出できない状態」と定義される。また「便秘症」とは、便秘による症状が表れ、検査や治療を必要とする場合であり、その症状として排便回数減少によるもの（腹痛、腹部膨満感など）、硬便によるもの（排便困難、過度の怒責など）と便排出障害によるもの（軟便でも排便困難、過度の怒責、残便感とそのため頻回便など）がある。国際的には 2006 年 5 月に発表された Rome III 診断基準による機能性便秘の定義が用いられてきた^{9) 10)}（表 1.5-2）。なお、2016 年 5 月に Rome IV が発表されたが¹¹⁾、機能性便秘の診断基準は Rome III と同様である。

わが国では、以前より原因による分類が使用される頻度が多いため、機能性便秘、過敏性腸症候群（便秘型）、症候性便秘、薬剤性便秘および器質的便秘に分けられる¹²⁾。国際的には、排便回数減少を特徴とする大腸通過遅延型と排便困難を主症状とする便排出障害といった病態による分類が一般的である。しかしながら、病態による分類を行うためには大腸通過時間検査や排便造影検査等の専門的検査が必要であるため、本邦では専門施設において研究目的で施行されているに過ぎない。また慢性便秘症診療ガイドラインでも、一般診療でも診断可能となるよう、病態による分類の前に、症状のみによって排便回数減少型と排便困難型に分類されている。なお、本邦での本薬の臨床開発を進めるに当たっては、対象とする患者を明確にするため、組み入れ基準の設定において、Rome III の機能性便秘の診断基準を参考とした。また、薬物治療に関して、過敏性腸症候群（便秘型）と機能性便秘で大きな差はないことから¹³⁾、過敏性腸症候群も組み入れ対象に含めた。

本邦における便秘の有訴数は、平成 25 年国民生活基礎調査によると、人口 1,000 人につき女性 48.7 人、男性 26.0 人であり、9 歳以下の小児では人口 1,000 人当たり女児 7.4 人、男児 4.6 人であった。一方で、便秘で受診している総患者数は、平成 26 年患者調査によると、20.9 万人（女性

14.1 万人、男性 6.8 万人）であり、そのうち 14 歳以下の小児は 2.7 万人（女児 1.6 万人、男児 1.0 万人）であった。

小児期に便秘を発症しやすい時期や契機として、乳児における母乳から人工乳への移行、あるいは離乳食の開始、幼児におけるトイレトレーニング、学童における通学の開始や学校での排泄の回避の 3 つが知られている。発症のピークは 2～4 歳のトイレトレーニングの時期とされ、排便時の痛みや不適切なトイレトレーニングなどによる不快な排泄が意識的、無意識的に排便を避けるようになる可能性が考えられる¹⁴⁾。

小児の便秘はいったん治療が成功しても、高率に再発し、成人期への移行例も少なくない。また、慢性便秘では、便秘のため貯留した太く硬い便を排泄すると排便痛や肛門裂傷をきたすため、子どもは排便を抑制するようになり、便の滞留時間がさらに長くなる。このことが水分の再吸収を助長し、さらに硬い便が貯留し、悪循環が繰り返される¹⁵⁾。

便秘が長期にわたり直腸内に巨大な便塊が形成されると、直腸感覚が低下し、便塊を避けるように液体状の腸内容物が常時もれるようになり、下着汚染や便失禁をきたすようになる。また、慢性便秘の合併症として、大腸が肥大して腎臓や尿路を圧迫することから尿路系疾患の頻度は高く、およそ 40%（女児では 66%、男児では 25%）に再発性尿路感染症を着たし、同様に遺尿も認められる。また、水腎症、膀胱尿管逆流、膀胱尿路奇形を約 20%に認め、機能的膀胱異常の原因となる。よって特に小児の便秘は適切な早期治療が求められる¹⁴⁾。

表 1.5-2 機能性便秘の診断基準〔Rome III（2006 年）〕

《成人》 - 以下の症状の 2 つ以上がある - 排便の 25%にいきみがある - 排便の 25%に兎糞状便または硬便がある - 排便の 25%に残便感がある - 排便の 25%に直腸肛門の閉塞感あるいはつまった感じがある - 排便の 25%に用手的に排便促進の対応をしている（摘便、骨盤底圧迫など） - 排便回数が週に 3 回未満 - 下剤を使わないときに軟便になることは稀 - 過敏性腸症候群（IBS）の基準を満たさない 6 ヶ月以上から症状があり、最近 3 ヶ月間は上記の基準を満たしていること	《小児/青年期》 発達年齢が少なくとも 4 歳以上の小児では、以下の項目の少なくとも 2 つ以上があり、過敏性腸症候群の基準を満たさないこと 1 週間に 2 回以下のトイレでの排便 - 少なくとも週に 1 回の便失禁 - 便を我慢する姿勢や過度の自発的便の貯留の既往 - 痛みを伴う、あるいは硬い便通の既往 - 直腸に大きな便塊の存在 - トイレが詰まるくらい大きな便の既往 診断前、少なくとも 2 ヶ月にわたり、週 1 回以上基準を満たす
--	--

《乳児/幼児》

4 歳未満の小児以下の項目の少なくとも 2 つが 1 ヶ月以上あること

1. 1 週間に 2 回以下の排便
2. トイレでの排便を習得した後、少なくとも週に 1 回の便失禁
3. 過度の便の貯留の既往
4. 痛みを伴う、あるいは硬い便通の既往
5. 直腸に大きな便塊の存在
6. トイレが詰まるくらい大きな便の既往

随伴症状として、易刺激性、食欲低下、早期満腹感などがある

大きな便の排便後、随伴症状はすぐに消失する

乳児では、排便が週 2 回以下、あるいは硬くて痛みを伴う排便で、かつ診断基準の少なくとも 1 つがある場合、便秘だとみなされる

1.5.2.2 便秘の薬物治療の現状と問題点

医師による便秘の治療には生活・食事指導、薬物療法、バイオフィードバック療法、手術治療等が用いられる。このうち生活・食事指導と薬物治療が便秘の標準治療であるが、治療指針がなく統一されていないため、医師の経験等に基づいた治療がなされているのが現状である。

文献をもとに主な便秘治療薬一覧を表にまとめた^{16) 17) 18) 19) 20)}。便秘の薬物治療にはカルメロースナトリウム等の膨張性下剤、ジオクチルソジウムスルホサキシネート・カサンスラシウム等の浸潤性下剤、センノシドやピコスルファートナトリウム等の刺激性下剤、酸化マグネシウム等の塩類下剤が古くから使用されており、本邦においては、古くから塩類下剤と刺激性下剤が多用されてきた。しかし、塩類下剤で代表的な薬剤である酸化マグネシウムは、小児の適応はなく、高マグネシウム血症のリスクのため、高齢者には慎重投与が必要であること²¹⁾、刺激性下剤では長期服用に伴う習慣性や耐性等の問題があるため、長期処方推奨されていない。小児ではラクツロースなども用いられるが、効果は PEG ほど十分ではない^{2) 3)}。ルビプロストンは本邦唯一の慢性便秘治療薬として 2012 年に上市され現在使用されているが、小児での安全性、有効性は不明であるほか、成人では悪心が高頻度で認められている。

海外では PEG は標準治療の 1 つとなっている。NICE ガイドライン（2010 年）では小児便秘に対して PEG 製剤をファーストラインとして症状に応じて用量を調節しながら使用するとされている⁴⁾。本邦では小児慢性機能性便秘症診療ガイドラインに PEG について記載されているものの⁷⁾、慢性便秘の適応は認められていない。よって AJG555 は国内においても小児ではファーストラインで使用され、成人においても新たな治療選択肢になることが期待される。

表 1.5-3 主な便秘治療薬一覧

分類		代表的治療薬	特徴と注意点
大腸刺激性下剤		センノシド、センナ ピコスルファートナトリウム ビサコジル	効果は強力。 耐性・習慣性の問題あり、長期連用は避ける。
浸透圧性下剤	塩類下剤	酸化マグネシウム	安全性は比較的高く、長期使用に適している。 十分な効果が得られる。 重篤な腎疾患、心疾患では注意する。
	糖類下剤	ラクツロース	肝疾患治療薬であるが、下剤効果も確認されている。 婦人科・小児科領域に限定される。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

膨張性下剤	カルメロースナトリウム	安全性が高く長期使用に適している。 効果はそれほど高くない。 やや服用しづらい。
浸潤性下剤	ジオクチルソジウムスルホサキシネート・カサンスラノール	効果はあまり高くなく、他剤と併用する。
上皮機能変容薬（分泌性下剤）	ルビプロストン	腸管内への水分分泌を促進し、排便を促進する。副作用として悪心が高頻度で認められる。

1.5.3 開発の経緯

PEG 製剤はエビデンスが豊富で安全性が高いにもかかわらず、日本では未承認で使用できない現状に鑑み、日本小児栄養消化器肝臓学会から MOVICOL®の開発要望が「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」に提出された。その結果、2015 年 4 月 22 日の同会議にて、「医療上の必要性の高い医薬品」として評価され、同年 5 月 21 日に厚生労働省から味の素製薬株式会社（現、EA ファーマ株式会社）に開発要請がなされた。

なお、EA ファーマ株式会社は、Norgine 社と、日本における MOVICOL®の独占的な商業化権を得ることにつき、商標、ノウハウライセンス契約を締結していた。

以上の経緯を踏まえ、EA ファーマ株式会社は本邦において小児及び成人の慢性便秘を適応として MOVICOL®（治験薬識別記号 AJG555）の開発を開始した。なお、海外の MOVICOL は複数のフレーバーが添加されたものが存在するが、小児においてはフレーバーが添加されていない MOVICOL Paediatric plain が最も選択されている。以上をふまえ、本邦においてもフレーバーを添加せずに開発することにした。

本邦では、2016 年 1 月に成人を対象とした第 III 相試験、2016 年 8 月に小児を対象とした第 III 相試験を開始した。

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

表 1.5-4 開発の経緯

資料 項目	試験 区分	試験種	地域
第3部	製剤	規格及び試験方法	国内
		規格及び試験方法	外国
		安定性	外国
第4部	薬理 試験	安全性薬理試験	外国
	安全性 試験	反復投与毒性試験	外国
		遺伝毒性試験	外国
		生殖発生毒性試験	外国
第5部	臨床試 験	第Ⅲ相	国内
		小児第Ⅲ相	国内
		第Ⅰ相	外国
		第Ⅱ相	外国
		第Ⅲ相	外国
		小児第Ⅱ相	外国
		小児第Ⅲ相	外国

評価資料

参考資料

1.5.3.1 品質の概要

AJG555 配合内用剤の処方、容器及び施栓系を表 1.5-5 に示す。商業用製品は Norgine 社より輸入する予定で、本邦における治験薬、及び本邦商業生産品（予定）は欧州で販売されている MOVICOL® Padiatric plain と同一処方である。また、AJG555 配合内用剤の有効期間は、安定性試験成績に基づき、室温、■ 箇月と設定した。

表 1.5-5 AJG555 配合内用剤の処方、容器及び施栓系

配合目的	規格	成分名	配合量（1 包あたり）
有効成分	日局	マクロゴール 4000	6.5625 g
有効成分	日局	塩化ナトリウム	0.1754 g
有効成分	日局	炭酸水素ナトリウム	0.0893 g
有効成分	日局	塩化カリウム	0.0251 g
合計			6.8523 g
容器及び施栓系			アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム製の袋

1.5.3.2 非臨床試験の概要

PEG は海外で広く処方されている瀉下薬の一つであり、長期投与した際に成人及び小児において安全かつ有効な成分であると考えられている。AJG555 はマクロゴール 4000 を主要有効成分とした製剤であり、浸透圧剤としての薬理作用を示す。期待される臨床的効果は糞容積の増大であり、マクロゴール 4000 の物理化学的性質による腸管内への水分貯留の結果、糞中水分量及び糞量が増加する。また、腸内の電解質バランスを維持し、糞中水分の浸透圧を適切なレベルに保持するため、AJG555 には塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウムが添加されている。

AJG555 の効力は報告されている PEG の物理化学的性質により説明が可能なため、AJG555 の効力を裏付ける試験は実施しなかったが、マクロゴール 4000 あるいは PEG 4000 を含有する既承認製剤（腸管洗浄剤モビブレップ®及び Colofort®〔本邦未承認〕）において、腸管内水分量の増加作用、腸管内容物の減少作用及び腸管内容物輸送時間の短縮作用が確認されており、マクロゴール 4000 を含有する AJG555 においても排便促進作用が期待されると考えられた。

AJG555 に微量に含まれると推定される低分子量の PEG（PEG 600 のオリゴマー）の測定において、当該オリゴマーは検出されないか、数時点で低い濃度で検出されたのみであったことから、AJG555 を経口投与しても低分子量範囲のものも含めて PEG はほとんど吸収されないことが確認された。PEG に関する公表論文から、吸収は分子量に依存し、分子量の増大と共に吸収が減少すること、高分子量の PEG は動物及びヒトでほとんど吸収されない高分子量化合物であることが確認された。全身循環に入った PEG は代謝されずに主に尿中に排泄されると考えられる。製剤に含まれる塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウムの消化管からの吸収は良好で、主に尿中に排泄される。

したがって、AJG555 を経口投与しても PEG はほとんど吸収されず、PEG 以外の吸収された物質もそのまま排泄されるものと考えられた。

マウスに ^{14}C -PEG 4000 を経口投与したとき、血液、肝臓、腸間膜リンパ節及び腎臓に投与量の 0.1%未満のわずかな放射能が検出された。

ラット及びモルモットの肝灌流モデルを用いた検討で、PEG 200、PEG 400 及び PEG 1000 は硫酸化により代謝されるが、PEG 6000 は代謝されなかった。ウサギを用いた検討で、PEG 4000 は吸収後に代謝されず、腸内細菌で分解されないことが確認された。臨床において PEG 400 は吸収後に著しい代謝を受けないこと、腸内細菌で分解されないことが示唆された。また、PEG 類の代謝により、エチレングリコール及びジエチレングリコールが *in vivo* で毒性を示す量で生産されることはない と推定された。

In vitro 及び *in situ* の実験では、高濃度の PEG は P 糖たん白質 (P-gp) を阻害することが示唆された。しかし、AJG555 を経口投与後の血漿中 PEG は極めて低濃度であることから、脳、肝臓、腎臓などで発現している P-gp を阻害して他剤の血漿中濃度に影響を与える可能性は低いと考えられた。一方、AJG555 を経口投与したとき、PEG が高濃度のまま小腸下部まで到達して、P-gp を阻害する可能性が考えられた。しかし、PEG 製品は臨床において多くの使用経験があり、AJG555 は海外で P-gp 阻害に伴う薬物間相互作用に関する注意喚起はされておらず、さらに臨床における P-gp との薬物相互作用について報告されていないことから、消化管においても PEG が P-gp を阻害して他剤の血漿中濃度に影響を与える可能性は低いと考えられた。

ラット及びイヌにおける最長 90 日間の反復投与毒性試験で AJG555 に毒性がないことが確認され、無毒性量は 10000 mg/kg/day であった。高用量では浸透圧剤の過剰な薬理作用である持続的な軟便／下痢 (ラット) 又は下痢及び嘔吐 (イヌ) が認められ、体重又は摂餌量の減少、尿検査を含むさまざまな臨床病理学的検査値の変化に加えて、ラットでは摂水量の増加、さまざまな臓器重量の変化及び盲腸の拡張が認められた。マクロゴール 4000 を主成分とした腸管洗浄剤モビブレップ[®]製剤でも全般的に毒性は認められておらず、認められたほとんどの変化は AJG555 と同様、モビブレップ[®]製剤の薬理作用に関連していた。

AJG555 に遺伝毒性はみられず、生殖発生毒性試験においても、胚・胎児毒性又は催奇形性は認められなかった。ラット及びウサギの胚・胎児発生に関する試験で認められた変化 (胎児体重の減少並びに関連する骨格変異／骨化遅延及び不完全骨化の頻度の増加) は、AJG555 の母動物への過剰な薬理作用及び栄養摂取障害に関連したものと考えられた。

PEG は毒性が低いことが示されており、PEG 4000 のラット及びウサギにおける LD₅₀ 値は 50000 mg/kg よりも高い。また、PEG 3350 をラットに最大 6000 mg/kg/day の用量で 90 日間経口投与しても毒性は認められていない。その他の反復投与毒性試験でも、高分子量の PEG に毒性がないことが確認されており、また、高用量で餌中に非栄養成分の PEG が存在することに関連した体重への影響が認められている。高分子量の PEG では遺伝毒性はなく、PEG 3350／4000 に関する情報ではないが、PEG 類の経口投与では生殖発生毒性は認められていない。ラットに PEG 4000 を最大約 4000 mg/kg/day の用量で 2 年間混餌投与してもがん原性は認められていない。

AJG555 に添加される電解質の 1 日最大使用量について、塩化ナトリウムは通常の食事と同様の摂取レベル、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウムについては医薬品添加剤の使用前例の範囲内であった。電解質の毒性情報並びにその使用量の観点からも、毒性は示さないと考えられた。

以上、AJG555 の非臨床試験を追加実施しても、さらなる情報は得られないと考えられ、AJG555 (マクロゴール 4000、塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウム) を使用する際の、有効性及び安全性を適切に裏付けていると考えられた。

1.5.3.3 臨床試験の概要

本申請における臨床データパッケージは、評価資料として成人慢性便秘患者を対象とした国内第 III 相試験 (AJG555/CT1) (以下、国内成人第 III 相試験) 及び小児慢性便秘患者を対象とした国内第 III 相試験 (AJG555/CT2) (以下、国内小児第 III 相試験) を含めた。また、参考資料として成人志願者を対象とした外国第 I 相試験 (91020-1)、成人慢性特発性便秘患者を対象とした外国第 II 相試験 (91020/2) 及び外国第 III 相試験 (91020/4)、高齢者軽度便秘患者を対象とした外国第 II 相試験 (91020/3) 並びに小児便秘患者を対象とした外国第 II 相試験 (99/05)、小児慢性便秘患者を対象とした外国第 III 相試験 (2000/01) 及び外国第 III 相試験 (MOV-99/04) を臨床データパッケージに含めた。なお、国内成人第 III 相試験の継続期 (52 週) は継続中であるが、継続期第 24 週までのデータをもとに製造販売承認申請を行った。

1.5.3.3.1 国内における臨床試験

1.5.3.3.1.1 国内成人第 III 相試験 (評価資料)

日本人慢性便秘患者を対象に AJG555 又はプラセボを 1 日 1 回 2 包投与から開始し、投与量調整基準を目安に投与量を調節して (1 日最高 6 包) 2 週間経口投与し、検証期第 2 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を有効性の主要評価項目として、AJG555 のプラセボに対する優越性を二重盲検試験により検証するとともに安全性について検討した (検証期)。さらに、AJG555 を 52 週間投与したときの安全性及び有効性について非盲検試験により検討した (継続期)。その結果、検証期において AJG555 はプラセボと比較して主要評価項目である検証期第 2 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量を有意に増加させ、優越性が検証された。また、完全自発排便回数の観察期間からの変化量、自発排便回数及び完全自発排便回数におけるレスポンスの割合及び便硬度などの副次評価項目についても、AJG555 はプラセボと比較して明らかに改善させた。継続期 (24 週まで) において、有効性は減弱することなく維持され、忍容性も良好であった。

1.5.3.3.1.2 国内小児第 III 相試験 (評価資料)

日本人小児慢性便秘患者を対象に、年齢に応じ AJG555 を 1 日 1 回 1 包又は 1 日 1 回 2 包投与から開始し、被験者の状態により投与量調整基準を目安に投与量を調節し 12 週間投与した。その結果、投与期間第 2 週における自発排便回数は、観察期間第 2 週と比較して有意な増加が認められ、AJG555 の小児慢性便秘症に対する有効性が示された。さらに本剤の便秘に関連する改善効果は投与期間第 1 週より認められ、12 週まで良好に持続することが確認された。また、AJG555 の 12 週間投与における忍容性に問題はないものと考えられた。

1.5.3.3.2 海外における臨床試験

1.5.3.3.2.1 外国第Ⅰ相試験（91020-1、参考資料）

Norgine 社によりフランスにて第Ⅰ相試験が実施され、健康志願者に PEG3350 と電解質の溶解液を少量投与し、便重量、便浸透圧及び便組成に対する 2 用量〔PEG3350 39.375 g/日（3 包）及び 26.250 g/日（2 包）〕の影響、及び一定量（39.375 g/日）での投与回数（1 日 2 回又は 3 回）と投与液浸透圧の影響について検討された。その結果、便重量と排便回数は投与回数及び浸透圧の影響を受けず、用量依存的に増加した。投与液の忍容性は良好で、電解質が過度に糞便中に排泄されてしまうことはなく、慢性便秘の治療薬として有望と考えられた。

1.5.3.3.2.2 外国第Ⅱ相試験（91020/2、参考資料）

Norgine 社によりフランスにて第Ⅱ相試験が実施され、慢性特発性便秘の成人患者にパート A では二重盲検プラセボ対照クロスオーバー試験にて MOVICOL を 15 日間投与した際の有効性が評価された。パート B ではパート A で便秘が有意に改善された患者に対して MOVICOL を 3 ヶ月間投与した際の長期的忍容性が評価された。その結果、標準化した初回量とそれ以降の柔軟な投与量の調節により、MOVICOL は便秘患者にとって重要な排便回数の頻度、排便の容易さ、患者満足度のすべてに有効性が認められた。また、パート B では、時間の経過に伴うタキフィラキシーや有効性喪失も認められず、長期忍容性が確認された。

1.5.3.3.2.3 外国第Ⅱ相試験（91020/3、参考資料）

Norgine 社によりフランスにて第Ⅱ相試験が実施され、入院高齢便秘患者に低用量 PEG3350（MOVICOL）を 90 日間投与した際の有効性及び臨床的忍容性について、確証データを蓄積するために実施した。本試験ではベースライン期間やプラセボ投与期間を設定しなかったため、有効性に関して厳格な結論を下すことはできない。しかし、1 日服用量（1.7 包/日、1 包は 13.8 g）が少なく、2 包から 3 包への増量を要したのは 3 例のみ（10%）であったことから、MOVICOL の有効性がさらに示される結果となった。忍容性は極めて良好であった。

1.5.3.3.2.4 外国第Ⅲ相試験（91020/4、参考資料）

Norgine 社によりフランス及び英国にて第Ⅲ相試験が実施され、慢性特発性便秘の成人患者にパート A では MOVICOL を 1 ヶ月間投与した際の有効性及び安全性がラクツロースと比較された。パート B ではパート A 終了後、65 歳以下の患者に MOVICOL を 2 ヶ月間投与した際の安全性、65 歳を超える患者にはパート A の治験薬をさらに 2 ヶ月間継続投与した際の有効性及び安全性が検討された。その結果、排便回数、排便の容易さ、患者による総合評価の評価項目に関して、MOVICOL は既承認薬（ラクツロース）よりも優れていた。高齢者への投与の根拠となる知見も得られた。

1.5.3.3.2.5 外国第Ⅱ相試験（99/05、参考資料）

Norgine 社により英国にて第Ⅱ相試験が実施され、パート A では小児便塞栓の急性治療における MOVICOL の安全性及び有効性が評価された。パート B ではパート A で便塞栓が解消した患者に MOVICOL 又はラクツロースを 12 週間投与し、MOVICOL の維持療法的安全性及び有効性がラクツロースと比較された。パート B の結果、慢性便秘に対する維持療法として MOVICOL の安全性は高く、医師・患者報告に基づく評価項目において、ラクツロースより有効性が高かった。

1.5.3.3.2.6 外国第 III 相試験（2000/01、参考資料）

Norgine 社により英国にて第 III 相試験が実施され、小児慢性便秘患者にクロスオーバーにて MOVICOL 又はプラセボを 2 週間投与し、MVICOL の有効性及び安全性がプラセボと比較された。さらに、MVICOL を 8 週間投与した際の有効性及び安全性が検討された。その結果、生後 24 ヶ月～11 歳の小児の慢性便秘治療において、MVICOL は安全で、プラセボより有効であることが示された。

1.5.3.3.2.7 外国第 III 相試験（MOV-99/04、参考資料）

Norgine 社によりオーストラリアにて第 III 相試験が実施され、小児慢性便秘患者に MOVICOL を 12 週間投与した際の安全性及び有効性が検討された。その結果、2～11 歳の小児における便秘治療で MOVICOL の有効性が確認された。さらに、12 週間の MOVICOL 投与で安全面での懸念はなく、安全上のリスクも認められなかった。

1.5.4 特徴及び有用性

1.5.4.1 本薬の特徴及び有用性

AJG555 の非臨床試験、臨床試験成績から下記の特徴及び有用性が確認された。なお、詳細はベネフィットとリスクに関する結論〔2.5.6 項参照〕に記載した。

1. 外国で標準治療とされている新規慢性便秘治療薬である。
2. 慢性便秘症に対して高い有効性を示す。
3. 長期投与においても安定した慢性便秘症の改善効果が認められ、忍容性は良好である。
4. 効果の延長と考えられる腹痛、下痢等の胃腸障害が発現することがあるが、頻度は少ない。
5. 溶解して液として服用するため、錠剤が服用しにくい小児や高齢者でも服用しやすい。

1.5.4.2 臨床上の位置づけ

AJG555 は、「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」を効能・効果として承認申請を行う。現在、国内で同適応を取得している薬剤はルビプロストンのみである。本邦の医療機関における薬物治療では、特に塩類下剤と刺激性下剤が多用されているが、塩類下剤では水分過剰分泌による泥状便や高マグネシウム血症の問題があり、刺激性下剤では長期服用に伴う習慣性や、二次無効の問題があるなど、既存便秘薬の満足度は低いことから、有効性が高く、安全に長期間使用可能な薬剤が求められていた。ルビプロストンは本邦唯一の慢性便秘治療薬であるが、小児での安全性、有効性は不明であるほか、成人では悪心が高頻度で認められている。AJG555 は、慢性便秘患者の自発排便回数、完全自発排便回数を増加させ、安全性が高く海外での使用実績が豊富な薬剤として、国内においても小児ではファーストラインで使用され、成人においても新たな治療選択肢になることが期待される。

1.5.5 申請する効能・効果、用法・用量

本邦で実施した臨床試験の成績および海外での承認実績から、以下に示す効能・効果、用法・用量にて AJG555 の製造販売承認申請を行う。

効能・効果：慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

用法・用量：

本剤は、水で溶解して経口投与する。

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

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

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

参考文献

- 1) Swartz ML. NuLYTEly (PEG3350, Sodium Chloride, Sodium Bicarbonate and Pottasium Chloride for Oral Solution; Gastroenterology Nursing 1992; 14: 200-203.
- 2) Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 7. Art. No.: CD007570.
- 3) Gordon M, Naidoo K, Akobeng AK, Thomas AG. Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation (Review). Evid.-Based Child Health. 2013; 8:1: 57–109.
- 4) National Institute for Health and Care Excellence. Constipation in children and young people: diagnosis and management. Clinical Guideline 99. 2010.

- 5) Clinical Practice Guideline. Evaluation and Treatment of Constipation in Infants and Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr.* 2006; 43: e1-e13.
- 6) Lindberg G, Hamid SS, Malfertheiner P, Thomsen OO, Fernandez LB, Garisch J, et al. World Gastroenterology Organisation Global Guideline Constipation-A Global Perspective. *J Clin Gastroenterol.* 2011; 45: 483-487.
- 7) 日本小児栄養消化器肝臓学会, 日本小児消化管機能研究会編. 小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン. 東京: 診断と治療社; 2013, 55-57.
- 8) 日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会編. 慢性便秘症診療ガイドライン 2017. 東京: 南江堂; 2017.
- 9) 日本小児栄養消化器肝臓学会, 日本小児消化管機能研究会編. 小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン. 東京: 診断と治療社; 2013; 14-16.
- 10) 福土審, 本郷道夫, 松枝啓. ROME III [日本語版]. 東京: 協和企画; 2008; 322.
- 11) Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al. Bowel Disorders. *Gastroenterol.* 2016; 150: 1393-407.
- 12) 三浦総一郎, 高本俊介. 便秘の病因、病態 便秘の薬物療法. 東京: 協和企画; 2007; 3-8.
- 13) 山田英司, 渡邊誠太郎, 中島淳. 機能性便秘と過敏性腸症候群-便秘型 その相違点と共通点. *Medicina.* 2016; 53(9): 1349-52.
- 14) 日本小児栄養消化器肝臓学会, 日本小児消化管機能研究会編. 小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン. 東京: 診断と治療社; 2013, 17-21.
- 15) 日本小児栄養消化器肝臓学会, 日本小児消化管機能研究会編. 小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン. 東京: 診断と治療社; 2013, 22-25.
- 16) 木下芳一, 川島耕作, 石原俊治. 治療の総論 臨床医のための慢性便秘マネジメントの必須知識. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2015; 108-20.
- 17) 上野文昭, 船越亮寛. 便秘の治療 便秘の薬物療法. 東京: 協和企画; 2007: 9-15.
- 18) 木下芳一, 泉大輔, 三代剛. 便秘治療薬の使い方と使い分け. *Medicina.* 2016; 53(9): 1364-8.
- 19) Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, Ueno R. Efficacy and safety of oral lubiprostone in constipated patients with or without irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled and dose-finding study. *Neurogastroenterol Motil.* 2011; 23: 544–e205.
- 20) Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, Takano M, Ueno R. Lubiprostone Increases Spontaneous Bowel Movement Frequency and Quality of Life in Patients With Chronic Idiopathic Constipation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2015; 13: 294-301.
- 21) 厚生労働省医薬・生活衛生局. 酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について. 医薬品・医療機器等安全性情報. 2015 年 12 月; 328: 3-6.

目 次

1.6	外国における使用状況等に関する資料.....	3
1.6.1	外国での許可及び使用状況.....	3
1.6.2	代表的な添付文書.....	4
1.6.3	企業中核データシート.....	28

略号一覧

略号	内容
AJG555	開発コード
PSUR	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での許可及び使用状況

AJG555 は、1995 年に MOVICOL® として後述するように承認され、その後、香料や容量の追加等により多くの製品が存在する。表 1.6.1-1 に製品群の製品名と最初の承認国、承認年月日及び特徴を示した。

表 1.6.1-1 MOVICOL®製品一覧

製品名	最初の承認国	承認日	特徴
MOVICOL® 13.8g sachet, powder for oral solution	英国	1995 年 12 月 18 日	オリジナル品、ライムレモン香料・甘味料
MOVICOL®-Half 6.9g sachet, powder for oral solution	英国	2002 年 10 月 16 日	オリジナルの 1/2 容量
MOVICOL®-Paediatric Chocolate 6.9g sachet, powder for oral solution	英国	2003 年 9 月 24 日	小児用、オリジナルの 1/2 容量、チョコレート香料・甘味料
MOVICOL®-Paediatric Plane 6.9g sachet, powder for oral solution	英国	2003 年 9 月 24 日	小児用、オリジナルの 1/2 容量、香料・甘味料無添加
MOVICOL®-Paediatric 6.9g sachet, powder for oral solution	フランス	2004 年 3 月 31 日	小児用、オリジナルの 1/2 容量
MOVICOL® Plane 13.7g sachet, powder for oral solution	英国	2006 年 9 月 12 日	香料・甘味料無添加
MOVICOL® Chocolate 13.9g sachet, powder for oral solution	英国	2008 年 8 月 21 日	チョコレート香料・甘味料
MOVICOL®-Half Plane 6.9g sachet, powder for oral solution	オーストラリア	2009 年 3 月 23 日	オリジナルの 1/2 容量、香料・甘味料無添加
MOVICOL® Liquid Orange Flavour, concentrate for oral solution	オーストリア	2011 年 5 月 5 日	容量25mLの水溶液タイプ、水100mLを加えて服用する。オレンジ香料・甘味料、オリジナル1包分相当
MOVICOL® Ready to Take	オーストラリア	2016 年 5 月 3 日	容量25mLの水溶液タイプ、そのまま服用する。ストロベリーバナナ香料・甘味料、オリジナル1包分相当

調査年月日：2017 年 10 月 6 日

AJG555 は、欧州において、Norgine B.V. (Norgine 社) により慢性便秘症及び便塞栓治療薬として開発され（製品名 MOVICOL®）、12 歳以上の慢性便秘症の治療薬として、1 回 1 包を便秘の状態に応じ 1 日 1～3 回服用する用法・用量で 1995 年 12 月 18 日に英国で承認された。また、成人用の 1/2 量を 1 包とした小児用製剤も開発され、小児慢性便秘症（2 歳～11 歳）の治療には、年齢と便の状態に応じ 1 日 1～4 包を服用する用法・用量で 2002 年 10 月 16 日に英国で承認された。

2018 年 6 月 20 日現在、AJG555 は、欧州を中心にオーストラリア、ニュージーランド、中東諸国など 37 カ国で承認されており、成人用製剤は 37 カ国、小児用製剤は 27 カ国で承認されている。AJG555 と同様、香料及び甘味料無添加のプレーン製剤について代表的な英国、ドイツ、フランスの承認状況を成人用製剤は表 1.6.1-2 に小児用製剤は表 1.6.1-3 に示した。

1.6 外国における使用状況等に関する資料

表 1.6.1-2 主要国でのプレーン製剤の承認状況（成人用製剤）

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

表 1.6.1-3 主要国でのプレーン製剤の承認状況（小児用製剤）

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

*：小児用として香料・甘味料が添加された MOVICOL Paediatric が 2004 年 3 月 31 日に承認されている。

1.6.2 代表的な添付文書

英国の MOVICOL® Plain の製品情報概要（SmPC：Summary of Product Characteristics）、患者用添付文書、MOVICOL® Paediatric Plane の製品情報概要（SmPC：Summary of Product Characteristics）及び患者用添付文書のそれぞれ和訳を以下に示す。また、英国の MOVICOL® Plane の製品情報概要、患者用添付文書、MOVICOL® Paediatric Plane の製品情報概要及び患者用添付文書を添付する。

1.6.2.1 英国の製品情報概要（和訳）

MOVICOL® Plain 経口液剤用粉末 13.7 g 包

製品情報概要（2015 年 12 月 11 日改訂） | Norgine Limited

1. 製品名

MOVICOL Plain 経口液剤用粉末 13.7 g 包

2. 定性的及び定量的組成

1 包の MOVICOL Plain 中に以下の有効成分を含有する。

Macrogol 3350 13.1250 g

塩化ナトリウム 0.3508 g

炭酸水素ナトリウム 0.1786 g

塩化カリウム 0.0502 g

125 mL の溶液を調製した場合、1 包当たりの電解質イオンの含有量は次の通りである。

ナトリウム 65 mmol/L

塩素 53 mmol/L

カリウム 5.4 mmol/L

炭酸水素塩 17 mmol/L

3. 剤形

経口液剤用粉末

流動性白色粉末

4. 臨床的特性

4.1. 効能・効果

慢性便秘症の治療

直腸や結腸の糞便貯留による難治性便秘として定義される便塞栓の解消にも有効

4.2. 用法・用量

用量

慢性便秘症

便秘に対する 1 回の治療は通常 2 週間以内であるが、必要に応じてこの治療を繰り返すことができる。

他のすべての緩下剤と同様に、長期にわたる使用は一般に勧められない。ただし、重度の慢性便秘又は治療抵抗性の便秘、多発性硬化症やパーキンソン病に伴う二次性便秘、若しくは便秘を誘発する薬剤、特にオピオイド・抗ムスカリン薬の常用によって誘発された便秘の治療には長期使用が必要となることがある。

成人、青少年及び高齢者：患者の反応に応じて 1 日 1～3 包を分割して投与する。長期に使用する場合は、1 日 1～2 包に減量してもよい。

小児（12 歳未満）：使用しないことが望ましい。小児用には本剤に代わる MOVICOL 製品が市販されている。

便塞栓

MOVICOL Plain による便塞栓の治療は通常 3 日以内とする。

成人、青少年及び高齢者：1 日 8 包を 6 時間以内に全量服用する。

小児（12 歳未満）：使用しないことが望ましい。小児用には本剤に代わる MOVICOL 製品が市販されている。

心血管機能障害患者：

便塞栓の治療時には、1 時間での服用量が 2 包を超えることのないよう分割して投与すること。

腎機能障害患者：

便秘又は便塞栓のいずれの治療時にも用量の変更は不要である。

用法

1 包を 125 mL の水に溶解すること。便塞栓に使用する場合は、8 包を 1 L の水に溶解してもよい。

4.3. 禁忌

腸壁の構造的又は機能的障害による腸穿孔若しくは腸閉塞、イレウス、腸管の重度の炎症状態（クローン病、潰瘍性大腸炎及び中毒性巨大結腸症など）。
有効成分に対する過敏症。

4.4. 特別な警告及び使用上の注意

水に溶解した MOVICOL Plain の溶液は通常の水分摂取の代わりにはならないので、十分な水分摂取を維持しなければならない。

直腸の便塞栓／便塊貯留の診断は、腹部及び直腸の理学的診察又は放射線検査によって確定すること。

第 4.8 節に示すように、軽度の副作用が起こる可能性がある。体液／電解質の変化を示す症状（浮腫、息切れ、疲労増悪、脱水、心不全など）がみられた場合には直ちに MOVICOL Plain を中止して電解質を測定し、すべての異常を適切に治療すること。

MOVICOL Plain によって引き起こされる消化管通過速度の増大に伴い、他の医薬品の吸収が一時的に減少することがある（第 4.5 節を参照）。

4.5. 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

マクロゴールは、アルコールに可溶で水に比較的不溶な医薬品の溶解度を上昇させる。

MOVICOL Plain と併用中、他の医薬品の吸収が一時的に減少する可能性がある（第 4.4 節を参照）。併用薬（抗てんかん剤など）の効果を低下させるとの個別の報告がある。

4.6. 受胎能、妊婦及び授乳婦への投与

妊婦

妊婦における MOVICOL の使用データは限られている。動物試験は間接的な生殖毒性を示している（第 5.3 節を参照）。Macrogol 3350 に対する全身曝露量はごくわずかであることから、臨床的に妊娠中の影響はないと予想される。

MOVICOL は妊娠中に使用することができる。

授乳婦

Macrogol 3350 に対する授乳婦の全身曝露量はごくわずかであることから、母乳哺育新生児／乳児に対する影響はないと予想される。

MOVICOL は授乳中に使用できる。

受胎能

ヒトの受胎能に対する MOVICOL の作用に関するデータはない。雌雄ラット試験で受胎能に及ぼす作用は認められなかった（第 5.3 節を参照）。

4.7. 運転及び機械操作能力に対する影響

MOVICOL Plain は運転及び機械操作能力に対する影響を有していない。

4.8. 望ましくない作用

消化管に関連する反応が最も頻繁に発生する。

これらの反応は消化管の内容物の膨張ならびに MOVICOL Plain の薬理作用による運動性の増大の結果として生じる。軽度の下痢は通常、投与量の減量により回復する。

副作用の頻度は、利用可能なデータからは推定不能であるため、不明である。

器官別大分類	有害事象
免疫系障害	アナフィラキシー反応を含むアレルギー反応、呼吸困難及び皮膚反応（下記参照）
皮膚および皮下組織障害	血管性浮腫、蕁麻疹、そう痒症、発疹、紅斑などの皮膚のアレルギー反応
代謝および栄養障害	電解質障害、特に高カリウム血症及び低カリウム血症
神経系障害	頭痛
胃腸障害	腹痛、下痢、嘔吐、悪心、消化不良、腹部膨満、腹鳴、鼓腸及び肛門直腸不快感
一般・全身障害および投与部位の状態	末梢性浮腫

疑われる有害作用の報告

本剤の承認後に、疑われる副作用を報告することは重要である。これにより、本剤のベネフィット／リスクバランスを継続してモニタリングすることができる。医療従事者には、各国の報告制度を通じて、疑われた副作用のすべてを報告することが求められる。イエローカードスキームウェブサイト: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9. 過量投与

重症の腹痛や膨満感は経鼻胃吸引によって治療することができる。下痢や嘔吐による多大な体液の損失は、電解質異常の補正を必要とすることがある。

5. 薬理学的特性**5.1. 薬力学的特性**

薬効分類：浸透圧性下剤

ATC コード：A06A D65

Macrogol 3350 は腸内でその浸透圧作用により作用し、これが緩下剤効果を導く。Macrogol 3350 は便容量を増加させ、これが神経経路を介して結腸運動を引き起こす。生理学的な結果は、便の軟化により改善された結腸輸送が推進され、排便が容易になる。Macrogol 3350 と結合した電解質は腸管バリア（粘膜）を通して血清電解質と交換され、便中水分に排出されるが、ナトリウム、カリウム及び水の正味の増減を伴わない。

便塞栓の適応に関して、他の治療（浣腸など）との比較対照試験は行われていないが、成人患者 27 名における非比較研究では、MOVICOL により、1 日の治療後に 27 名中 12 名（44%）、2 日間の治療後に 27 名中 23 名（85%）、3 日間の治療の終了時には 27 名中 24 名（89%）で便塞栓の解消が認められた。

慢性便秘患者に MOVICOL を使用した複数の臨床試験で、正常な有形便を形成するために必要な用量は時間の経過とともに減少する傾向があることが示されている。多くの患者は 1 日 1～2 包で反応するが、個々の患者の反応に応じてこの用量を調整する必要がある。

5.2. 薬物動態的特性

腸に沿って Macrogol 3350 は変化を受けない。消化管から実質的に吸収されない。吸収された Macrogol 3350 は尿を介して排泄される。

5.3. 非臨床安全性データ

従来薬理試験、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験に基づき、非臨床試験は Macrogol 3350 が潜在的に有意な全身毒性を有していないという根拠を示している。

母体に毒性を示すレベルで（慢性便秘に対するヒトの最大推奨用量の 66 倍、便塞栓に対するヒトの最大推奨用量の 25 倍）、ラットにおいて胎児毒性又は催奇形性作用はなかった。間接的な胎児毒性作用（胎児及び胎盤の重量低下、胎児の生存減少、四肢の過屈曲増加ならびに墮胎など）は、母体に毒性を示すレベルで（慢性便秘に対するヒトの最大推奨用量の 3.3 倍、便塞栓に対するヒトの最大推奨用量の 1.3 倍）、ウサギに認められた。ウサギは GI 作用物質の影響に敏感な動物試験種であり、試験は高用量を用いた誇張された条件下で行われており、これは臨床的に関連性がない。この調査結果はウサギの誇張された薬力学的反応の結果として不健康な母体の状態に関連する MOVICOL の間接的な影響の結果であるかもしれない。催奇形性の徴候はなかった。

Macrogol 3350 に関連する長期的動物毒性及び発がん性試験がある。これらの試験及び経口投与された高分子量マクロゴールを高レベルで使用したその他の毒性試験の結果は、推奨治療用量での安全性を示す根拠を提示している。

6. 薬剤特性

6.1. 添加物の一覧

なし。

6.2. 配合禁忌

既知の配合禁忌はない。

6.3. 使用期限

3 年間

溶解液：24 時間

6.4. 保管上の特別な注意事項

包装：25°C を超える温度で保管しない。

溶解液：覆いをして 2～8°C にて冷蔵庫で保管。

6.5. 容器の性質及び内容物

1 包に本剤の粉末 13.7 g を含む。

包装：4 層から構成されたラミネート：低密度ポリエチレン、アルミニウム、低密度ポリエチレン及び紙

包装サイズ：6、8、10、20、30、40、50、60、100 包入りの箱
一部の包装サイズは販売されないことがある。

6.6. 廃棄及びその他の取り扱い上の特別な注意

使用されない溶液は 24 時間以内に破棄しなければならない。

7. 製造販売承認取得者

Norgine BV

Hogehilweg 7

1101 CA Amsterdam ZO

The Netherlands

8. 製造販売承認番号

PL 20142/0004

9. 初回承認日／承認更新日

2006 年 9 月 12 日／2011 年 1 月 25 日

10. 本文書の改訂日

2015 年 10 月

会社連絡先の詳細

Norgine Limited

所在地

Norgine House, Widewater Place, Moorhall
Road, Harefield, Middlesex, UB9 6NS

電話番号

+44 (0) 1895 826 600

電子メールアドレス

Fax 番号

+44 (0) 1895 825 865

医療情報窓口 (Medical Information)

電子メールアドレス

medinfo@norgine.com

1.6.2.2 英国の患者用添付文書 (和訳)

添付文書：患者向け情報

MOVICOL® Plain 経口液剤用粉末 13.7 g 包

重要な情報が含まれていますので、この薬を服用する前に本説明書のすべての項目を慎重にお読みください。

この薬は、必ず、本説明書に記載されたとおりに、若しくは医師、薬剤師又は看護師に指示されたとおりに、正確に服用してください。

- 本説明書は保管してください。もう一度読み返す必要があるかもしれません。
- より詳しい情報や助言が必要な場合は、担当の薬剤師にお尋ねください。
- 副作用が起きた場合には、担当の医師、薬剤師又は看護師に相談してください。これには本説明書に記載されていないあらゆる副作用の可能性が含まれます。第4節を参照してください。
- 症状がよくなりませんか悪化したときは、必ず医師に相談してください。

大活字版など別の書式で本説明書の情報が必要な場合は電話で問い合わせてください。

英国から：0800 198 5000

本説明書の内容：

- 1) Movicol Plain の説明及び使用目的
- 2) Movicol Plain の服用前に知っておくべきこと
- 3) Movicol Plain の服用方法
- 4) 副作用の可能性
- 5) Movicol Plain の保管方法
- 6) 包装の内容物及びその他の情報

1. Movicol Plain の説明及び使用目的

この薬の名称は Movicol Plain 経口液剤用粉末 13.7 g 包です。この薬は成人、青少年及び高齢者の便秘症治療のための下剤であり、12 歳未満のお子様に服用させることは勧められません。

長期間の便秘の場合でも、Movicol Plain は快適な排便に役立ちます。また、Movicol Plain は「便塞栓」と呼ばれる悪化した便秘にも効果を示します。

2. Movicol Plain の服用前に知っておくべきこと

次の疾患があると医師に言われている場合には、Movicol Plain を服用してはいけません。

- 腸の閉塞 [腸閉塞、腸の麻痺 (イレウス)]
- 消化管壁の穿孔
- 潰瘍性大腸炎、クローン病及び中毒性巨大結腸などの重症の炎症性腸疾患
- Movicol Plain の有効成分に対するアレルギー (第 6 節に記載)。

警告及び注意事項

Movicol Plain を服用した場合でも、十分な量の水分を継続して摂取してください。Movicol の溶液は通常の水分摂取の代わりにはなりません。

心臓病の患者さんの場合

便塞栓の治療を目的として Movicol Plain を服用する場合は、第 3 節の特記事項に従ってください。

その他の医薬品及び Movicol Plain

他の薬を服用している場合、最近服用した場合、又は服用する可能性がある場合、医師に伝えてください。

一部の薬 (抗てんかん剤など) は Movicol Plain 使用中に効果的に作用しない場合があります。

妊娠及び授乳

妊娠中及び授乳中にも Movicol Plain を服用することができます。妊娠中の方、妊娠又は授乳の予定のある方は、Movicol Plain を服用する前に担当の薬剤師や医師に助言を求めてください。

運転及び機械操作

Movicol Plain は、運転及び機械操作能力に影響を及ぼすことはありません。

3. Movicol Plain の服用方法

この薬は食事に関係なくいつでも服用できます。

1 包当たり 125 mL (1/4 パイント) の水に溶解させて服用します。

慢性便秘症：

1 回に 1 包を 125 mL (1/4 パイント) の水に溶解させて服用します。便秘の症状の重さに応じて、この量を 1 日に 1～3 回服用してください。

便塞栓：

便塞栓については、Movicol Plain を服用する前に、便塞栓の状態であることを確認する必要があります。

便塞栓の治療には 1 日に 8 包を服用する必要があります。1 包当たり 125 mL (1/4 パイント) の水に溶解します。必要に応じて最長 3 日間、1 日に 8 包を 6 時間以内に服用してください。ただし、心臓病をお持ちの方は、1 時間での服用量が 2 包を超えないようにしてください。

混合方法

開封し、中身をコップに注ぎます。約 125 mL (1/4 パイント) の水を加えます。すべての粉体が溶解し、Movicol Plain 溶液が透明又はわずかに濁っている状態となるまでよく攪拌し、これを服用します。便塞栓に対して Movicol Plain を服用する場合には、1 L の水に 8 包を溶解する方が容易でしょう。

治療期間

慢性便秘症：

Movicol Plain での治療期間は、通常は約 2 週間です。これより長期の服用が必要な場合は、医師の診察を受けてください。パーキンソン病や多発性硬化症 (MS) などの疾患が便秘の原因である場合や、便秘を引き起こす薬を服用している場合は、Movicol Plain を 2 週間以上服用するように医師が勧めることがあります。さらに長期の服用が必要な場合は、医師の診察を受けてください。

長期にわたって治療を行う場合には、一般に、服用量を 1 日 1～2 包に減らすことができます。

便塞栓：

最高 3 日間まで Movicol Plain で治療することが可能です。

規定以上の Movicol Plain を服用した場合：

脱水を起こす可能性のある過度の下痢を発現することがあります。この場合、Movicol Plain の服用を中止し、大量の水分を飲みます。心配な場合には、医師又は薬剤師にお問い合わせください。

Movicol Plain の服用を忘れた場合：

思い出したらできるだけ早く、その用量を服用します。

4. 副作用の可能性

すべての薬と同様に、この薬は副作用を引き起こすことがありますが、すべての人に副作用が起こるわけではありません。

次の場合、すぐに担当の医師に伝えて、Movicol Plain を中止します。

- 呼吸困難やめまい、又は、顔、唇、舌や喉の腫れを引き起こす重篤なアレルギー反応を発症。

その他の副作用は次の通りです。

皮膚の発疹、そう痒感、皮膚の発赤又は蕁麻疹、手、足又は足首の腫脹を起こす可能性のあるアレルギー反応、頭痛、血中カリウムの高値又は低値。

腹痛が起こったり、お腹がゴロゴロ鳴ったりすることがあります。また、Movicol Plain を飲み始めたら、お腹が張る、腸にガスが溜まる、吐き気や嘔吐が起こるほか、肛門（お尻）に痛みが生じたり、軽度の下痢が起こることもあります。このような副作用は、ほとんどの場合、Movicol Plain の服用量を減らせば改善されます。

副作用の報告

何らかの副作用が起きた場合には、医師、薬剤師又は看護師に相談してください。これには本説明書に記載されていないあらゆる副作用の可能性が含まれます。イエローカード制度ウェブサイト（www.mhra.gov.uk/yellowcard）経由で副作用を直接報告することもできます。副作用を報告することは、この薬の安全性に関するより多くの情報提供に寄与することになります。

5. Movicol Plain の保管方法

子供の目に触れない、手の届かない所に保管してください。

袋及び箱に記載されている有効期限を過ぎた Movicol Plain を使用しないでください。

25°C を超える温度で保管しないでください。

いったん Movicol Plain を水に溶解したら、すぐにそれを飲むことができない場合には、覆いをして冷蔵庫（2～8℃）に保管してください。24 時間以内に使用されなかった溶液は廃棄してください。

排水や家庭ゴミを介して薬を廃棄しないでください。使用されなくなった薬を廃棄する方法を薬剤師に尋ねてください。これらの対策は環境保護に役立つでしょう。

6. 包装の内容物及びその他の情報

Movicol Plain の含有成分

13.7 g 包の Movicol Plain には次の成分が含まれています。

Macrogol 3350	13.125 g
塩化ナトリウム	0.3508 g
炭酸水素ナトリウム	0.1786 g
塩化カリウム	0.0502 g

125 mL の水に溶解した場合、1 包は次に相当します。

ナトリウム	65 mmol/L
塩素	53 mmol/L
カリウム	5.4 mmol/L
炭酸水素塩	17 mmol/L

Movicol Plain の外観及び包装の内容物

Movicol Plain は白色の粉末です。

Movicol Plain は 6、8、10、20、30、40、50、60、100 包入りの箱で販売されています。一部の包装サイズは販売されていないことがあります。

製造販売承認取得者：

Norgine BV, Hogehilweg 7, 1101 CA Amsterdam ZO, The Netherlands

製造販売者：

Norgine Limited, New Road, Hengoed, Mid Glamorgan, CF82 8SJ, U.K.

NORGINE 及び帆のロゴは Norgine 企業グループの登録商標です。

この医薬品は次の名称で EEA 加盟国において承認されています。

オーストリア	MOVICOL aromafrei
ベルギー	MOVICOL Neutral
デンマーク	MOVICOL Neutral
フランス	MOVICOL Sans arôme
フィンランド	MOVICOL Plain
アイルランド	MOVICOL Plain
イタリア	MOVICOL 13,7 g polvere per soluzione orale Senza Aroma
ルクセンブルグ	MOVICOL Neutral
オランダ	Movicolon Naturel
スペイン	MOVICOL Sabor Neutro
スウェーデン	MOVICOL Neutral
スイス	MOVICOL aromafrei
英国	MOVICOL Plain

本説明書は 2015 年 10 月に最新版に改訂されました。

1.6.2.3 英国の小児用製品 製品情報概要（和訳）

MOVICOL® Paediatric Plain 経口液剤用粉末 6.9 g 包

製品情報概要（2015 年 12 月 11 日改訂） | Norgine Limited

1. 製品名

MOVICOL Paediatric Plain 経口液剤用粉末 6.9 g 包

2. 定性的及び定量的組成

1 包の MOVICOL Paediatric Plain 中に以下の有効成分を含有する。

Macrogol 3350	6.563 g
塩化ナトリウム	0.1754 g
炭酸水素ナトリウム	0.0893 g
塩化カリウム	0.0251 g

62.5 mL の溶液を調製した場合、1 包当たりの電解質イオンの含有量は次の通りである。

ナトリウム	65 mmol/L
塩素	53 mmol/L
カリウム	5.4 mmol/L

重炭酸塩

17 mmol/L

3. 剤形

経口液剤用粉末

流動性白色粉末

4. 臨床的特性

4.1. 効能・効果

2～11 歳の小児の慢性便秘症治療

直腸や結腸の糞便貯留による難治性便秘として定義される、5 歳以上の小児の便塞栓治療

4.2. 用法・用量

用量

慢性便秘症

通常の開始用量は、2～6 歳に対して 1 日 1 包、7～11 歳に対しては 1 日 2 包。規則的に柔らかい便を生成するために必要に応じて増量又は減量すること。増量が必要な場合には、1 日おきに行うこと。必要最大用量は通常 1 日 4 包を超えない。

慢性便秘症の小児の治療は長期間を必要とする（少なくとも 6～12 ヶ月）。ただし、MOVICOL Paediatric Plain の安全性及び有効性は最大 3 ヶ月間に対してのみ証明されている。治療は徐々に中止し、便秘が再発した場合に再開すること。

便塞栓

MOVICOL Paediatric Plain による便塞栓の治療は次の通り最大 7 日間である。

1 日の投与法：

	Movicol Paediatric Plain の包数						
年齢（歳）	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目
5～11	4	6	8	10	12	12	12

1 日の包数を分割して服用し、12 時間以内に消費すること。便塊が除去された時点で、上記の投与法を中止すること。便塊除去の指標は大量の排便である。便塊除去後の再発を防ぐため、当該小児は適切な排便管理プログラムに従うことが推奨される（慢性便秘患者に対しては便塞栓再発の予防投与を行うこと。上記参照）。

MOVICOL Paediatric Plain は 5 歳未満の便塞栓治療、又は、2 歳未満の慢性便秘の治療には推奨されない。12 歳以上の患者には、MOVICOL の使用が推奨される。

心血管機能障害患者：

この患者群の臨床データはない。したがって心血管機能障害児の便塞栓の治療には MOVICOL Paediatric Plain は推奨されない。

腎機能障害患者：

この患者群の臨床データはない。したがって腎機能障害児の便塞栓の治療には MOVICOL Paediatric Plain は推奨されない。

用法

1 包を 62.5 mL（コップ 4 分の 1）の水に溶解すること。正確な包数をあらかじめ溶解し、覆いをして、最長 24 時間冷蔵してもよい。たとえば、便塞栓に使用する場合、12 包を 750 mL の水で調製することができる。

4.3. 禁忌

腸壁の構造的又は機能的障害による腸穿孔若しくは腸閉塞、イレウス、腸管の重度の炎症状態（クローン病、潰瘍性大腸炎及び中毒性巨大結腸症など）。

有効成分に対する過敏症。

4.4. 特別な警告及び使用上の注意

水に溶解した MOVICOL Paediatric Plain の溶液は通常の水分摂取の代わりにはならないので、十分な水分摂取を維持しなければならない。

直腸の便塞栓／便塊貯留の診断は、腹部及び直腸の理学的診察又は放射線検査によって確定すること。

マクロゴール含有製剤を使用する場合、体液／電解質の変化を示す症状（浮腫、息切れ、疲労増悪、脱水、心不全など）は成人でほとんど報告されていない。このような症状が発現した場合には直ちに MOVICOL Paediatric Plain を中止し、電解質を測定すること、ならびに異常を適切に治療すること。

便塞栓の治療のために高用量を使用する場合、咽頭反射障害患者、逆流性食道炎患者、意識レベル低下の患者に対しては慎重に投与すること。

溶解時、MVICOL Paediatric Plain 溶液に発熱量はない。

MVICOL Paediatric Plain によって引き起こされる消化管通過速度の増大に伴い、他の医薬品の吸収が一時的に減少することがある（第 4.5 節を参照）。

4.5. 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

マクロゴール製剤の大量投与（便塞栓の治療時に使用）の 1 時間以内に服用された固形医薬品は、消化管から一気に流され、吸収されない可能性がある。

マクロゴールは、アルコールに可溶で水に比較的不溶な医薬品の溶解度を上昇させる。

MVICOL Paediatric Plain と併用中、他の医薬品の吸収が一時的に減少する可能性がある（第 4.4 節を参照）。併用薬（抗てんかん剤など）の効果を低下させるとの個別の報告がある。

4.6. 受胎能、妊婦及び授乳婦への投与

妊婦

妊婦における MOVICOL の使用データは限られている。動物試験は間接的な生殖毒性を示している（第 5.3 節を参照）。Macrogol 3350 に対する全身曝露量のごくわずかであることから、臨床的に妊娠中の影響はないと予想される。

MOVICOL は妊娠中に使用することができる。

授乳婦

Macrogol 3350 に対する授乳婦の全身曝露量のごくわずかであることから、母乳哺育新生児／乳児に対する影響はないと予想される。

MOVICOL は授乳中に使用できる。

受胎能

ヒトの受胎能に対する MOVICOL の作用に関するデータはない。雌雄ラット試験で受胎能に及ぼす作用は認められなかった（第 5.3 節を参照）。

4.7. 運転及び機械操作能力に対する影響

MOVICOL Paediatric Plain は運転及び機械操作能力に対する影響を有していない。

4.8. 望ましくない作用

消化管に関連する反応が最も頻繁に発生する。

これらの反応は消化管の内容物の膨張ならびに MOVICOL Plain の薬理作用による運動性の増大の結果として生じる。

慢性便秘症の治療で、下痢や軟便は通常投与量の減量により回復する。

下痢、腹部膨満感、直腸不快感、軽度の嘔吐は、便塞栓治療中にさらに多く観察される。嘔吐は投与量の減量や休薬により解消される場合がある。

以下の副作用の頻度は、次の区分を使用して規定されている：極めて高頻度（1/10 以上）、高頻度（1/100 以上、1/10 未満）、低頻度（1/1000 以上、1/100 未満）、まれ（1/10,000 以上、1/1000 未満）、極めてまれ（1/10,000 未満）、不明（利用可能なデータからは推定不能）

1.6 外国における使用状況等に関する資料

器官別大分類	頻度	有害事象
免疫系障害	まれ	アナフィラキシー反応を含むアレルギー反応
	不明	呼吸困難及び皮膚反応（下記参照）
皮膚および皮下組織障害	不明	血管性浮腫、蕁麻疹、そう痒症、発疹、紅斑などの皮膚のアレルギー反応
代謝および栄養障害	不明	電解質障害、特に高カリウム血症及び低カリウム血症
神経系障害	不明	頭痛
胃腸障害	極めて高頻度	腹痛、腹鳴
	高頻度	下痢、嘔吐、悪心及び肛門直腸不快感
	低頻度	腹部膨満、鼓腸
	不明	消化不良及び肛門周囲の炎症
一般・全身障害および投与部位の状態	不明	末梢性浮腫

疑われる有害作用の報告

本剤の承認後に、疑われる副作用を報告することは重要である。これにより、本剤のベネフィット／リスクバランスを継続してモニタリングすることができる。医療従事者には、各国の報告制度を通じて、疑われた副作用のすべてを報告することが求められる。イエローカードスキームウェブサイト: www.mhra.gov.uk/yellowcard.

4.9. 過量投与

重症の腹痛や膨満感は経鼻胃吸引によって治療することができる。下痢や嘔吐による多大な体液の損失は、電解質異常の補正を必要とすることがある。

5. 薬理学的特性

5.1. 薬力学的特性

薬効分類：浸透圧性下剤

ATC コード：A06A D65

Macrogol 3350 は腸内でその浸透圧作用により作用し、これが緩下剤効果を導く。Macrogol 3350 は便容量を増加させ、これが神経経路を介して結腸運動を引き起こす。生理学的な結果は、便の軟化により改善された結腸輸送が推進され、排便が容易になる。Macrogol 3350 と結合した電解質は腸管バリア（粘膜）を通して血清電解質と交換され、便中水分に排出されるが、ナトリウム、カリウム及び水の正味の増減を伴わない。

慢性便秘における MOVICOL のオープン試験で、週毎の排便頻度がベースラインの 1.3 回から 2、4、12 週間でそれぞれ 6.7、7.2、7.1 回に増加した。便塊除去後の維持療法としての MOVICOL とラクツロースを比較する試験で、最終診察時の週毎の排便回数は、MVICOL 群 9.4 回（SD 4.46）に対してラクツロース群は 5.9（SD 4.29）であった。ラクツロース群で 7 名に便塞栓の再発（23%）が認められたのに対して、MVICOL 群では便塞栓の再発が認められなかった。

便塞栓の適用に関して、他の治療（浣腸など）との比較試験は行われていない。63 名の小児における非比較研究で、MVICOL（Paediatric）は治療後 3～7 日以内に患者の大半の便塞栓を解消し

た。5～11歳の年齢群に関して、必要とされる MOVICOL Paediatric の平均合計包数は 47.2 包であった。

5.2. 薬物動態的特性

腸管内で Macrogol 3350 は変化を受けない。消化管から実質的に吸収されない。吸収された Macrogol 3350 は尿を介して排泄される。

5.3. 非臨床安全性データ

従来の薬理試験、反復投与毒性試験及び遺伝毒性試験に基づき、非臨床試験は Macrogol 3350 が潜在的に有意な全身毒性を有していないという根拠を示している。

母体に毒性を示すレベルで（慢性便秘に対するヒトの最大推奨用量の 66 倍、便塞栓に対するヒトの最大推奨用量の 25 倍）、ラットにおいて胎児毒性又は催奇形性作用はなかった。間接的な胎児毒性作用（胎児及び胎盤の重量低下、胎児の生存減少、四肢の過屈曲増加ならび墮胎など）は、母体に毒性を示すレベルで（慢性便秘に対するヒトの最大推奨用量の 3.3 倍、便塞栓に対するヒトの最大推奨用量の 1.3 倍）、ウサギに認められた。ウサギは GI 作用物質の影響に敏感な動物試験種であり、試験は高用量を用いた誇張された条件下で行われており、これは臨床的に関連性がない。この調査結果はウサギの誇張された薬力学的反応の結果として不健康な母体の状態に関連する MOVICOL の間接的な影響の結果であるかもしれない。催奇形性の徴候はなかった。

Macrogol 3350 に関連する長期的動物毒性及び発がん性試験がある。これらの試験及び経口投与された高分子量マクロゴールを高レベルで使用したその他の毒性試験の結果は、推奨治療用量での安全性を示す根拠を提示している。

6. 薬剤特性

6.1. 添加物の一覧

なし。

6.2. 配合禁忌

該当せず。

6.3. 使用期限

3 年間

溶解液：24 時間

6.4. 保管上の特別な注意事項

包袋：25°C を超える温度で保管しない。

溶解液：覆いをして冷蔵庫（2～8°C）で保管。

6.5. 容器の性質及び内容物

包袋：4層から構成されたラミネート：低密度ポリエチレン（LDPE）、アルミニウム、低密度ポリエチレン及び紙

包装サイズ：6、8、10、20、30、40、50、60、100包入りの箱
一部の包装サイズは販売されないことがある。

6.6. 廃棄及びその他の取り扱い上の特別な注意

使用されない溶液は24時間以内に破棄しなければならない。

7. 製造販売承認取得者

Norgine Pharmaceuticals Limited

Norgine House

Widewater Place

Moorhall Road, Harefield UXBRIDGE, Middlesex

UB9 6NS, United Kingdom

8. 製造販売承認番号

PL 20011/0005

9. 初回承認日／承認更新日

2003年9月24日

10. 本文書の改訂日

2015年10月

会社連絡先の詳細

Norgine Limited

所在地

Norgine House, Widewater Place, Moorhall Road,
Harefield, Middlesex, UB9 6NS

電話番号

+44 (0) 1895 826 600

電子メールアドレス

Fax 番号

+44 (0) 1895 825 865

医療情報窓口（Medical Information）

電子メールアドレス

medinfo@norgine.com

1.6.2.4 英国の小児用製品患者用添付文書（和訳）

添付文書：患者向け情報

MOVICOL® Paediatric Plain 経口液剤用粉末 6.9 g 包

重要な情報が含まれていますので、お子様に服用させる前に本説明書のすべての項目を慎重にお読みください。

- 本説明書は保管してください。もう一度読み返す必要があるかもしれません。
- さらに質問がある場合は、担当の医師、薬剤師又は看護師にお尋ねください。
- この薬は、お子様の症状に対して処方されています。この薬を他の人に渡さないでください。たとえ病気の兆候がご自分のお子様と同じ場合でも、危害を与えるかもしれません。
- 副作用が起きた場合には、担当の医師、薬剤師又は看護師に相談してください。これには本説明書に記載されていないあらゆる副作用の可能性が含まれます。第4節を参照してください。

大活字版など別の書式で本説明書の情報が必要な場合は電話で問い合わせてください。

英国から：0800 198 5000、アイルランドから：00 44 1895 826 606

本説明書の内容：

- 1) Movicol Paediatric Plain の説明及び使用目的
- 2) Movicol Paediatric Plain の服用前に知っておくべきこと
- 3) Movicol Paediatric Plain の服用方法
- 4) 副作用の可能性
- 5) Movicol Paediatric Plain の保管方法
- 6) 包装の内容物及びその他の情報

1. Movicol Paediatric Plain の説明及び使用目的

この薬の名称は Movicol Paediatric Plain 経口液剤用粉末 6.9 g 包です。2～11 歳の慢性便秘症の治療及び 5～11 歳の非常に悪化した便秘（便塞栓と呼ばれる）の治療のための下剤です。

長期間の便秘の場合でも、Movicol Paediatric Plain はお子様の快適な排便に役立ちます。

2. Movicol Paediatric Plain の服用前に知っておくべきこと

次の疾患があると医師に言われている場合には、Movicol Paediatric Plain を服用してはいけません。

- 腸の閉塞（腸閉塞、イレウス）

- 消化管壁の穿孔
- 潰瘍性大腸炎、クローン病及び中毒性巨大結腸などの重症の炎症性腸疾患
- Movicol Paediatric Plain の有効成分に対するアレルギー（第6節に記載）。

心臓又は腎臓の疾患、咽頭反射障害、胃食道逆流（胃の内容物が食道に逆流することによって引き起こされる胸やけ）がある場合、Movicol Paediatric Plain を服用する前に、医者に相談してください。

警告及び注意事項

Movicol Paediatric Plain を服用した場合でも、十分な量の水分を継続して摂取してください。

Movicol の溶液は通常の水分摂取の代わりにはなりません。

その他の医薬品及び Movicol Paediatric Plain

お子様が他の薬を服用している場合、最近服用した場合、又は服用する可能性がある場合、医師に伝えてください。一部の薬（抗てんかん剤など）は Movicol Paediatric Plain 使用中に効果的に作用しない場合があります。Movicol Paediatric Plain を大量に服用する場合（便秘栓など）、Movicol Paediatric Plain 服用から1時間以内に他の薬を服用しないでください。

妊娠及び授乳

妊娠中及び授乳中に Movicol Paediatric Plain を服用することができます。Movicol Paediatric Plain を服用する前に担当の薬剤師や医師に助言を求めてください。

3. Movicol Paediatric Plain の服用方法

この薬は食事に関係なく、いつでも服用できます。

1包当たり 62.5 mL の水（コップ 4 分の 1）に溶解させて服用します。

慢性便秘症：

Movicol Paediatric Plain の用量は、お子様の年齢及び治療に対する反応に応じて異なります。

- 開始用量として、2～6歳の小児では1日当たり1包（1用量）を服用します。
- 7～11歳の小児では1日当たり2包を服用します。柔らかい便が出るまで服用包数を増やすように医師が指示する可能性があります。投与量を増加する必要がある場合、1日おきに増量します。通常、1日の服用は4包以下とする必要があります。

すべてを一度に服用する必要はなく、お子様が服用しやすいように朝に半分、残りの半분을夕方

便塞栓：

便塞栓については、Movicool Paediatric Plain を服用する前に、お子様が便塞栓の状態か医学的に確認する必要があります。

Movicool Paediatric Plain 治療は次の通りです。

	Movicool Paediatric Plain の包数						
年齢（歳）	1 日目	2 日目	3 日目	4 日目	5 日目	6 日目	7 日目
5～11	4	6	8	10	12	12	12

1 日の包数を分割して服用し、すべてを 12 時間以内（例：午前 8 時～午後 8 時）に服用します。1 包当たり 62.5 mL の水（コップ 4 分の 1）に溶解します。薬の効果が見られた場合には、投与を中止することができます。これは大量の便や水様性下痢によって示されます。

混合方法

- ・ 開封し、中身をコップに注ぎます。約 62.5 mL 又はコップ 4 分の 1 の水を加えます。すべての粉体が溶解し、Movicool Paediatric Plain 溶液が透明又はわずかに濁っている状態となるまでよく攪拌し、お子様に服用させます。
- ・ 好みでオレンジスカッシュなどの香料を加えることができます。便塞栓に対して Movicool Paediatric Plain を服用する場合には、750 mL の水に 12 包を溶解する方が容易でしょう。

治療期間**慢性便秘症：**

長期間の治療が必要です（最低 6～12 ヶ月）。

便塞栓：

最高 7 日間まで Movicool Paediatric Plain で治療することが可能です。

規定以上の Movicool Paediatric Plain を服用した場合：

過度の下痢を発現することがあります。この場合、Movicool Paediatric Plain の服用を中止し、大量の水分を飲みます。心配な場合には、医師又は薬剤師にお問い合わせください。

Movicool Paediatric Plain の服用を忘れた場合：

思い出したらできるだけ早く、その用量を服用します。

4. 副作用の可能性

すべての薬と同様に、この薬は副作用を引き起こすことがあります。すべての人に副作用が起こるわけではありません。

次の場合、すぐに担当の医師に伝えて、**Movicol Paediatric Plain** を中止します。

- 呼吸困難、又は、顔、唇、舌や喉の腫れを引き起こす重篤なアレルギー反応を発症。

極めて高頻度の副作用（10 名中 1 名以上）

- 胃痛
- 腹鳴

高頻度の副作用（100 名中 1 名以上で 10 名中 1 名未満）：

- 下痢
- 嘔吐（吐く）
- 悪心（気分が悪い）
- 肛門不快感（尻周りの不快な感覚）

慢性便秘の治療を受けている場合、減量することにより通常下痢が改善します。

低頻度の副作用（1000 名中 1 名以上で 100 名中 1 名未満）

- 腹部膨満
- 放屁

まれな副作用（1000 名中 1 名未満）

- アレルギー反応、これには息切れや呼吸困難なども含まれる場合があります。

報告されたその他の副作用は次の通りです。

皮膚の発疹（蕁麻疹）、そう痒感、皮膚の発赤又は炎症、手、足又は足首の腫脹、頭痛、消化不良、血中カリウムの高値又は低値

副作用の報告

英国：何らかの副作用が起きた場合には、医師、薬剤師又は看護師に相談してください。これには本説明書に記載されていないあらゆる副作用の可能性が含まれます。イエローカード制度ウェブサイト（www.mhra.gov.uk/yellowcard）経由で副作用を直接報告することもできます。副作用を報告することは、この薬の安全性に関するより多くの情報提供に寄与することになります。

アイルランド：何らかの副作用が起きた場合には、医師、薬剤師又は看護師に相談してください。これには本説明書に記載されていないあらゆる副作用の可能性が含まれます。HPRA

Pharmacovigilance, Earlsfort Terrace, IRL - Dublin 2, Tel : +353 1 6764971, Fax : +353 1 6762517 経由で直接副作用を報告することもできます（ウェブサイト：www.hpra.ie、電子メールアドレス：medsafety@hpra.ie）。副作用を報告することは、この薬の安全性に関するより多くの情報提供に寄与することになります。

マルタ：何らかの副作用が起きた場合には、医師、薬剤師又は看護師に相談してください。これには本説明書に記載されていないあらゆる副作用の可能性が含まれます。

www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal 経由で副作用を直接報告することもできます。

5. Movicol Paediatric Plain の保管方法

子供の目に触れない、手の届かない所に保管してください。

- 袋及び箱に記載されている有効期限を過ぎた Movicol Paediatric Plain を使用しないでください。
- 有効期限はその月の最終日を指します。
- Movicol Paediatric Plain を 25°C を超える温度で保管しないでください。
- いったん Movicol Paediatric Plain を水に溶解したら、すぐにそれを飲むことができない場合には、覆いをして冷蔵庫（2～8°C）に保管してください。24 時間以内に使用されなかった溶液は廃棄してください。

排水や家庭ゴミを介して薬を廃棄しないでください。使用されなくなった薬を廃棄する方法を薬剤師に尋ねてください。これらの対策は環境保護に役立つでしょう。

6. 包装の内容物及びその他の情報

Movicol Paediatric Plain の含有成分

6.9g 包の Movicol Paediatric Plain には次の成分が含まれています。

Macrogol 3350	6.563 g
塩化ナトリウム	0.1754 g
炭酸水素ナトリウム	0.0893 g
塩化カリウム	0.0251 g

Movicol Paediatric Plain は無色で、香料や甘味料は含まれていません。

コップ 4 分の 1（62.5 mL）の水に溶解した場合、1 包は次に相当します。

ナトリウム	65 mmol/L
塩素	53 mmol/L
カリウム	5.4 mmol/L
重炭酸塩	17 mmol/L

Movicol Paediatric Plain の外観及び包装の内容物

Movicol Paediatric Plain は白色の粉末です。

Movicol Paediatric Plain は 6、8、10、20、30、40、50、60、100 包入りの箱で販売されています。
一部の包装サイズは販売されていないことがあります。

英国及びマルタ製造販売承認取得者：

Norgine Pharmaceuticals Limited, Moorhall Rd, Harefield, Middx, UB9 6NS, UK

アイルランド製造販売承認取得者：

Norgine Ltd, Moorhall Rd, Harefield, Middx, UB9 6NS, UK

製造販売者：

Norgine Limited, New Road, Hengoed, Mid Glamorgan, CF82 8SJ, U.K.

この医薬品は次の名称で EEA 加盟国において承認されています。

オーストリア	MOVICOL Junior aromafrei
ドイツ	MOVICOL Junior aromafrei
ベルギー	MOVICOL Junior Neutral
スウェーデン	MOVICOL Junior Neutral
フィンランド	MOVICOL Junior Plain
英国	MOVICOL Paediatric Plain
アイルランド	MOVICOL Paediatric Plain
イタリア	MOVICOL Bambini 6,9 g polvere per soluzione orale Senza Aroma
スペイン	MOVICOL Pediatrico Sabor Neutro
オランダ	MOVICOLON Junior Naturel
ルクセンブルク	MOVICOL Junior Neutral
デンマーク	MOVICOL Junior Neutral
ノルウェー	MOVICOL Junior
スイス	MOVICOL Paediatric Plain

本説明書は 2017 年 1 月に最新版に改訂されました。

MOVICOL、Norgine 及び帆のロゴは Norgine 企業グループの登録商標です。

1.6.3 企業中核データシート

企業中核データシートを添付した。

MOVICOL Plain 13.7g sachet, powder for oral solution

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

1. Name of the medicinal product

MOVICOL Plain 13.7g sachet, powder for oral solution

2. Qualitative and quantitative composition

Each sachet of MOVICOL Plain contains the following active substances:

Macrogol 3350	13.1250 g
Sodium Chloride	0.3508 g
Sodium Hydrogen Carbonate	0.1786 g
Potassium Chloride	0.0502 g

The content of electrolyte ions per sachet when made up to 125 ml of solution is as follows:

Sodium	65 mmol/l
Chloride	53 mmol/l
Potassium	5.4 mmol/l
Hydrogen Carbonate	17 mmol/l

3. Pharmaceutical form

Powder for oral solution. Free flowing white powder.

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

For the treatment of chronic constipation. MOVICOL Plain is also effective in resolving faecal impaction, defined as refractory constipation with faecal loading of the rectum and/or colon.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Chronic Constipation

A course of treatment for constipation with MOVICOL Plain does not normally exceed two weeks, although this can be repeated if required.

As for all laxatives, prolonged use is not usually recommended. Extended use may be necessary in the care of patients with severe chronic or resistant constipation, secondary to multiple sclerosis or Parkinson's Disease, or induced by regular constipating medication, in particular opioids and antimuscarinics.

Adults, adolescents and older people: 1-3 sachets daily in divided doses, according to individual response.

For extended use, the dose can be adjusted down to 1 or 2 sachets daily.

Children (below 12 years old): Not recommended. Alternative MOVICOL products are available for children.

Faecal impaction

A course of treatment for faecal impaction with MOVICOL Plain does not normally exceed 3 days.

Adults, adolescents and older people: 8 sachets daily, all of which should be consumed within a 6 hour period.

Children (below 12 years old): Not recommended. Alternative MOVICOL products are available for children.

Patients with impaired cardiovascular function: For the treatment of faecal impaction the dose should be divided so that no more than two sachets are taken in any one hour.

Patients with renal insufficiency: No dosage change is necessary for treatment of either constipation or faecal impaction.

Method of administration

Each sachet should be dissolved in 125ml water. For use in faecal impaction 8 sachets may be dissolved in 1 litre water.

4.3 Contraindications

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

Hypersensitivity to the active substances.

4.4 Special warnings and precautions for use

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

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

Mild adverse drug reactions are possible as indicated in Section 4.8. If patients develop any symptoms indicating shifts of fluid/electrolytes (e.g. oedema, shortness of breath, increasing fatigue, dehydration, cardiac failure) MOVICOL Plain should be stopped immediately and electrolytes measured, and any abnormality should be treated appropriately.

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

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

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

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

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

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

MOVICOL can be used during pregnancy.

Breastfeeding

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

MOVICOL can be used during breast-feeding.

Fertility

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Reactions related to the gastrointestinal tract occur most commonly.

These reactions may occur as a consequence of expansion of the contents of the gastrointestinal tract, and an increase in motility due to the pharmacologic effects of MOVICOL Plain. Mild diarrhoea usually responds to dose reduction.

The frequency of the adverse effects is not known as it cannot be estimated from the available data.

System Organ Class	Adverse Event
Immune system disorders	Allergic reactions, including anaphylactic reaction, dyspnoea and skin reactions (see below).
Skin and subcutaneous tissue disorders	Allergic skin reactions including angioedema, urticaria, pruritus, rash, erythema.
Metabolism and nutrition disorders	Electrolyte disturbances, particularly hyperkalaemia and hypokalaemia.
Nervous system disorders	Headache

Gastrointestinal disorders	Abdominal pain, diarrhoea, vomiting, nausea, dyspepsia, abdominal distension, borborygmi, flatulence and anorectal discomfort.
General disorders and administration site conditions	Peripheral oedema

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

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

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Osmotically acting laxatives.

ATC code: A06A D65

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

For the indication of faecal impaction controlled comparative studies have not been performed with other treatments (e.g. enemas). In a non-comparative study in 27 adult patients, MOVICOL cleared the faecal impaction in 12/27 (44%) after 1 day's treatment; 23/27 (85%) after 2 days' treatment and 24/27 (89%) at the end of 3 days.

Clinical studies in the use of MOVICOL in chronic constipation have shown that the dose needed to produce normal formed stools tends to reduce over time. Many patients respond to between 1 and 2 sachets a day, but this dose should be adjusted depending on individual response.

5.2 Pharmacokinetic properties

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

5.3 Preclinical safety data

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

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

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

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

None

6.2 Incompatibilities

None are known.

6.3 Shelf life

3 years.

Reconstituted solution: 24 hours.

6.4 Special precautions for storage

Sachet: Do not store above 25°C.

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

6.5 Nature and contents of container

Each sachet contains 13.7 g of powder.

Sachet: laminate consisting of four layers: low density polyethylene, aluminium, low density polyethylene and paper.

Pack sizes: boxes of 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60 or 100 sachets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused solution should be discarded within 24 hours.

7. Marketing authorisation holder

Norgine BV

Hogehilweg 7

1101 CA Amsterdam ZO

The Netherlands

8. Marketing authorisation number(s)

PL 20142/0004

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

12 September 2006 / 25 January 2011

10. Date of revision of the text

October 2015

Company Contact Details

Norgine Limited

Address

Norgine House, Widewater Place, Moorhall Road,
Harefield, Middlesex, UB9 6NS

Fax

+44 (0)1895 825 865

Medical Information e-mail

medinfo@norgine.com

Telephone

+44 (0)1895 826 600

E-mail



Package leaflet: Information for the patient
MOVICOL[®] Plain 13.7g sachet, powder for oral solution

Read all of this leaflet carefully before you start taking this medicine because it contains important information for you.

Always take this medicine exactly as described in this leaflet or as your doctor, pharmacist or nurse has told you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- Ask your pharmacist if you need more information or advice.
- If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.
- You must talk to a doctor if you do not feel better or if you feel worse.

If you need the information on this leaflet to be supplied in an alternative format, such as large print, please ring from the UK: 0800 198 5000.

What is in this leaflet:

1. What Movicol Plain is and what it is used for
2. What you need to know before you take Movicol Plain
3. How to take Movicol Plain
4. Possible side effects
5. How to store Movicol Plain
6. Contents of the pack and other information

1. What Movicol Plain is and what it is used for

The name of this medicine is Movicol Plain 13.7g sachet, powder for oral solution. It is a laxative for the treatment of constipation in adults, adolescents and elderly. It is not recommended for children below 12 years of age.

Movicol Plain helps you to have a comfortable bowel movement even if you have been constipated for a long time. Movicol Plain also works in very bad constipation called faecal impaction.

2. What you need to know before you take Movicol Plain

Do not take Movicol Plain if your doctor has told you that you have:

- a blockage in your intestine (gut obstruction, paralysis of the intestine (ileus))
- a perforated gut wall
- severe inflammatory bowel disease like ulcerative colitis, Crohn's disease or toxic megacolon
- an allergy to the active substances of Movicol Plain (listed in section 6).

Warnings and precautions

When taking Movicol Plain you should continue to take plenty of fluids. The fluid content of Movicol should not replace your regular liquid intake.



Heart conditions

Follow the special instructions in section 3 if you are taking Movicol Plain for faecal impaction

Other medicines and Movicol Plain

Tell your doctor or pharmacist if you are taking, have recently taken or might take any other medicines.

Some medicines, e.g. anti-epileptics, may not work as effectively during use with Movicol Plain.

Pregnancy and breast feeding

Movicol Plain can be taken during pregnancy and whilst breastfeeding. If you are pregnant, trying to become pregnant or breastfeeding, ask your pharmacist or doctor for advice before taking Movicol Plain.

Driving and using machines

Movicol Plain does not affect your ability to drive or use machines.

3. How to take Movicol Plain

This medicine can be taken at any time with or without food .

Dissolve the content of each sachet in 125 ml (1/4 pint) of water and drink.

Constipation:

A dose of Movicol Plain is 1 sachet dissolved in 125 ml (1/4 pint) of water. Take this 1 –3 times a day according to the severity of your constipation.

Faecal impaction:

Before you take Movicol Plain for faecal impaction, it should be confirmed that you have this condition.

A dose of 8 sachets a day of Movicol Plain is needed for the treatment of faecal impaction. Each sachet dissolved in 125 ml (1/4 pint) of water. The 8 sachets should be taken within 6 hours for up to 3 days if required. If you have a heart condition, do not take more than 2 sachets in any one hour.

How to mix:

Open the sachet and pour the contents into a glass. Add about 125ml or ¼ pint of water to the glass. Stir well until all the powder has dissolved and the Movicol Plain solution is clear or slightly hazy, then drink it. If you are taking Movicol Plain for faecal impaction it may be easier to dissolve 8 sachets in 1 litre of water.

Duration of treatment:

Constipation:



Treatment with Movicol Plain usually lasts for about 2 weeks. If you need to take Movicol Plain for longer, please see your doctor. If your constipation is caused by an illness such as Parkinson's disease or multiple sclerosis (MS), or if you take medicines that cause constipation your doctor may recommend that you take Movicol Plain for longer than 2 weeks. If you need to take Movicol Plain for longer, please see your doctor.

Usually for long term treatment the dose can be lowered to either 1 or 2 sachets a day.

Faecal impaction:

Treatment with Movicol Plain can be for up to 3 days.

If you take more Movicol Plain than you should:

You may develop excessive diarrhoea, which can lead to dehydration. If this occurs, stop taking Movicol Plain and drink plenty of fluids. If you are worried contact your doctor or pharmacist.

If you forget to take Movicol Plain:

Take the dose as soon as you remember to take it.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Tell your doctor immediately and stop taking Movicol Plain if you:

- Get a serious allergic reaction which causes difficulty in breathing or dizziness, or swelling of the face, lips tongue or throat.

Other side effects include:

Allergic reactions which may cause a skin rash, itching, reddening of the skin or a nettle rash, swollen hands, feet or ankles, headaches and high and low levels of potassium in the blood.

Sometimes you may have stomach ache or rumbles. You may also feel bloated, suffer from wind, feel sick or vomit, may also experience soreness of the anus (bottom) and may have mild diarrhoea when starting to take Movicol Plain. These side effects generally get better if you reduce the amount of Movicol Plain you take.

Reporting of side effects

If you get any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via Yellow Card Scheme Website: www.mhra.gov.uk/yellowcard. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

5. How to store Movicol Plain



Keep this medicine out of the sight and reach of children.

Do not use Movicol Plain after the expiry date which is stated on the sachet and carton.

Do not store above 25°C.

Once you have made up Movicol Plain in water, if you cannot drink it straight away keep it covered and in the fridge (2 – 8°C). Throw away any solution not used within a 24 hour period.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Movicol Plain contains

Each 13.7 g sachet of Movicol Plain contains the following:

Macrogol 3350	13.125 g
Sodium Chloride	0.3508 g
Sodium Hydrogen Carbonate	0.1786 g
Potassium Chloride	0.0502 g

When it is made into a drink with 125 millilitres of water, each sachet gives the equivalent of:

Sodium	65 millimoles/litre
Chloride	53 millimoles/litre
Potassium	5.4 millimoles/litre
Hydrogen Carbonate	17 millimoles/litre

What Movicol Plain looks like and contents of the pack

Movicol Plain is a white powder.

Movicol Plain is available in boxes of 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60 or 100 sachets. Not all pack sizes may be marketed.

Marketing authorisation holder:

Norgine BV, Hogehilweg 7, 1101 CA Amsterdam ZO, The Netherlands.

**Manufacturer:**

Norgine Limited, New Road, Hengoed, Mid Glamorgan, CF82 8SJ, U.K.

NORGINE and the sail logo are registered trademarks of the Norgine group of companies.

This medicinal product is authorised in the Member States of the EEA under the following names:

Austria	MOVICOL aromafrei
Belgium	MOVICOL Neutral
Denmark	MOVICOL Neutral
France	MOVICOL Sans arôme
Finland	MOVICOL Plain
Ireland	MOVICOL Plain
Italy	MOVICOL 13,7 g polvere per soluzione orale Senza Aroma
Luxembourg	MOVICOL Neutral
Netherlands	Movicolon Naturel
Spain	MOVICOL Sabor Neutro
Sweden	MOVICOL Neutral
Switzerland	MOVICOL aromafrei
United Kingdom	MOVICOL Plain

This leaflet was last revised in 10/2015

MOVICOL Paediatric Plain 6.9 g sachet, powder for oral solution

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

1. Name of the medicinal product

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

2. Qualitative and quantitative composition

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

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

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

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

3. Pharmaceutical form

Powder for oral solution.

Free flowing white powder.

4. Clinical particulars

4.1 Therapeutic indications

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

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

4.2 Posology and method of administration

Posology

Chronic constipation

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

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

Faecal impaction

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

Daily dosage regimen:

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

The daily number of sachets should be taken in divided doses, all consumed within a 12 hour period. The above dosage regimen should be stopped once disimpaction has occurred. An indicator of disimpaction is the passage of a large volume of stools. After disimpaction it is recommended that the child follows an appropriate bowel management

program to prevent reimpaction (dosing for prevention of re-impaction should be as for patients with chronic constipation; see above).

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

Patients with impaired cardiovascular function:

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

Patients with renal insufficiency:

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

Method of administration

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

4.3 Contraindications

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

Hypersensitivity to the active substances.

4.4 Special warnings and precautions for use

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

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

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

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

MOVICOL Paediatric Plain solution when reconstituted has no calorific value.

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

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

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

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

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

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

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

MOVICOL can be used during pregnancy.

Breastfeeding

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

MOVICOL can be used during breast-feeding.

Fertility

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

4.7 Effects on ability to drive and use machines

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

4.8 Undesirable effects

Reactions related to the gastrointestinal tract occur most commonly.

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

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

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

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

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

Reporting of suspected adverse reactions

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

4.9 Overdose

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

5. Pharmacological properties

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: Osmotically acting laxatives.

ATC code: A06A D65

Macrogol 3350 acts by virtue of its osmotic action in the gut, which induces a laxative effect. Macrogol 3350 increases the stool volume, which triggers colon motility via neuromuscular pathways. The physiological consequence is an

improved propulsive colonic transportation of the softened stools and a facilitation of the defaecation. Electrolytes combined with macrogol 3350 are exchanged across the intestinal barrier (mucosa) with serum electrolytes and excreted in faecal water without net gain or loss of sodium, potassium and water.

In an open study of MOVICOL in chronic constipation, weekly defaecation frequency was increased from 1.3 at baseline to 6.7, 7.2 and 7.1 at weeks 2, 4 and 12 respectively. In a study comparing MOVICOL and lactulose as maintenance therapy after disimpaction, weekly stool frequency at the last visit was 9.4 (SD 4.46) in the MOVICOL group compared with 5.9 (SD 4.29). In the lactulose group 7 children re-impacted (23%) compared with no children in the MOVICOL group.

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

5.2 Pharmacokinetic properties

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

5.3 Preclinical safety data

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

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

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

6. Pharmaceutical particulars

6.1 List of excipients

None.

6.2 Incompatibilities

Not applicable.

6.3 Shelf life

3 years.

Reconstituted solution: 24 hours.

6.4 Special precautions for storage

Sachet: Do not store above 25°C.

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

6.5 Nature and contents of container

Sachet: laminate consisting of four layers: low density polyethylene (LDPE), aluminium, LDPE and paper.

Pack sizes: boxes of 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60 or 100 sachets.

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal and other handling

Any unused solution should be discarded within 24 hours.

7. Marketing authorisation holder

Norgine Pharmaceuticals Limited

Norgine House

Widewater Place
Moorhall Road, Harefield
UXBRIDGE, Middlesex
UB9 6NS, United Kingdom

8. Marketing authorisation number(s)

PL 20011/0005

9. Date of first authorisation/renewal of the authorisation

24 September 2003

10. Date of revision of the text

October 2015

Company Contact Details

Norgine Limited

Address

Norgine House, Widewater Place, Moorhall Road,
Harefield, Middlesex, UB9 6NS

Telephone

+44 (0)1895 826 600

Fax

+44 (0)1895 825 865

E-mail**Medical Information e-mail**

medinfo@norgine.com



Package leaflet: Information for the patient

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

Read all of this leaflet carefully before you start to give this medicine to your child because it contains important information for you.

- Keep this leaflet. You may need to read it again.
- If you have any further questions, ask your doctor, pharmacist or nurse.
- This medicine has been prescribed for your child. Do not pass it on to others. It may harm them, even if their signs of illness are the same as your child's.
- If your child gets any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. See section 4.

If you need the information on this leaflet in an alternative format, such as large print, please ring from the UK: 0800 198 5000, From Ireland: 00 44 1895 826 606

What is in this leaflet:

1. What Movicol Paediatric Plain is and what it is used for
2. What you need to know before you give Movicol Paediatric Plain
3. How to give Movicol Paediatric Plain
4. Possible side effects
5. How to store Movicol Paediatric Plain
6. Contents of the pack and other information

1. What Movicol Paediatric Plain is and what it is used for

The name of this medicine is Movicol Paediatric Plain 6.9g sachet, powder for oral solution. It is a laxative for the treatment of chronic constipation in children aged 2 to 11 years and for the treatment of very bad constipation (called faecal impaction) in children aged 5 to 11 years.

Movicol Paediatric Plain helps your child to have a comfortable bowel movement even if they have been constipated for a long time.

2. What you need to know before you give Movicol Paediatric Plain

Do not give Movicol Paediatric Plain if your doctor has told you that your child has:

- a blockage in their intestine (gut obstruction, ileus)
- a perforated gut wall
- severe inflammatory bowel disease like ulcerative colitis, Crohn's disease or toxic megacolon
- an allergy to the active substances of Movicol Paediatric Plain (listed in section 6).

If your child has a heart or kidney problem, an impaired gag reflex or reflux oesophagitis (heart-burn caused by back-flow of stomach contents into the oesophagus), you should talk to your doctor before giving Movicol Paediatric Plain.

Warnings and precautions



When taking Movicol Paediatric Plain you should continue to take plenty of fluids. The fluid content of Movicol should not replace your regular liquid intake.

Other medicines and Movicol Paediatric Plain

Tell your doctor if your child is taking or has recently taken or might take any other medicines. Some medicines, e.g. anti-epileptics, may not work as effectively during use with Movicol Paediatric Plain. When taking large volumes of Movicol Paediatric Plain (e.g. for faecal impaction), your child should not take other medicines within one hour of taking Movicol Paediatric Plain.

Pregnancy and breast feeding

Movicol Paediatric Plain can be given during pregnancy and whilst breastfeeding. Ask your pharmacist or doctor for advice before giving Movicol Paediatric Plain.

3. How to give Movicol Paediatric Plain

This medicine can be given at any time with or without food.

Dissolve the content of each sachet in 62.5 ml (1/4 of a glass) of water and drink.

Chronic Constipation:

The dose of Movicol Paediatric Plain depends on the age of the child and their response to treatment.

- As a starting dose, children aged 2 to 6 years should be given 1 sachet (=1 dose) each day.
- Children aged 7 to 11 should be given 2 sachets each day. Your doctor may tell you to increase the number of sachets taken until your child has a soft bowel movement. If the dose does need increasing, this should be done every other day. Normally, no more than 4 sachets are required to be taken in one day.

It is not necessary to take all of the drink at one time, if the child prefers it, half the drink can be taken in the morning and half in the evening.

Faecal impaction:

Before your child takes Movicol Paediatric Plain for faecal impaction, it should be confirmed medically that your child has this condition.

A course of treatment with Movicol Paediatric Plain is as follows:

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

The daily number of sachets should be taken in divided doses, all taken within 12 hours (e.g. 8am – 8pm). Each sachet dissolved in 62.5 ml (1/4 of a glass) of water. Treatment can be stopped when the medicine has worked. This is shown by your child passing large volumes of stool and/or watery diarrhoea.

How to mix



- Open the sachet and pour the contents into a glass. Add about 62.5 ml or $\frac{1}{4}$ glass of water to the glass. Stir well until all the powder has dissolved and the Movicol Paediatric Plain solution is clear or slightly hazy, then give it to your child to drink.
- If you like you can add a flavour such as orange squash to the drink. If your child is taking Movicol Paediatric Plain for faecal impaction it may be easier to dissolve 12 sachets in 750ml of water.

Duration of treatment

Chronic constipation:

Treatment needs to be for a prolonged period of time, at least 6 – 12 months.

Faecal impaction:

Treatment with Movicol Paediatric Plain can be for up to 7 days.

If your child takes more Movicol Paediatric Plain than they should:

Your child may develop excessive diarrhoea. If this occurs, stop taking Movicol Paediatric Plain and drink plenty of fluids. If you are worried contact your doctor or pharmacist.

If you forget to give Movicol Paediatric Plain:

Give the dose as soon as you remember.

4. Possible side effects

Like all medicines, this medicine can cause side effects, although not everybody gets them.

Tell your doctor immediately and stop giving Movicol Paediatric Plain if your child:

- gets a serious allergic reaction which causes difficulty in breathing or swelling of the face, lips, tongue or throat.

Very common side effects (more than 1 person in 10)

- stomach pains
- stomach rumbles

Common side effects (more than 1 in 100 but less than 1 in 10 people):

- diarrhoea
- vomiting (being sick)
- nausea (feeling sick)
- anal discomfort (uncomfortable sensation around the bottom).

If your child is being treated for chronic constipation, diarrhoea will usually improve when the dose is reduced.

Uncommon side effects (more than 1 in 1000 but less than 1 in 100 people)

- swollen stomach
- wind

Rare side effects (less than 1 person in 1000)

- allergic reactions, which may include, breathlessness or difficulty in breathing.



Other side effects reported include:

Skin rash (hives), itching, reddening of the skin or a nettle rash, swollen hands, feet or ankles, headaches, indigestion, high or low levels of potassium in the blood

Reporting of side effects

UK: If your child gets any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via Yellow Card Scheme Website: www.mhra.gov.uk/yellowcard. By reporting side effects you can help provide more information on the safety of this medicine.

IE: If your child gets any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via HPRA Pharmacovigilance, Earlsfort Terrace, IRL – Dublin 2; Tel: +353 1 6764971; Fax: +353 1 6762517. Website: www.hpra.ie; E-mail: medsafety@hpra.ie. By reporting side effects you can help provide more Information on the safety of this medicine.

MT: If your child gets any side effects, talk to your doctor, pharmacist or nurse. This includes any possible side effects not listed in this leaflet. You can also report side effects directly via www.medicinesauthority.gov.mt/adrportal.

5. How to store Movicol Paediatric Plain

Keep this medicine out of the sight and reach of children.

- Do not use Movicol Paediatric Plain after the expiry date which is stated on the sachet and carton.
- The expiry date refers to the last day of that month.
- Do not store your Movicol Paediatric Plain above 25°C.
- Once you have made up Movicol Paediatric Plain in water, if your child cannot drink it straight away keep it covered and in the fridge (2 – 8°C). Throw away any solution not used within a 24 hour period.

Do not throw away any medicines via wastewater or household waste. Ask your pharmacist how to throw away medicines you no longer use. These measures will help protect the environment.

6. Contents of the pack and other information

What Movicol Paediatric Plain contains

Each 6.9g sachet of Movicol Paediatric Plain contains the following:

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

Movicol Paediatric Plain contains no colours, flavours or sweeteners.

When it is made into a drink with $\frac{1}{4}$ glass (62.5ml) of water, each sachet gives the equivalent of:



Sodium	65 millimoles/litre
Chloride	53 millimoles/litre
Potassium	5.4 millimoles/litre
Bicarbonate	17 millimoles/litre

What Movicol Paediatric Plain looks like and contents of the pack

Movicol Paediatric Plain is a white powder.

Movicol Paediatric Plain is available in boxes of 6, 8, 10, 20, 30, 40, 50, 60 or 100 sachets. Not all pack sizes may be marketed.

UK and MT Marketing authorisation holder:

Norgine Pharmaceuticals Limited, Moorhall Rd, Harefield, Middx, UB9 6NS, UK

IE Marketing authorisation holder:

Norgine Ltd, Moorhall Rd, Harefield, Middx, UB9 6NS, UK

Manufacturer:

Norgine Limited, New Road, Hengoed, Mid Glamorgan, CF82 8SJ, U.K.

This medicinal product is authorised in the Member States of the EEA under the following names

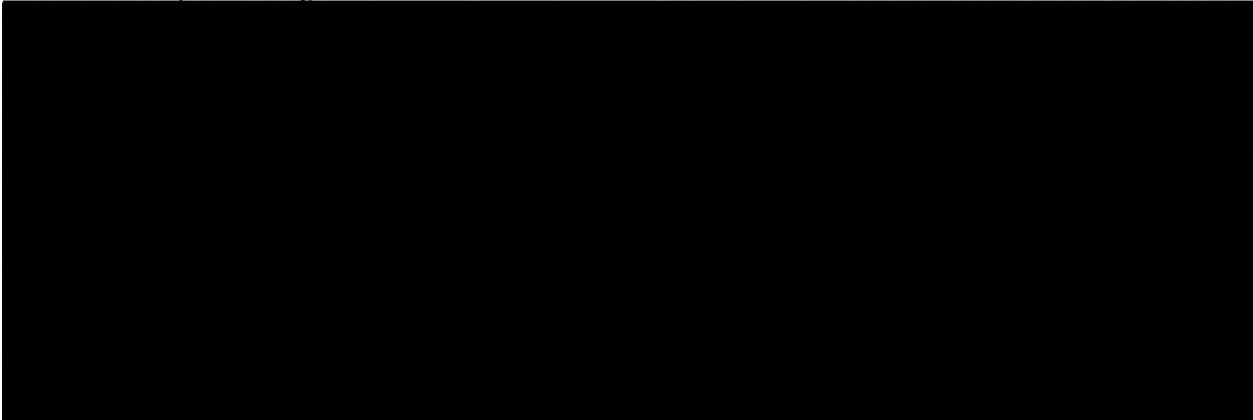
Austria	MOVICOL Junior aromafrei
Germany	MOVICOL Junior aromafrei
Belgium	MOVICOL Junior Neutral
Sweden	MOVICOL Junior Neutral
Finland	MOVICOL Junior Plain
UK	MOVICOL Paediatric Plain
Ireland	MOVICOL Paediatric Plain
Italy	MOVICOL Bambini 6,9 g polvere per soluzione orale Senza Aroma
Spain	MOVICOL Pediátrico Sabor Neutro
Netherlands	MOVICOLON Junior Naturel
Luxembourg	MOVICOL Junior Neutral
Denmark	MOVICOL Junior Neutral
Norway	MOVICOL Junior
Switzerland	MOVICOL Paediatric Plain

The leaflet was last revised in 01/2017

MOVICOL, Norgine and the sail logo are registered trademarks of the Norgine group of companies.

MOVICOL® product range

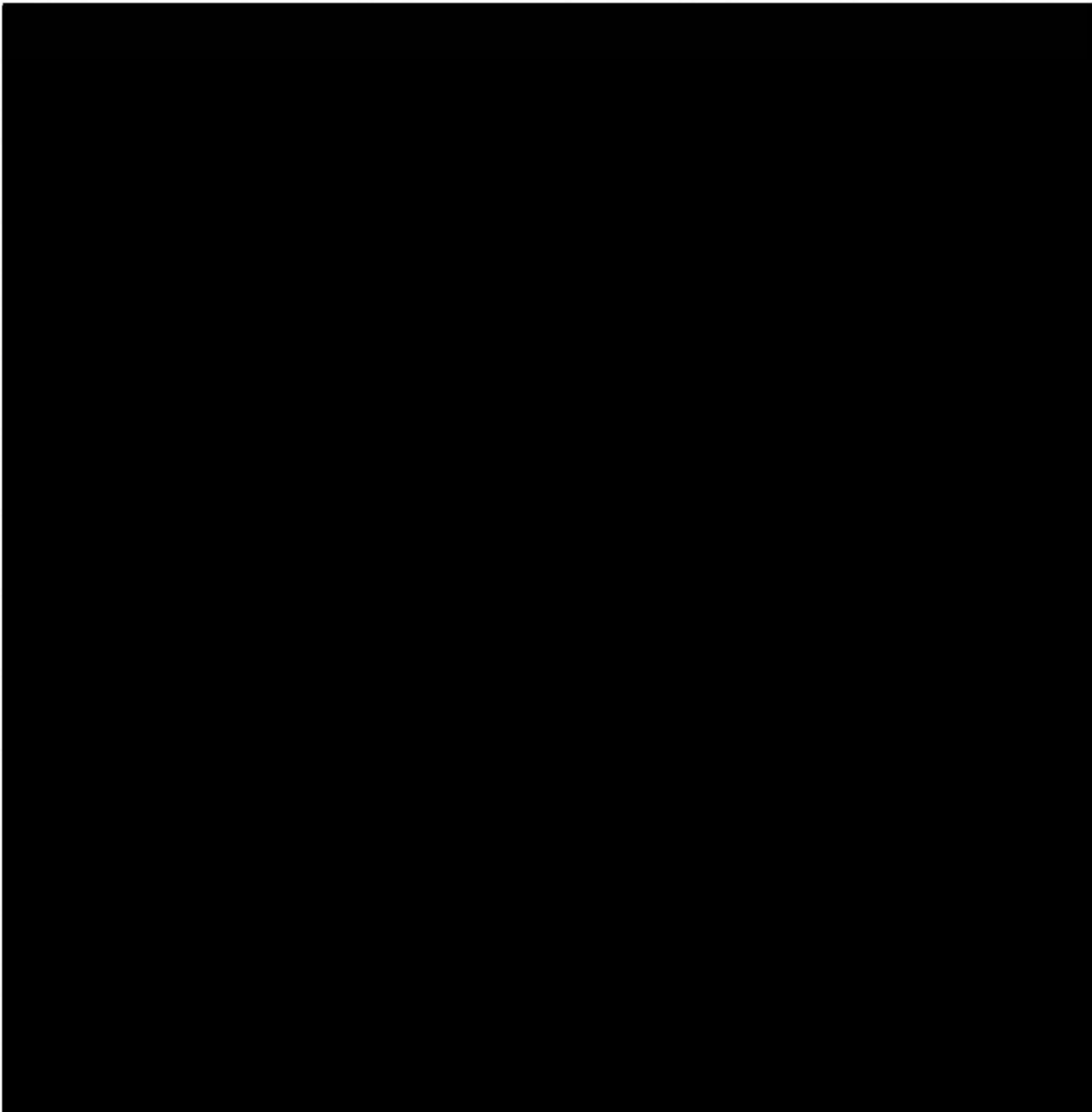
COMPANY CORE DATA SHEET



COMPANY CORE DATA SHEET

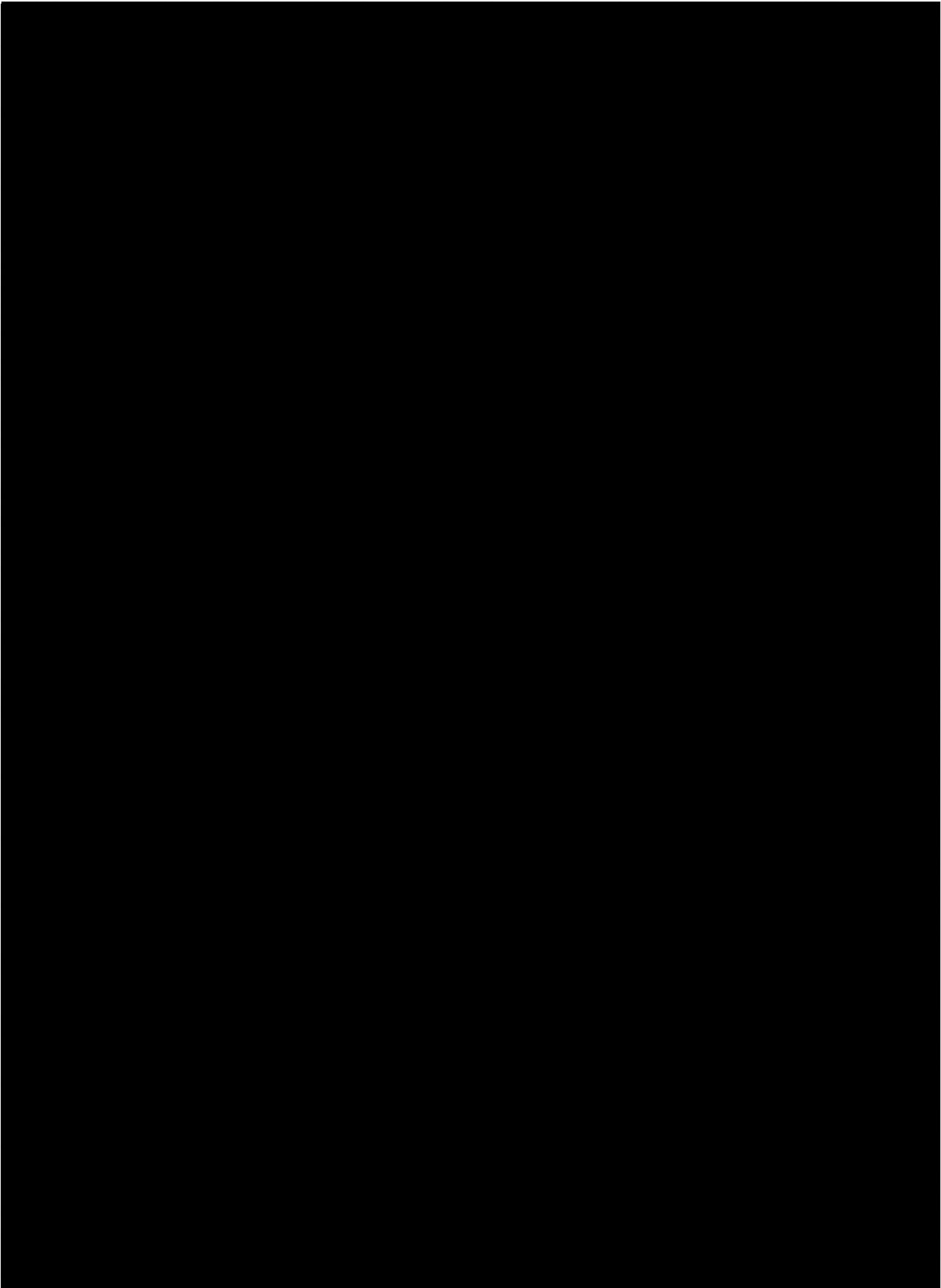
for

MOVICOL® product range



MOVICOL® product range

COMPANY CORE DATA SHEET



1.7 同種同効品一覧表

AJG555（申請製剤）及び同種同効薬（ルビプロストン製剤、エロビキシバット水和物）の効能・効果、用法・用量、使用上の注意を同種同効品一覧表に示した。

表 1.7-1 AJG555

表 1.7-2 ルビプロストン製剤

表 1.7-3 エロビキシバット水和物

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-1 AJG555

AJG555	
一般的名称	マクロゴール 4000 (JAN)、塩化ナトリウム (JAN)、炭酸水素ナトリウム (JAN)、塩化カリウム (JAN)
販売名	モビコール [®] 配合内用剤
会社名	EA ファーマ株式会社
承認年月日	
再評価年月日 再審査年月日	
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	
剤型・含量	剤型：経口液用製剤（散剤） 含量：1 包（6.8523g）中 マクロゴール 4000 6.5625g 塩化ナトリウム 0.1754 g 炭酸水素ナトリウム 0.0893 g 塩化カリウム 0.0251 g
効能・効果	慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）
用法・用量	本剤は、水で溶解して経口投与する。 通常、2 歳以上 7 歳未満の幼児には初回用量として 1 回 1 包を 1 日 1 回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1 日 1～3 回経口投与、最大投与量は 1 日量として 4 包まで（1 回量として 2 包まで）とする。ただし、増量は 2 日以上の間隔をあけて行い、増量幅は 1 日量として 1 包までとする。 通常、7 歳以上 12 歳未満の小児には初回用量として 1 回 2 包を 1 日 1 回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1 日 1～3 回経口投与、最大投与量は 1 日量として 4 包まで（1 回量として 2 包まで）とする。ただし、増量は 2 日以上の間隔をあけて行い、増量幅は 1 日量として 1 包までとする。 通常、成人及び 12 歳以上の小児には初回用量として 1 回 2 包を 1 日 1 回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1 日 1～3 回経口投与、最大投与量は 1 日量として 6 包まで（1 回量として 4 包まで）とする。ただし、増量は 2 日以上の間隔をあけて行い、増量幅は 1 日量として 2 包までとする。 <用法及び用量に関連する使用上の注意> 本剤投与中は腹痛や下痢があらわれるおそれがあるので、症状に応じて減量、休薬又は中止を考慮し、本剤を漫然と継続投与しないよう、定期的に本剤の投与継続の必要性を検討すること。
禁忌	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 腸閉塞、腸管穿孔、重症の炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病、中毒性巨大結腸症等）が確認されている患者又はその疑いがある患者[病態を悪化させるおそれがある。]

1.7 同種同効品一覧表

AJG555	
使用上の注意	【使用上の注意】 1. 副作用 承認時までの国内の臨床試験では 192 例中 33 例（17.2%）に副作用が認められている。主な副作用は下痢 7 例（3.6%）、腹痛 7 例（3.6%）であった。 （1）重大な副作用 ショック、アナフィラキシー（頻度不明） ショック、アナフィラキシーがあらわれることがあるので、観察を十分に行い、血圧低下、蕁麻疹、呼吸困難、顔面浮腫等の異常が認められた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。 （2）その他の副作用 以下のような副作用が認められた場合には症状に応じて、適切な処置を行うこと。 表 1-1 参照 2. 高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。 3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕 （2）授乳中の投与は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。 4. 小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、2 歳未満の幼児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 5. 過量投与 過量投与により、下痢又は嘔吐による過度の体液喪失が生じた際には、水分摂取、電解質補正等の適切な処置を行うこと。 6. 適用上の注意 （1）調製方法 本品 1 包あたりコップ 1/3 程度（約 60mL）の水に溶解する。溶解後は速やかに服用すること。 （2）保存時 やむを得ず保存する必要がある場合は、冷蔵庫に保存し、できるかぎり速やかに服用すること。
添付文書の 作成年月日	

1.7 同種同効品一覧表

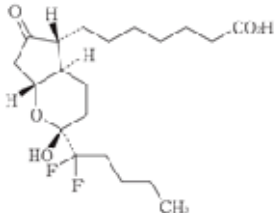
表 1-1 その他の副作用

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

注) : このような症状が発現した場合には、投与を中止すること。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-2 ルビプロストン製剤

ルビプロストン製剤	
一般的名称	ルビプロストン (JAN)
販売名	「アミティーザカプセル 24μg」
会社名	製造販売元マイラン EPD 合同会社
承認年月日	承認年月日：2012 年 6 月 29 日、国際誕生年月：2006 年 1 月
再評価年月日	—
再審査年月日	—
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	
剤型・含量	剤型：軟カプセル剤 含量：1 カプセル中ルビプロストン 24μg
効能・効果	慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く） ＜効能・効果に関連する使用上の注意＞ 薬剤性及び症候性の便秘に対する使用経験はなく、有効性及び安全性は確立されていない。
用法・用量	通常、成人にはルビプロストンとして 1 回 24μg を 1 日 2 回、朝食後及び夕食後に経口投与する。なお、症状により適宜減量する。 ＜用法・用量に関連する使用上の注意＞ （1）本剤による治療により継続的な症状の改善が得られた場合、又は副作用が認められた場合には、症状に応じて減量、休薬又は中止を考慮し、本剤を漫然と継続投与することのないよう注意すること（「臨床成績」の項参照）。 （2）中等度又は重度の肝機能障害（Child-Pugh 分類クラス B 又は C）のある患者では、1 回 24μg を 1 日 1 回から開始するなど、慎重に投与すること（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）。 （3）重度の腎機能障害のある患者では、患者の状態や症状により 1 回 24μg を 1 日 1 回から開始するなど、慎重に投与すること（「慎重投与」、「薬物動態」の項参照）。
禁忌	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 （1）腫瘍、ヘルニア等による腸閉塞が確認されている又は疑われる患者〔腸閉塞を悪化させるおそれがある。〕 （2）本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 （3）婦又は妊娠している可能性のある婦人〔「妊婦、産婦、授乳婦等への投与」の項参照〕
使用上の注意	【使用上の注意】 1. 慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） （1）中等度又は重度の肝機能障害のある患者〔本剤又は活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）。〕 （2）重度の腎機能障害のある患者〔本剤又は活性代謝物の血中濃度が上昇するおそれがある（「用法・用量に関連する使用上の注意」、「薬物動態」の項参照）。〕 2. 重要な基本的注意 動物実験で胎児喪失が報告されているので、妊娠する可能性のある婦人に投与する場合には妊娠検査を行うなど妊娠中でないことを確認すること。また、本剤の妊娠に及ぼす危険性について患者に十分に説明し、服薬中は避妊させること。なお、本剤投与中に妊娠が確認された場合又は疑われた場合には、直ちに医師に連絡するよう、指導すること。 3. 副作用 承認時における安全性評価対象例（1 日 48μg 投与例）315 例中、196 例（62%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。主な副作用は下痢 95 例（30%）、悪心 73 例（23%）等であった。 その他の副作用 以下のような副作用が認められた場合には症状に応じて、減量又は中止するなど、適切な処置を行うこと。 表 2-1 参照

1.7 同種同効品一覧表

ルビプロストン製剤	
	4. 高齢者への投与 一般に高齢者は生理機能（肝機能、腎機能等）が低下しているので、副作用の発現に留意し、十分な観察を行うこと。 5. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与 (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には投与しないこと。〔^3H〕で標識した本剤を用いた動物実験（ラット）で、放射能の胎児への移行が認められている。また、動物実験（モルモット）で胎児喪失が報告されている。（「禁忌」、「その他の注意」の項参照） (2) 授乳中の婦人には本剤投与中は授乳を避けさせること。〔^3H〕で標識した本剤を用いた動物実験（ラット）で、放射能の乳汁中への移行が報告されている。〕 6. 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）。 7. 適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP 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。〕 8. その他の注意 (1) ラットに本剤 20、100 及び 400$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$投与（体表面積換算で臨床用量の 4、20 及び 81 倍）を 2 年間投与したがん原性試験において、400$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$を投与した雄ラットで精巣の間質細胞腺腫の発生率が有意に増加した。雌ラットでは肝細胞腺腫の用量依存的な発生頻度増加がみられた。 (2) ラットの受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験において、対照群に対し、本剤 1000$\mu\text{g}/\text{kg}/\text{日}$投与（体表面積換算で臨床用量の約 166 倍）で着床数及び生存胎児数の有意な減少がみられた。
添付文書の 作成年月日	2017 年 10 月改訂（第 10 版）

1.7 同種同効品一覧表

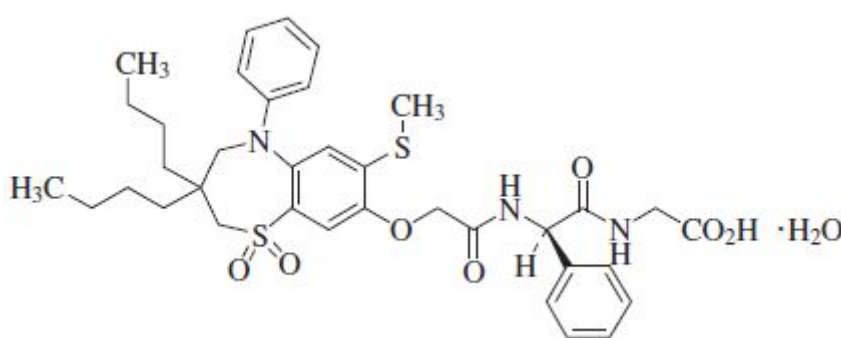
表 2-1 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明 ^{注)}
血液及びリンパ系障害			貧血	
免疫系障害			気道過敏症	
代謝及び栄養障害				食欲減退
神経系障害		頭痛	浮動性めまい、体位性めまい、感覚鈍麻、傾眠、失神	
耳及び迷路障害			回転性めまい	
心臓障害		動悸	頻脈	
血管障害			ほてり	低血圧
呼吸器、胸郭及び縦隔障害		呼吸困難		咳嗽
胃腸障害	下痢（30%）、悪心（23%）、腹痛（6%）	腹部不快感、腹部膨満、嘔吐	消化不良、排便回数増加、出血性胃炎、痔核、逆流性食道炎、心窩部不快感、痔出血	
皮膚及び皮下組織障害			湿疹、紅斑	発疹
筋骨格系及び結合組織障害			背部痛、筋骨格硬直、四肢不快感	
全身障害及び局所様態	胸部不快感（5%）		胸痛、不快感、異常感（気分不良）、倦怠感、浮腫、口渇	
臨床検査			血中ビリルビン増加、血中クレアチンホスホキナーゼ増加、血中ブドウ糖増加、血中トリグリセリド増加、血中尿素増加、血中γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加、尿中ブドウ糖陽性、ヘモグロビン減少、体重増加、白血球数増加、血中リン増加	血圧低下

注）自発報告において認められている副作用のため頻度不明。

1.7 同種同効品一覧表

表 1.7-3 エロビキシバット水和物

エロビキシバット水和物	
一般的名称	エロビキシバット水和物 (JAN)
販売名	グーフィス錠 5mg
会社名	EA ファーマ株式会社
承認年月日	承認年月日：2018 年 1 月 19 日、国際誕生年月：2018 年 1 月
再評価年月日	－
再審査年月日	－
規制区分	処方箋医薬品
化学構造式	
剤型・含量	剤型：フィルムコーティング錠 含量：1 錠中にエロビキシバット 5 mg (エロビキシバット水和物として 5.13 mg) を含有する。
効能・効果	慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く） ＜効能又は効果に関連する使用上の注意＞ 薬剤性及び症候性の便秘に対する使用経験はない。
用法・用量	通常、成人にはエロビキシバットとして 10 mg を 1 日 1 回食前に経口投与する。なお、症状により適宜増減するが、最高用量は 1 日 15 mg とする。 ＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞ 本剤投与中は腹痛や下痢があらわれるおそれがあるので、症状に応じて減量、休薬又は中止を考慮し、本剤を漫然と継続投与しないよう、定期的に本剤の投与継続の必要性を検討すること。
禁忌	【禁忌（次の患者には投与しないこと）】 1. 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者 2. 腫瘍、ヘルニア等による腸閉塞が確認されている又は疑われる患者〔腸閉塞を悪化させるおそれがある。〕

1.7 同種同効品一覧表

エロビキシバット水和物																				
使用上の注意	【使用上の注意】 1.慎重投与（次の患者には慎重に投与すること） 重篤な肝障害のある患者〔胆道閉塞や胆汁酸分泌が低下している患者等では本剤の効果が期待できない場合がある。〕 2.相互作用 本剤は、P - 糖蛋白質の阻害作用を有する（【薬物動態】の項参照）。 併用注意（併用に注意すること） <table border="1"> <thead> <tr> <th>薬剤名等</th><th>臨床症状・措置方法</th><th>機序・危険因子</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>胆汁酸製剤 ウルソデオキシコール酸、ケノ デオキシコール酸</td><td>これらの薬剤の作用が減弱する おそれがある。</td><td>本剤の胆汁酸トランスポーター （IBAT）阻害作用により、胆汁 酸製剤の再吸収が阻害されるお それがある。</td></tr> <tr> <td>アルミニウム含有制酸剤 スクラルファート水和物、アル ジオキサ等</td><td>本剤の作用が減弱するおそれが ある。</td><td>これらの薬剤は、消化管内で胆 汁酸を吸着するため、本剤の作 用が減弱するおそれがある。</td></tr> <tr> <td>コレステラミン、コレステミド</td><td>本剤の作用が減弱するおそれが ある。</td><td>これらの薬剤は、胆汁酸を吸着 するため、本剤の作用が減弱す るおそれがある。</td></tr> <tr> <td>ジゴキシン、ダビガトランエテ キシラートメタンスルホン酸 塩</td><td>これらの薬剤の血中濃度が上昇 し、作用が増強するおそれがある。</td><td>本剤の P - 糖蛋白質に対する阻 害作用による。（【薬物動態】 の項参照）</td></tr> <tr> <td>ミダゾラム</td><td>ミダゾラムの血中濃度が低下 し、作用が減弱するおそれがある。 （【薬物動態】の項参照）</td><td>機序は不明である。</td></tr> </tbody> </table> 3.副作用 承認時までの国内の臨床試験では 631 例中 292 例（46.3%）に臨床検査値異常を含む副作用が認められている。主な副作用は腹痛 120 例（19.0%）、下痢 99 例（15.7%）であった。 その他の副作用 以下のような副作用があらわれた場合には、症状に応じて適切な処置を行うこと。 表 3-1 その他の副作用参照 4.高齢者への投与 一般に高齢者では生理機能が低下しているので減量するなど注意すること。 5.妊婦、産婦、授乳婦等への投与 （1）妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合のみ投与すること。〔動物実験（ラット）で大量経口投与により、母体毒性（1000mg/kg/日）並びに出生児の生存性、成長及び発達に影響（350 mg/kg/日以上）がみられた。〕 （2）授乳中の婦人への投与は避けることが望ましいが、やむを得ず投与する場合は授乳を避けさせること。〔¹⁴C-エロビキシバットを用いた動物実験（ラット）で、放射能の乳汁中への移行が報告されている。〕 6.小児等への投与 低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する安全性は確立していない（使用経験がない）。 7.適用上の注意 薬剤交付時：PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。〔PTP 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。〕		薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子	胆汁酸製剤 ウルソデオキシコール酸、ケノ デオキシコール酸	これらの薬剤の作用が減弱する おそれがある。	本剤の胆汁酸トランスポーター （IBAT）阻害作用により、胆汁 酸製剤の再吸収が阻害されるお それがある。	アルミニウム含有制酸剤 スクラルファート水和物、アル ジオキサ等	本剤の作用が減弱するおそれが ある。	これらの薬剤は、消化管内で胆 汁酸を吸着するため、本剤の作 用が減弱するおそれがある。	コレステラミン、コレステミド	本剤の作用が減弱するおそれが ある。	これらの薬剤は、胆汁酸を吸着 するため、本剤の作用が減弱す るおそれがある。	ジゴキシン、ダビガトランエテ キシラートメタンスルホン酸 塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇 し、作用が増強するおそれがある。	本剤の P - 糖蛋白質に対する阻 害作用による。（【薬物動態】 の項参照）	ミダゾラム	ミダゾラムの血中濃度が低下 し、作用が減弱するおそれがある。 （【薬物動態】の項参照）	機序は不明である。
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子																		
胆汁酸製剤 ウルソデオキシコール酸、ケノ デオキシコール酸	これらの薬剤の作用が減弱する おそれがある。	本剤の胆汁酸トランスポーター （IBAT）阻害作用により、胆汁 酸製剤の再吸収が阻害されるお それがある。																		
アルミニウム含有制酸剤 スクラルファート水和物、アル ジオキサ等	本剤の作用が減弱するおそれが ある。	これらの薬剤は、消化管内で胆 汁酸を吸着するため、本剤の作 用が減弱するおそれがある。																		
コレステラミン、コレステミド	本剤の作用が減弱するおそれが ある。	これらの薬剤は、胆汁酸を吸着 するため、本剤の作用が減弱す るおそれがある。																		
ジゴキシン、ダビガトランエテ キシラートメタンスルホン酸 塩	これらの薬剤の血中濃度が上昇 し、作用が増強するおそれがある。	本剤の P - 糖蛋白質に対する阻 害作用による。（【薬物動態】 の項参照）																		
ミダゾラム	ミダゾラムの血中濃度が低下 し、作用が減弱するおそれがある。 （【薬物動態】の項参照）	機序は不明である。																		
添付文書の 作成年月日	2018 年 1 月作成（第 1 版）																			

1.7 同種同効品一覧表

表 3-1 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満
肝臓 ^{注 1)}		肝機能検査異常 (ALT (GPT) 増加、AST (GOT) 増加)	
精神神経系			頭痛、浮動性めまい
循環器			ほてり
消化器	腹痛 (19.0%)、下痢 (15.7%)、下腹部痛、腹部膨満	悪心、上腹部痛、腹部不快感、軟便	鼓腸、口渇、便意切迫、嘔吐、胃腸音異常、便秘、口内炎
過敏症 ^{注 2)}			蕁麻疹、発疹
血液			好酸球数増加、貧血、ビタミン E 増加
その他		CK (CPK) 増加	月経困難症

注 1) : このような症状については観察を十分に行い、異常が認められた場合には、投与を中止すること。

注 2) : このような症状が発現した場合には、投与を中止すること。

最新の添付文書を参照する。

貯 法：室温保存（高温を避けて保存すること）
使用期限：外箱に表示の使用期限内に使用すること

日本標準商品分類番号
872359

処方箋医薬品^{注)}

慢性便秘症治療薬
モビコール[®] 配合内用剤
MOVICOL[®]

承認番号	XXXXXXXXXX
薬価収載	2018 年 XX 月
販売開始	2018 年 XX 月
国際誕生	1995 年 12 月

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

【禁 忌（次の患者には投与しないこと）】

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

【組成・性状】

本剤は、1包中に下記の成分を含有する。
本剤は経口液用製剤（散剤）で、白色の粉末である。

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

【効能又は効果】

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

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

通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4

包まで（1回量として2包まで）とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。

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

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

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

【使用上の注意】

1. 副作用

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

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

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

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には症状に応じて、適切な処置を行うこと。

1.8 添付文書（案）

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

注)：このような症状が発現した場合には、投与を中止すること。

2. 高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。

3. 妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の投与は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

4. 小児等への投与

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

5. 過量投与

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

6. 適用上の注意

(1) 調製方法

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

(2) 保存時

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

【薬物動態】

マクロゴール 4000 は経口投与時にほとんど吸収されず¹⁾²⁾、代謝や腸内細菌で分解されない³⁾。

【臨床成績】

1. 成人国内第 III 相試験（検証期：プラセボ対照試験）

自発排便回数が平均 3 回/週未満の状態が 6 ヶ月以上持続している 15 歳以上の慢性便秘症の患者 156 例を対象に、プラセボ又は本剤を排便状況により 1 日 2～6 包を 2 週間経口投与したとき、主要評価項目である「検証期第 2 週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量」は下表のとおりであり、本剤のプラセボに対する優越性が検証された⁴⁾。

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

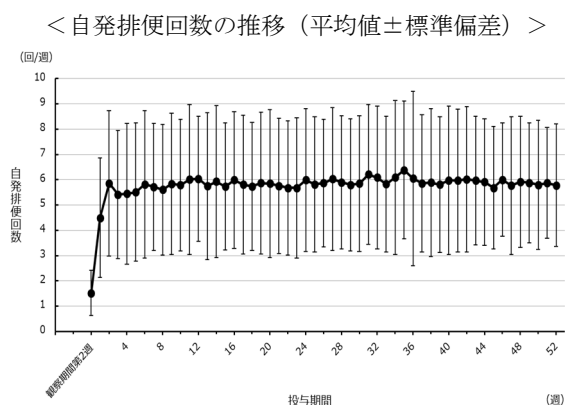
平均値±標準偏差

注 1) 観察期間第 2 週の自発排便回数を共変量とした共分散分析

注 2) 有意水準両側 5%

2. 成人国内第 III 相試験（継続期：長期投与試験）

15 歳以上の慢性便秘症の患者 153 例を対象に、本剤 1 日 2～6 包を 52 週間経口投与したときの、52 週までの 7 日あたりの自発排便回数の推移は下図のとおりであった⁴⁾。



3. 小児国内第 III 相試験

自発排便回数が平均 2 回/週以下の状態が 2 ヶ月以上持続している 2 歳以上 14 歳以下の慢性便秘症の患者 39 例を対象に、排便状況により 2 歳以上 11 歳以下：1～4 包、12 歳以上 14 歳以下：1 日 2～6 包を 12 週間経口投与した。主要評価項目である「投与期間第 2 週の自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量」は下表のとおりであった⁵⁾。

1.8 添付文書（案）

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

平均値±標準偏差

【薬効薬理】

本剤はマクロゴール 4000 及び電解質を配合した製剤であり、主にマクロゴール 4000 の物理化学的性質により、高い浸透圧効果を有し⁶⁾、消化管内に水分を保持することで、用量依存的に便の排出を促進する⁷⁾。

【有効成分に関する理化学的知見】

一般名：マクロゴール 4000（JAN）

Macrogol 4000（JAN）

（ポリエチレングリコール 4000）

化学名：Poly(oxy-1,2-ethanediyl)

化学式： $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$

(n:59～84)

分子量：2600～3800

凝固点：53～57℃

性状：本品は白色のパラフィン様の塊、薄片又は粉末で、においはないか、又は僅かに特異なにおいがある。本品は水に極めて溶けやすく、メタノール又はピリジンに溶けやすく、エタノール（99.5）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

【包装】

100 包

480 包

【主要文献】

- 1) Brady CE 3rd., et al.:Gastroenterology 1986 ;**90** (6) :1914-8
- 2) DiPiro JT., et al.:Clin Pharm 1986 ;**5** (2) :153-5
- 3) Seidman EG., et al.:Gastroenterology 1986;**90** (1) :120-6
- 4) EA ファーマ株式会社：社内資料（成人国内第Ⅲ相試験）
- 5) EA ファーマ株式会社：社内資料（小児国内第Ⅲ相試験）
- 6) Schiller LR., et al.:Gastroenterology 1988 ;**94** (4) :933-41
- 7) Hammer HF.,et al.:J.Clin.Invest 1989 ;**84** (4) :1056-62

【文献請求先】

主要文献に記載の社内資料につきましても下記にご請求ください。

EA ファーマ株式会社

くすり相談

〒104-0042 東京都中央区入船二丁目1番1号

0120-917-719

製造販売元



EAファーマ株式会社
東京都中央区入船二丁目1番1号

目 次

1.8 添付文書（案）	3
1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠.....	3
1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠.....	4
1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠.....	7

略号一覧

略号	内容
AJG555	開発コード
PEG	ポリエチレングリコール

1.8 添付文書（案）

1.8.1 効能・効果（案）及びその設定根拠

効能又は効果

慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）

成人慢性便秘症の患者を対象とした成人国内第 III 相試験（AJG555/CT1）（以後、成人国内第 III 相試験）検証期の結果、主要評価項目として設定した検証期第 2 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量において、AJG555 群はプラセボ群に対して有意に大きく、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。副次評価項目においても AJG555 群はプラセボ群に対して改善効果を示し、慢性便秘症に対する有効性が示され安全性も良好であった。また、小児慢性便秘症の患者を対象とした小児国内第 III 相試験（AJG555/CT2）（以後、小児国内第 III 相試験）の主要評価項目として設定した投与期間第 2 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は 5.54 ± 4.55 回であり、投与期間第 2 週の自発排便回数は観察期間第 2 週の自発排便回数から有意な増加が認められたことから、本剤の小児慢性便秘症に対する有効性が確認された。また、副次評価項目においても投与期間第 1 週より改善が認められ、第 12 週まで安定して維持された。また、安全性も良好であった。

治験においては慢性便秘症のうち、器質性便秘、症候性便秘、薬剤性便秘は対象から除外した。このうち器質性便秘については一般的に便秘治療薬の適応ではないため、また、症候性便秘、薬剤性便秘については、原因疾患の多様性やその治療に使用される薬剤が治験における有効性、安全性の評価に大きく影響する事が推測されたため、治験対象から除外した。ただし、症候性便秘、薬剤性便秘の臨床症状は機能性便秘と同様の病態であると考えられること、海外では、本剤と同様の PEG 製剤において、症候性便秘、薬剤性便秘を含む慢性便秘症の治療薬としてエビデンスが集積されており、慢性便秘症を適応症として十分な使用経験があることから、本邦での使用経験はないものの、本剤は、日本人においても、症候性便秘、薬剤性便秘に対し有効性、安全性を有すると判断した。

以上より、本剤の「効能又は効果」は、「慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）」とした。

1.8.2 用法・用量（案）及びその設定根拠

【用法及び用量】

本剤は、水で溶解して経口投与する。

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

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

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

＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞

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

AJG555は内因性要因及び外因性要因の影響を受けにくい薬剤であると考えられることから、成人国内第Ⅲ相試験及び小児国内第Ⅲ相試験は、外国製品情報概要の用法・用量、及び外国臨床試験の投与方法を参考に実施した。本剤の用法及び用量は外国製品情報概要の用法・用量を参考に設定した。

（1）用法について

AJG555はマクロゴール4000及び電解質を配合した製剤であり、主にマクロゴール4000の物理化学的性質により、その分子量から推定されるよりも高い浸透圧効果を有し、消化管内に水分を保持することで、用量依存的に便の排出を促進することから、食事の影響を受けにくい薬剤であると考えられるため、本剤の用法には食事とのタイミングに関する制限及び服用タイミングの設定は行わなかった。服用タイミングについては、1日2包以下を服用する場合（小児国内第Ⅲ相試験における2歳以上11歳以下の1又は2包、小児国内第Ⅲ相試験における12歳以上14歳以下及び成人国内第Ⅲ相試験の2包）には服用を1日1回として服用時間帯を規定しなかった。1日の服用包数が3包以上の場合（小児国内第Ⅲ相試験における2歳以上11歳以下の3又は4包、小児国内第Ⅲ相試験における12歳以上14歳以下及び成人国内第Ⅲ相試験の4又は6包）には朝と夕の服用とした。これは臨床試験では本剤は水に溶解後経口投与する製剤であるため、昼の服用は成人の場合には職場にいる時間帯、小児の場合には保育園、幼稚園あるいは学校にいる時間帯に当たり、治験薬を溶解することが服用コンプライアンス低下の原因となることが懸念され

たため設定したものである。なお、英国の製品情報概要では、成人、青少年及び高齢者の用法・用量（製剤 13.7g 包）は、「患者の反応に応じて 1 日 1～3 包を分割して投与する。長期に使用する場合は、1 日 1～2 包に減量してもよい。」、小児の用法・用量（製剤 6.9g 包）は、「通常の開始用量は、2～6 歳に対して 1 日 1 包、7～11 歳に対しては 1 日 2 包。規則的に柔らかい便を生成するために必要に応じて増量又は減量すること。増量が必要な場合には、1 日おきに行うこと。必要最大用量は通常 1 日 4 包を超えない。」とされており、食事とのタイミングに関する制限及び服用タイミングに関しては設定されていない。

国内臨床試験では海外の用法に準じ本剤 1 包（6.9g 包）を水約 62.5mL で溶解し経口投与した。しかしながら、参考資料とした外国第 I 相試験（91020-1）において、MOVICOL（PEG3350 13.125 g + 電解質）を 125mL に溶解する場合と溶解する水の量を 1/2、1/4 にした場合を比較した結果、排便回数及び便重量に影響がなかったことから、添付文書の用法及び用量の項には「本剤は、水で溶解して経口投与する」とし、「使用上の注意、6.適用上の注意」の項に、調製方法として「本品 1 包あたりコップ 1/3 程度（約 60mL）の水に溶解する。溶解後は速やかに服用すること。」、保存時として「やむを得ず保存する必要がある場合は、冷蔵庫に保存し、できるかぎり速やかに服用すること。」と設定することとした（本品は 6.9g 包製剤）。

また、外国第 I 相試験（91020-1）では MOVICOL（PEG3350 13.125 g + 電解質：AJG555 6.9g 包 2 包相当）1 日 3 包を朝・夕 2 分割投与又は朝・昼・夕 3 分割投与とし、1 日用量を一定とした場合での投与回数の影響も検討しているが、投与回数は、排便回数及び便重量には影響しないことが報告されている。このことから、本剤を 1 日 3 分割投与することを考慮し、投与回数の上限として 1 日 3 回を設定した。

（2） 用量について

1) 成人慢性便秘症の患者

成人国内第 III 相試験においては、検証期、継続期ともに 1 日 1 回 2 包投与から開始し、被験者の状態により投与量調整基準を目安に投与量を調節した。投与量の増量及び減量は 2 包/回/日単位で行い、投与量の上限は 1 日 6 包とした。投与のタイミングは、投与量に応じて 1 日 1 回又は 1 日 2 回とし、1 日 2 回の場合は朝、夕に投与した。その結果、1 日当たりの本剤の平均投与包数は、検証期 2 週間が 3.2 包、継続期第 1 週から第 51 週までが 2.8～3.5 包でほぼ一定の投与包数であった。第 52 週は、最終来院日より前に来院した被験者の投与日数が 7 日より少ないため 2.2 包と少なかった。

有効性に関しては、主要評価項目として設定した検証期第 2 週における自発排便回数の観察期間第 2 週からの変化量は、AJG555 群がプラセボ群に対して有意に大きく、本剤のプラセボに対する優越性が検証された。副次評価項目においても AJG555 はプラセボに対して明らかな改善効果を示し、慢性便秘症の患者に対する有効性が示された。また、本剤の有効性は継続期第 52 週まで良好に維持された。安全性に関しては、慢性便秘症の患者への本剤投与の忍容性に問題はないものと考えられた。

以上、成人慢性便秘症の患者において、本剤の投与を 1 日 1 回 2 包から開始し、投与量の増量及び減量を 2 包/回/日単位で行った結果、慢性便秘の改善効果が認められ、忍容性は良好であった。

2) 小児慢性便秘症の患者

小児国内第Ⅲ相試験においては、2～11歳（同意取得時）の場合は、開始時の投与量は、年齢が2～6歳の被験者では1日1回1包、年齢が7～11歳の被験者では1日1回2包とし、代諾者（保護者）が被験者の状態を確認し、投与量調整基準を目安に投与量を調節した。投与量の増量は1包/回/日単位で行い、投与量の上限は1日4包とした。投与のタイミングは、投与量に応じて1日1回又は1日2回の投与とし、1日2回の場合は朝、夕に投与した。12～14歳（同意取得時）の場合は、1日1回2包投与から開始し、代諾者（保護者）が被験者の状態を確認し、投与量調整基準を目安に投与量を調節した。投与量の増量及び減量は2包/回/日単位で行い、投与量の上限は1日6包とした。投与のタイミングは、投与量に応じて1日1回又は1日2回とし、1日2回の場合は朝、夕に投与した。その結果、1日当たりの本剤の平均投与包数は、2歳以上6歳以下が1.3～1.6包、7歳以上11歳以下が1.8～2.6包、12歳以上14歳以下が1.9～4.4包であった。

有効性に関しては、主要評価項目として設定した投与期間第2週における自発排便回数の観察期間第2週からの変化量は 5.54 ± 4.55 回であり、投与期間第2週の自発排便回数は観察期間第2週と比較し有意な増加が認められたことから、本剤の小児慢性便秘症の患者に対する有効性が示された。また、年齢区分ごと（2歳以上6歳以下、7歳以上11歳以下、12歳以上14歳以下）の自発排便回数及び完全自発排便回数の観察期間第2週からの変化量も、投与期間第1週以降、増加が認められた。さらに本剤の便秘に関連する改善効果は投与期間第1週より認められ、第12週まで良好に持続することが確認された。安全性に関しては、本剤の12週間投与における忍容性に問題は無いものと考えられた。小児国内第Ⅲ相試験で解析対象となった症例数は39例、年齢区分ごとでは2歳以上6歳以下：32症例、7歳以上11歳以下：4症例、12歳以上14歳以下：3症例と症例数が少ないことから、1日当たり投与包数について参考資料とした外国第Ⅲ相試験

（2000/01）と比較した。外国第Ⅲ相試験（2000/01）の検証期におけるMOVICOL®6.9g包投与群の投与日数は平均15.1日、2～6歳及び7～11歳の平均投与包数は、それぞれ約20.5包、約41.8包、1日当たりの平均投与包数は2～6歳が約1.4包、7～11歳が約2.8包であり、小児国内第Ⅲ相試験結果とほぼ同様であった。また、小児国内第Ⅲ相試験の12歳以上14歳以下の1日当たり平均投与包数は、成人国内第Ⅲ相試験結果と同様であった。

以上、小児慢性便秘症の患者において、本剤の投与を年齢2～6歳では1日1回1包、年齢が7～11歳では1日1回2包から開始し、投与量の増量を1包/回/日単位で、12～14歳では1日1回2包から開始し、投与量の増量及び減量は2包/回/日単位で行った結果、慢性便秘の改善効果が認められ、忍容性は良好であった。

なお、小児国内第Ⅲ相試験における年齢12～14歳（同意取得時）の投与方法は、成人国内第Ⅲ相試験と同じであることから、用法及び用量の設定を「2～6歳の小児」、「7～11歳の小児」、「12歳以上の小児及び成人」の3区分とした。＜用法及び用量に関連する使用上の注意＞については、副作用として少数例ではあるが、下痢、腹痛が発現したことから、下痢、腹痛が発現した場合は減量、休薬、中止を検討するよう注意喚起するとともに一般的な注意として漫然と継続投与しないよう注意喚起することとした。

1.8.3 使用上の注意（案）およびその設定根拠

本剤の非臨床試験成績、臨床試験成績及び海外で市販されている MOVICOL®13.7 g Plain sachet, powder for oral solution および MOVICOL®Paediatric Plain 6.9 g sachet powder for oral solution（以下 MOVICOL®）の製品情報概要（SmPC：Summary of Product Characteristics、以下 SmPC）を参考に下記のように設定した。

(1) 禁忌の設定根拠

【禁忌（次の患者には投与しないこと）】

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

1.は、重篤な過敏症が発現する可能性を考慮し、本剤の成分に過敏症の既往のある患者への投与を禁忌として設定した。

2.は、MVICOL®の SmPC に記載の 4.3 Contraindications を参考に設定した。

(2) 重要な基本的注意の設定根拠

該当しない

(3) 相互作用の設定根拠

該当しない

(4) 副作用の設定根拠

1.副作用

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

(1) 重大な副作用

ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

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

(2) その他の副作用

以下のような副作用が認められた場合には症状に応じて、適切な処置を行うこと。

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

注)：このような症状が発現した場合には、投与を中止すること。

副作用は国内で実施された臨床試験（成人国内第Ⅲ相試験、小児国内第Ⅲ相試験）において、本剤が投与された被験者で報告された副作用に基づいて記載した。本剤の国内臨床試験において重篤な副作用は、発現していない。

重大な副作用は、MOVICOL®の SmPC に記載の 4.8 Undesirable effects の項にアナフィラキシーの記載があり、またマクロゴール 4000 を含有するモビプレップ配合内用剤において重篤なアナフィラキシーの報告があるため設定した。

その他の副作用は、国内の臨床試験において本剤が投与された被験者の 1%以上に認められた副作用を設定した。海外添付文書に記載されている副作用は、頻度不明として設定することとしたが、国内の臨床試験でも認められた場合は、その頻度で記載した。

(5) 高齢者への投与の設定根拠

2.高齢者への投与

一般に高齢者では生理機能が低下しているので、減量するなど注意すること。

高齢者に対する一般的な注意として記載した。

(6) 妊婦、産婦、授乳婦等への投与の設定根拠

3.妊婦、産婦、授乳婦等への投与

- (1) 妊婦又は妊娠している可能性のある婦人には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。〔妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。〕
- (2) 授乳中の投与は、治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(1) 妊産婦への投与

MOVICOL®の SmPC に記載の 4.6 Fertility, pregnancy and lactation において、臨床的には MOVICOL®の全身曝露は無視できるため、妊娠中の影響は予測されず、MOVICOL®は妊娠中に使用できるとされている。また、非臨床試験において生殖発生毒性は認められていない〔2.4.4.5 参照〕。しかし、妊娠中の投与に関する安全性は確立していないため設定した。

(2) 授乳婦への投与

MOVICOL®の SmPC に記載の 4.6 Fertility, pregnancy and lactation を参考に授乳婦への投与に関する注意喚起は設定していない。本剤の全身曝露による母乳への影響はないと考えられる。

PEG に関する公表論文から、本剤を経口投与しても PEG はほとんど吸収されず、他の吸収された物質もそのまま排泄されるものと考えられた〔2.4.3.1 参照〕。しかし、乳汁への移行に関する評価は実施していないことから設定した。

(7) 小児等への投与の設定根拠

4.小児等への投与

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

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

(8) 過量投与の設定根拠

5.過量投与

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

MOVICOL®の SmPC に記載の 4.9 Overdose を参考に設定した。

(9) 適用上の注意

6.適用上の注意

(1) 調製方法

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

(2) 保存時

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

- (1) 本剤が適切に調製されるよう設定した。
- (2) 本剤が適切に保存され、服用されるよう設定した。

目 次

1.9 一般的名称に係る文書.....	2
1.9.1 一般的名称（JAN）	2

1.9 一般的名称に係る文書

1.9.1 一般的名称（JAN）

有効成分はいずれも第十七改正日本薬局方に収載されており、日本名及び英名は以下の通りである。

（日本名）マクロゴール 4000

（英名）Macrogol 4000

（日本名）塩化ナトリウム

（英名）Sodium Chloride

（日本名）炭酸水素ナトリウム

（英名）Sodium Bicarbonate

（日本名）塩化カリウム

（英名）Potassium Chloride

目 次

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ.....	2
-----------------------------	---

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

化学名・別名											
構造式											
効能・効果	慢性便秘症（器質的疾患による便秘を除く）										
用法・用量	本剤は、水で溶解して経口投与する。 通常、2歳以上7歳未満の幼児には初回用量として1回1包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで（1回量として2包まで）とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。 通常、7歳以上12歳未満の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として4包まで（1回量として2包まで）とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として1包までとする。 通常、成人及び12歳以上の小児には初回用量として1回2包を1日1回経口投与する。以降、症状に応じて適宜増減し、1日1～3回経口投与、最大投与量は1日量として6包まで（1回量として4包まで）とする。ただし、増量は2日以上の間隔をあけて行い、増量幅は1日量として2包までとする。										
劇薬等の指定											
市販名及び有効成分・分量	市販名：モビコール配合内用剤 配合全成分の成分・分量： <table border="1"> <thead> <tr> <th>成分名</th><th>分量（1包当たり）</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>マクロゴール 4000</td><td>6.5625 g</td></tr> <tr> <td>塩化ナトリウム</td><td>0.1754 g</td></tr> <tr> <td>炭酸水素ナトリウム</td><td>0.0893 g</td></tr> <tr> <td>塩化カリウム</td><td>0.0251 g</td></tr> </tbody> </table>	成分名	分量（1包当たり）	マクロゴール 4000	6.5625 g	塩化ナトリウム	0.1754 g	炭酸水素ナトリウム	0.0893 g	塩化カリウム	0.0251 g
成分名	分量（1包当たり）										
マクロゴール 4000	6.5625 g										
塩化ナトリウム	0.1754 g										
炭酸水素ナトリウム	0.0893 g										
塩化カリウム	0.0251 g										

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

毒性	亜急性					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	ラット	90 日	経口	10000、40000、 60000/50000 ^a	10000	60000/50000 mg/kg/day 群：立毛、死亡 (死因は過剰な薬理作用によるスト レスと推察) 40000 mg/kg/day 以上の群：腹部膨満、 摂水量の増加、自発運動減少、体重増 加量及び摂餌量の減少、血液学的検査 値の変化（ヘモグロビン、ヘマトクリ ット、赤血球数、好中球及び単球の増 加並びに白血球数及びリンパ球の減 少）、血液化学的検査値の変化（ビリ ルビン、クレアチニン、グルコース、 総たん白、尿素、カルシウム、塩素、 ナトリウム、ALT 及び AST の増加並 びにカリウムの減少）、尿検査値の変 化（尿比重及び pH の上昇並びに色調 の変化）、消化管の拡張、副腎及び腎 臓重量の増加、脾臓及び胸腺重量の減 少（薬理作用及び過剰な薬理作用によ るストレスに関連した変化と推察） 10000 mg/kg/day 以上の群：便性状の 変化、尿量の増加、盲腸の拡張（薬理 作用に伴う変化と推察）
	a：投与 22 日目以降、60000 mg/kg/day 群の投与量を 50000 mg/kg/day に減量					
毒性	亜急性（つづき）					
	動物種	投与期間	投与経路	投与量 (mg/kg)	無毒性量 (mg/kg/日)	主な所見
	イヌ	90 日	経口	10000、40000、 60000/50000 ^b	10000	60000/50000 mg/kg/day 群：摂餌量の減 少、血液化学的検査値の変化（ヘモグ ロビン及びヘマトクリットの減少）、 死亡・切迫屠殺（死因は過剰な薬理作 用による頻回の嘔吐及び異物の誤嚥 による化膿性肺炎と推察） 40000 mg/kg/day 以上の群：嘔吐、流 涎、体重増加量の減少、血液化学的検 査値の変化（グロブリン、α2 グロブ リン、β グロブリン、γ グロブリン及 び ALT の増加並びにアルブミン、α1 グロブリン、塩素、ナトリウム、クレ アチニン及びアルブミン/グロブリン 比の減少）（薬理作用及び過剰な薬理 作用によるストレスに関連した変化 と推察） 10000 mg/kg/day 以上の群：下痢（薬 理作用に伴う変化と推察）
	b：投与 29 日目以降、60000 mg/kg/day 群の投与量を 50000 mg/kg/day に減量					

1.10 毒薬・劇薬等の指定審査資料のまとめ

副作用	成人（15 歳以上（同意取得時））		
	副作用発現率	30/153 例=19.6%	
	副作用の種類	例数	
	腹痛	6	
	下痢	6	
	悪心	4	
	腹部膨満	4	等
	小児（2～14 歳（同意取得時））		
	副作用発現率	3/39 例=7.7%	
	副作用の種類	例数	
	食欲減退	1	
	腹痛	1	
	下痢	1	
会社	E Aファーマ株式会社 製剤：輸入		

第3部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2 データ又は報告書								
3.2.S 原薬								
3.2.S.1 一般情報								
3.2.S.1.1	3.2.S.1.1-1	名称（マクロゴール4000、 [redacted]）	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.1.1-2	名称（マクロゴール4000、 [redacted]）	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.1.1-3	名称（塩化ナトリウム、 [redacted]）	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.1.1-4	名称（炭酸水素ナトリウム、 [redacted]）	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.1.1-5	名称（塩化カリウム、 [redacted]）	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.2	3.2.S.1.2-1	構造（マクロゴール4000、 [redacted]）	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.1.2-2	構造（マクロゴール4000、 [redacted]）	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.1.2-3	構造（塩化ナトリウム、 [redacted]）	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.1.2-4	構造（炭酸水素ナトリウム、 [redacted]）	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.1.2-5	構造（塩化カリウム、 [redacted]）	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.1.3	該当なし							
3.2.S.2 製造								
3.2.S.2.1	3.2.S.2.1-1	製造業者（マクロゴール4000、 [redacted]）	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.2.1-2	製造業者（マクロゴール4000、 [redacted]）	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.2.1-3	製造業者（塩化ナトリウム、 [redacted]）	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.2.1-4	製造業者（炭酸水素ナトリウム、 [redacted]）	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.2.1-5	製造業者（塩化カリウム、 [redacted]）	[redacted]	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.S.2.2	3.2.S.2.2-5	製造方法及びプロセス・コントロール（塩化カリウム、 XXXXXXXXXX ）	XXXXXXXXXX	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.3	3.2.S.2.3-5	原材料の管理（塩化カリウム、 XXXXXXXXXX ）	XXXXXXXXXX	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.2.4	該当なし							
3.2.S.2.5	該当なし							
3.2.S.2.6	該当なし							
3.2.S.3 特性								
3.2.S.3.1	該当なし							
3.2.S.3.2	該当なし							
3.2.S.4 原薬の管理								
3.2.S.4.1	該当なし							
3.2.S.4.2	該当なし							
3.2.S.4.3	該当なし							
3.2.S.4.4	該当なし							
3.2.S.4.5	該当なし							
3.2.S.5 標準品又は標準物質								
3.2.S.5	該当なし							
3.2.S.6 容器及び施栓系								
3.2.S.6	3.2.S.6-1	容器及び施栓系（マクロゴール4000、 XXXXXXXXXX ）	XXXXXXXXXX	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.6-2	容器及び施栓系（マクロゴール4000、 XXXXXXXXXX ）	XXXXXXXXXX	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.6-3	容器及び施栓系（塩化ナトリウム、 XXXXXXXXXX ）	XXXXXXXXXX	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.6-4	容器及び施栓系（炭酸水素ナトリウム、 XXXXXXXXXX ）	XXXXXXXXXX	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
	3.2.S.6-5	容器及び施栓系（塩化カリウム、 XXXXXXXXXX ）	XXXXXXXXXX	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.S.7 安定性								
3.2.S.7.1	該当なし							
3.2.S.7.2	該当なし							
3.2.S.7.3	該当なし							
3.2.P 製剤								
3.2.P.1 製剤及び処方								
3.2.P.1	3.2.P.1	製剤及び処方(AJG555、散剤)	XXXXXXXXXX	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2 製剤開発の経緯								
3.2.P.2.1	3.2.P.2.1	製剤成分(AJG555、散剤)	XXXXXXXXXX	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.2.2	3.2.P.2.2	製剤 (AJG555、散剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.3	3.2.P.2.3	製造工程の開発の経緯 (AJG555、散剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.4	3.2.P.2.4	容器及び施栓系 (AJG555、散剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.5	3.2.P.2.5	微生物学的観点からみた特徴 (AJG555、散剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.2.6	3.2.P.2.6	溶解液や使用時の容器／用具との適合性 (AJG555、散剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3 製造								
3.2.P.3.1	3.2.P.3.1	製造者 (AJG555、散剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.2	3.2.P.3.2	製造処方 (AJG555、散剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.3	3.2.P.3.3	製造工程及びプロセス・コントロール (AJG555、散剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.4	3.2.P.3.4	重要工程及び重要中間体の管理 (AJG555、散剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.3.5	3.2.P.3.5	VALIDATION REPORT MOVICOL Paediatric Plain using		—		海外	社内資料	評価
3.2.P.4 添加剤の管理								
3.2.P.4.1	3.2.P.4.1	規格及び試験方法 (AJG555、散剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.2	3.2.P.4.2	試験方法 (分析方法) (AJG555、散剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.3	3.2.P.4.3	試験方法 (分析方法) のバリデーション (AJG555、散剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.4	3.2.P.4.4	規格及び試験方法の妥当性 (AJG555、散剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.5	3.2.P.4.5	ヒト又は動物起源の添加剤 (AJG555、散剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.4.6	3.2.P.4.6	新規添加剤 (AJG555、散剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5 製剤の管理								
3.2.P.5.1	3.2.P.5.1	規格及び試験方法 (AJG555、散剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.2	3.2.P.5.2	試験方法 (分析方法) (AJG555、散剤)		—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.3	3.2.P.5.3-1	Identification of Chloride and Hydrogen Carbonate in AJG555 (MOVICOL Plain 6.9g) for the Japanese Market		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-2	Report On The Validation Of A High Performance Liquid Chromatography (HPLC) Identification, Content Uniformity And Assay Method For Macrogl 4000 (JP) In AJG555 (MOVICOL Plain 6.9g)		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-3	Report On The Validation For The Identification, Content Uniformity And Assay Of Sodium & Potassium In AJG555 (MOVICOL Plain 6.9g) By Ion Chromatography (IC)		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-4	Report on the Validation of the Chloride and Hydrogen Carbonate ion content in AJG555 (MOVICOL Plain 6.9 & 13.7 g) using Titrimetric analysis		20 年 月		海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.3-5	Analytical Method Validation of the Titrimetric Assay of Chloride and Hydrogen Carbonate in AJG555 for the Japanese Market		20 年 月 ~ 20 年 月		海外	社内資料	評価

第3部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.P.5.4	3.2.P.5.4	ロット分析 (AJG555、散剤)	■	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.5.5	3.2.P.5.5-1	AJG555製剤の有機酸の品質試験 (6.9g品)	■	20 年 月 ~ 20 年 月	■	国内	社内資料	評価
	3.2.P.5.5-2	Certificate of Analysis	—	20 年 月 ~ 20 年 月	■	海外	社内資料	評価
3.2.P.5.6	3.2.P.5.6-1	Certificate of Analysis	—	20 年 月	■	海外	社内資料	評価
	3.2.P.5.6-2	Certificate of Analysis	—	20 年 月	■	海外	社内資料	評価
3.2.P.6 標準品又は標準物質								
3.2.P.6	3.2.P.6	標準品又は標準物質 (AJG555、散剤)	■	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.7 容器及び施栓系								
3.2.P.7	3.2.P.7	容器及び施栓系 (AJG555、散剤)	■	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8 安定性								
3.2.P.8.1	3.2.P.8.1	安定性のまとめ及び結論 (AJG555、散剤)	■	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.2	3.2.P.8.2	承認後の安定性試験計画の作成及び実施 (AJG555、散剤)	■	—	EAファーマ株式会社	国内	社内資料	評価
3.2.P.8.3	3.2.P.8.3-1	Stability Report (25°C/60%RH) ■、■、■	—	20 年 月 ~ 20 年 月	■	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-2	Stability Report (25°C/60%RH) ■	—	20 年 月 ~ 20 年 月	■	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-3	Stability Report (40°C/75%RH) ■	—	20 年 月 ~ 20 年 月	■	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-4	ICH Stability Study For AJG555 (MOVICOL Plain 6.9g) At 40°C/75%RH for 6 months	■	20 年 月 ~ 20 年 月	■	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-5	ICH Stability Study For AJG555 (MOVICOL Plain 6.9g) At High Temperature	■	20 年 月 ~ 20 年 月	■	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-6	ICH Stability Study For AJG555 (MOVICOL Plain 6.9g) At High Humidity	■	20 年 月 ~ 20 年 月	■	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-7	ICH Photostability Study For AJG555 (MOVICOL Plain 6.9g)	■	20 年 月 ~ 20 年 月	■	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-8	ICH Reconstituted Sample Stability Study For AJG555 (MOVICOL Plain 6.9g)	■	20 年 月	■	海外	社内資料	評価
	3.2.P.8.3-9	Interim ICH Stability Study For AJG555 (MOVICOL Plain 6.9g) At 25°C/ 60 %RH for ■	■	20 年 月 ~ 20 年 月	■	海外	社内資料	評価
3.2.A その他								
3.2.A.1	該当なし							
3.2.A.2	該当なし							
3.2.A.3	該当なし							

第3部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
3.2.R 各極の要求資料								
3.2.R	該当なし							
3.3 参考文献								
3.3	3.3-1	N-Methylation and N-Formylation of a Secondary Amine Drug (Varenicline) in an Osmotic Tablet	KENNETH C. et al	—	—	—	JOURNAL OF PHARMACEUTICAL	参考
	3.3-2	極微弱化学発光及び酸素直接定量法によるポリエチレングリコールの劣化度の評価	今枝一男 他	—	—	—	分析化学	参考
	3.3-3	MGV-5の安定性に関する資料(苛酷試験)	—	—	—	—	ニフレック製造販売承認申請書 添付資料	参考

第4部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2 試験報告書								
4.2.1 薬理試験								
4.2.1.1	該当なし							
4.2.1.2	該当なし							
4.2.1.3	4.2.1.3-1	Examination of the Influence of MOVICOL on the Diuresis and Saluresis in Rats following Oral Administration.		20 年2月～20 年4月		海外	—	評価
	4.2.1.3-2	Pharmacological screening of polyethylene glycol 4000.		～19 年7月		海外	—	参考
4.2.1.4	該当なし							
4.2.2 薬物動態試験								
4.2.2.1	該当なし							
4.2.2.2	該当なし							
4.2.2.3	該当なし							
4.2.2.4	該当なし							
4.2.2.5	該当なし							
4.2.2.6	該当なし							
4.2.2.7	該当なし							
4.2.3 毒性試験								
4.2.3.1	該当なし							
4.2.3.2	4.2.3.2-1	7-Day Dose Ranging Study of MOVICOL by Oral Administration (Twice Daily) to Rats to Select the Maximum Tolerated Dose.		20 年9月～20 年1月		海外	—	評価
	4.2.3.2-2	90-Day Subchronic Toxicity Study of MOVICOL by Repeated Oral Administration (Twice Daily) to Rats.		20 年2月～20 年4月		海外	—	評価
	4.2.3.2-3	Maximum Tolerated Dose (MTD) Study for A 90-Day Subchronic Toxicity Study of MOVICOL by Oral Administration (Twice Daily) to Beagle Dogs.		20 年9月～20 年1月		海外	—	評価
	4.2.3.2-4	90-Day Subchronic Toxicity Study of MOVICOL by Repeated Oral Administration (Twice Daily) to Beagle Dogs.		20 年2月～20 年4月		海外	—	評価
4.2.3.3.1	4.2.3.3.1-1	Testing for Mutagenic Activity with <i>Salmonella typhimurium</i> TA1535, TA1537, TA98 and TA100 and <i>Escherichia coli</i> WP2 _{uvr} A.		20 年2月～20 年10月		海外	—	評価
	4.2.3.3.1-2	Mouse Lymphoma Cell Mutation Assay		20 年2月～20 年7月		海外	—	評価

第4部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
4.2.3.3.2	4.2.3.3.2-1	Micronucleus Test in Bone Marrow of CD-1 Mice 0h + 24h Oral Dosing and 48h Sampling.		20 年2月～20 年7月		海外	—	評価
4.2.3.4.1	該当なし							
4.2.3.4.2	該当なし							
4.2.3.4.3	該当なし							
4.2.3.5.1	4.2.3.5.1-1	Examination of the Influence of MOVICOL on the Fertility and Early Embryonic Development to Implantation of Rats by Oral Administration to the Animals of the F0 Generation.		20 年2月～20 年4月		海外	—	評価
4.2.3.5.2	4.2.3.5.2-1	Study of Embryo-fetal Development in Rats with MOVICOL by Oral Administration (Twice Daily).		20 年2月～20 年4月		海外	—	評価
	4.2.3.5.2-2	Dose-Range-Finding Study for A Study of Embryo-fetal Development in Rabbits with MOVICOL by Oral Administration.		20 年2月～20 年3月		海外	—	評価
	4.2.3.5.2-3	Study of Embryo-fetal Development in Rabbits with MOVICOL by Oral Administration (Twice Daily).		20 年2月～20 年4月		海外	—	評価
4.2.3.5.3	4.2.3.5.3-1	Examination of MOVICOL for Effects on the Pre- and Postnatal Development (Including Maternal Function) Following Oral Administration to the Dams of Rats of the F0 Generation.		20 年2月～20 年8月		海外	—	評価
4.2.3.5.4	該当なし							
4.2.3.6	該当なし							
4.2.3.7.1	該当なし							
4.2.3.7.2	該当なし							
4.2.3.7.3	該当なし							
4.2.3.7.4	該当なし							
4.2.3.7.5	該当なし							
4.2.3.7.6	該当なし							
4.2.3.7.7	4.2.3.7.7-1	A 90-day oral (gavage) study of carbowax peg-3350 in rats.		20 年1月～20 年10月		海外	—	参考
	4.2.3.7.7-2	One year oral doses to dogs of 2 or 8% Carbowax 1540 or 4000.		～19 年1月		海外	—	参考
	4.2.3.7.7-3	Salmonella/microsome (Ames) bacterial mutagenicity assay (CARBOWAX polyethylene glycol 1000).		～19 年9月		海外	—	参考
	4.2.3.7.7-4	Polyethylene glycol-1000 <i>in vitro</i> mutagenesis studies.		～19 年2月		海外	—	参考

第4部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
	4.2.3.7.7-5	Two years of repeated oral feeding of polyethylene glycol 4000 to rats.		～19 年5月		海外	—	参考
	4.2.3.7.7-6	Three generation fertility study of rats fed 4% “Carbowax” 1540.		～19 年2月		海外	—	参考
4.3 参考文献								
4.3	4.3-1	A randomized, multicenter, placebo-controlled trial of polyethylene glycol laxative for chronic treatment of chronic constipation.	DiPalma JA, Cleveland MV, McGowan J, Herrera JL.	—	—	—	Am J Gastroenterol. 2007; 102: 1436-41.	参考
	4.3-2	Safety of polyethylene glycol 3350 for the treatment of chronic constipation in children.	Pashankar DS, Loening-Baucke V, Bishop WP.	—	—	—	Arch Pediatr Adolesc Med. 2003; 157: 661-4.	参考
	4.3-3	PEG 3350 (Transipeg) versus lactulose in the treatment of childhood functional constipation: a double blind, randomised, controlled, multicentre trial.	Voskuil W, de Lorig F, Verwijs W, Hogeman P, Heijmans J, Mäkel W, et al.	—	—	—	Gut. 2004; 53: 1590-4.	参考
	4.3-4	Studies of osmotic diarrhea induced in normal subjects by ingestion of polyethylene glycol and lactulose.	Hammer HF, Santa Ana CA, Schiller LR, Fordtran JS.	—	—	—	J Clin Invest. 1989; 84: 1056-62.	参考
	4.3-5	医薬品インタビューフォーム「モビブレップ®配合内用剤」	EAファーマ株式会社	—	—	—	2016年4月改訂（第5版）.	参考
	4.3-6	Laxative treatment with polyethylene glycol does not affect lipid absorption in rats.	van der Wulp MY, Cuperus FJ, Stellaard F, van Dijk TH, Dekker J, Rings EH, et al.	—	—	—	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2012; 55: 457-62.	参考
	4.3-7	Final report on the safety assessment of polyethylene glycol (PEGs) -6, -8, -32, -75, -150, -14M, -20M.	Cosmetic Ingredient Review Expert Panel.	—	—	—	J Am Coll Toxicol. 1993; 12: 429-57.	参考
	4.3-8	Polyethylene glycol: its adverse gastric effects in rats.	Cho CH, Hui WM, Liao NX, Liu XG, Lam SK, Ogle CW.	—	—	—	J Pharm Pharmacol. 1992; 44: 518-20.	参考

第4部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
	4.3-9	Absorption of polyethylene glycols 600 through 2000: The molecular weight dependence of gastrointestinal and nasal absorption.	Donovan MD, Flynn GL, Amidon GL.	—	—	—	Pharmaceut Res. 1990; 7 (8): 863-8.	参考
	4.3-10	Gastrointestinal absorption of [¹⁴ C] poly(ethylene glycol) 4000.	Koyama Y, Tateishi M, Kawaide A, Kojima S.	—	—	—	Polymer Journal. 1992; 24 (6): 583-9.	参考
	4.3-11	Increased permeability to polyethylene glycol 4000 in rabbits with experimental colitis.	Seidman EG, Hanson DG, Walker WA.	—	—	—	Gastroenterology. 1986; 90: 120-6.	参考
	4.3-12	Urinary excretion of polyethylene glycol 3350 and sulfate after gut lavage with a polyethylene glycol electrolyte lavage solution.	Brady III CE, DiPalma JA, Morawski SG, Santa Ana CA, Fordtran JS.	—	—	—	Gastroenterology. 1986; 90: 1914-8.	参考
	4.3-13	Absorption of polyethylene glycol after administration of a PEG-electrolyte lavage solution.	DiPiro JT, Michael KA, Clark BA, Dickson P, Vallner JJ, Bowden Jr TA, et al.	—	—	—	Clin Pharmacy. 1986; 5: 153-5.	参考
	4.3-14	Absorption profiles for polyethylene glycols after regional jejunal perfusion and oral load in healthy humans.	Söderholm, JD, Olaison G, Kald A, Tagesson C, Sjödahl R.	—	—	—	Digestive Diseases and Sciences. 1997; 42 (4): 853-7.	参考
	4.3-15	Mechanism of bicarbonate absorption and its relationship to sodium transport in the human jejunum.	Turnberg LA, Fordtran JS, Carter NW, Rector Jr FC.	—	—	—	J Clin Invest. 1970; 49: 548-56.	参考
	4.3-16	Interrelationships of chloride, bicarbonate, sodium and hydrogen transport in the human ileum.	Turnberg LA, Bieberdorf FA, Morawski SG, Fordtran JS.	—	—	—	J Clin Invest. 1970; 49: 557-67.	参考
	4.3-17	Owen SC. Sodium Chloride, Owen SC. Potassium Chloride, In: Rowe RC, Sheskey PJ & Owen SC (Eds.). Handbook of Pharmaceutical Excipients, 5th edition.	Owen SC.	—	—	—	Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2006.	参考
	4.3-18	添付文書「炭酸水素ナトリウム「ヨシダ」」	吉田製薬株式会社	—	—	—	2015年3月改訂（第5版）.	参考

第4部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
	4.3-19	日本薬局方「炭酸水素ナトリウム」	日本薬剤師研修センター	—	—	—	医薬品情報 2006: 995-8	参考
	4.3-20	Distribution and tissue uptake of poly(ethylene glycol) with different molecular weights after intravenous administration to mice.	Yamaoka T, Tabata Y, Ikada Y.	—	—	—	J Pharmac Sci. 1994; 83 (4): 601-6.	参考
	4.3-21	The metabolic sulphation of polyethyleneglycols by isolated perfused rat and guinea-pig livers.	Roy AB, Curtis CG, Powell GM.	—	—	—	Xenobiotica. 1987; 17 (6): 725-32.	参考
	4.3-22	Final report on the safety assessment of polyethylene glycol (PEGs) -6, -8, -32, -75, -150, -14M, -20M.	Cosmetic Ingredient Review Expert Panel.	—	—	—	J Am Coll Toxicol. 1993; 12 (5): 429-57.	参考
	4.3-23	Ethylene and diethylene glycol toxicity.	Winek CL, Shingleton DP, Shanor SP.	—	—	—	Clinical Toxicology. 1978; 13 (2): 297-324.	参考
	4.3-24	Development of a physiologically based pharmacokinetic model for ethylene glycol and its metabolite, glycolic acid, in rats and humans.	Corley RA, Bartels MJ, Carney EW, Weitz KK, Soelberg JJ, Gies RA et al.	—	—	—	Tox Sci. 2005; 85: 476-90.	参考
	4.3-25	The absorption and excretion of a liquid polyethylene glycol.	Shaffer CB, Critchfield FH, Nair III JH.	—	—	—	J Am Pharm Assoc Am Pharm Assoc. 1950; 39 (6): 340-4.	参考
	4.3-26	Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products.	Fruijtier-Pöllöth C.	—	—	—	Toxicol. 2005; 214: 1-38.	参考
	4.3-27	Reversal of multidrug resistance by the inhibition of ATP-binding cassette pumps employing "Generally Recognized As Safe" (GRAS) nanopharmaceuticals: A review.	Sosnik A.	—	—	—	Adv Drug Deliv Rev. 2013; 65: 1828-51.	参考
	4.3-28	An in vitro examination of the impact of polyethylene glycol 400, pluronic P85, and vitamin E d-α-tocopheryl polyethylene glycol 1000 succinate on p-glycoprotein efflux and enterocyte-based metabolism in excised rat intestine.	Johnson BM, Charman WN, Porter CJH.	—	—	—	AAPS PharmSci 2002; 4 (4): 1-13.	参考

第4部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
	4.3-29	Modulation of intestinal p-glycoprotein function by polyethylene glycols and their derivatives by in vitro transport and in situ absorption studies.	Shen Q, Lin Y, Handa T, Doi M, Sugie M, Wakayama K, et al.	—	—	—	Int J Pharm. 2006; 313: 49-56.	参考
	4.3-30	Effects of poly(ethylene glycol) on efflux transporter activity in Caco-2 cell monolayers.	Hugger ED, Audus KL, Borchardt RT.	—	—	—	J Pharm Sci. 2002; 91 (9): 1980-90.	参考
	4.3-31	A comparison of commonly used polyethoxylated pharmaceutical excipients on their ability to inhibit p-glycoprotein activity in vitro.	Hugger ED, Novak BL, Burton PS, Audus KL, Borchardt RT.	—	—	—	J Pharm Sci. 2002; 91 (9): 1991-2002.	参考
	4.3-32	Modulating effect of polyethylene glycol on the intestinal transport and absorption of prednisolone, methylprednisolone and quinidine in rats by in-vitro and in-situ absorption studies.	Shen Q, Li W, Lin Y, Katsumi H, Okada N, Sakane T, et al.	—	—	—	J Pharm Pharmacol. 2008; 60: 1633-41.	参考
	4.3-33	最新トランスポーター研究2009.	杉山雄一, 金井好克.	—	—	—	株式会社メディカルドゥ. 遺伝子医学MOOK12. p123-4.	参考
	4.3-34	The toxicology of the polyethylene glycols.	Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS.	—	—	—	J Am Pharm Assoc Sci Ed. 1950; 39: 349-54.	参考
	4.3-35	Environmental Health Criteria 70: Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc70.htm	WHO.	—	—	—	WHO, Geneva, 1987: page 82.	参考
	4.3-36	Final report on the safety assessment of polyethylene glycol (PEGs) -6, -8, -32, -75, -150, -14M, -20M.	Cosmetic Ingredient Review.	—	—	—	J Am Coll Toxicol. 1993; 12: 429-57.	参考
	4.3-37	The chronic oral toxicology of the polyethylene glycols.	Smyth HF Jr, Carpenter CP, Weil CS.	—	—	—	J Am Pharm Assoc Sci Ed. 1955; 44: 27-30.	参考
	4.3-38	Safety assessment on polyethylene glycols (PEGs) and their derivatives as used in cosmetic products.	Fruijtier-Pöllöth C.	—	—	—	Toxicol. 2005; 214: 1-38.	参考

第4部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
	4.3-39	The effect of pharmaceutical additives on the DNA-synthesis and on repair mechanisms.	Satory E, Racz I.	—	—	—	DNA-repair and Chromatin, International Symposium 1981; Altmann H and Klein G, editors. Publisher: Institute of Biology, Forschungszentr . Seibersdorf, Seibersdorf, Austria: 119-24. 1982.	参考
	4.3-40	Peroral subchronic, chronic toxicity, and pharmacokinetic studies of a 100-kilodalton polymer of ethylene oxide (polyox N-10) in the Fischer 344 rat.	Leung HW, Ballantyne B, Hermansky SJ, Frantz SW.	—	—	—	Int J Tox. 2000; 19 (5): 305-12.	参考
	4.3-41	Dietary deprivation induces fetal loss and abortion in rabbits.	Matsuzawa T, Nakata M, Goto I, Tsushima M.	—	—	—	Toxicology. 1981; 22(3): 255-9.	参考
	4.3-42	Food restriction during organogenesis in rabbits: effects on reproduction and the offspring.	Petrere JA, Rohn WR, Grantham LE 2nd, Anderson JA.	—	—	—	Fundam Appl Toxicol. 1993; 21(4): 517-22.	参考
	4.3-43	医薬品インタビューフォーム「モビブレップ®配合内用剤」	EAファーマ株式会社	—	—	—	2016年4月改訂（第5版）	参考
	4.3-44	Handbook of Pharmaceutical Excipients : Sodium Chloride, Potassium Chloride	Rowe RC, Sheskey PJ, Owen SC.	—	—	—	Pharmaceutical Press and American Pharmacists Association. 2006. Sodium Chloride : 671-4, Potassium Chloride : 600-2.	参考

第4部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/ 海外	掲載誌	評価/ 参考
	4.3-45	The chronic oral toxicity of sodium chloride at the range of the LD ₅₀ (0.1L).	Boyd EM, Abel MM, Knight LM.	—	—	—	Can J Physiol Pharma. 1966; 44: 157-72.	参考
	4.3-46	Chronic toxicity test of KCl and NaCl in F344/Sic rats.	Imai S, Morimoto J, Sekiya N, Shima M, Kiyozuka Y, Nakamori K, et al.	—	—	—	奈医誌. 1986; 37: 115-27.	参考
	4.3-47	OECD Screening Information DataSet (SIDS) High Production Volume Chemicals: Sodium bicarbonate CAS no. 144-55-8. http://www.inchem.org/pages/sids.html	SIDS.	—	—	—	UNEP Publications. 2002.	参考
	4.3-48	OECD Screening Information DataSet (SIDS) High Production Volume Chemicals: Potassium chloride CAS no. 7447-40-7. http://www.inchem.org/pages/sids.html	SIDS.	—	—	—	UNEP Publications. 2001.	参考
	4.3-49	The acute oral toxicity of potassium chloride.	Boyd EM, Shanas MN.	—	—	—	Arch Int Pharma Ther. 1961; CXXXIII (3-4): 275-83.	参考
	4.3-50	The acute oral toxicity of sodium chloride.	Boyd EM, Shanas MN.	—	—	—	Arch Int Pharma Ther. 1963; 144 (1-2): 86-96.	参考
	4.3-51	Digestive System. In: Histopathology of Preclinical Toxicity Studies.	Greaves P	—	—	—	Interpretation and Relevance in Drug Safety Evaluation, 3rd edition, ed. Greaves P. Academic Press, Chapter 8: 417.	参考
	4.3-52	Normal Bacterial Flora of the Rabbit Gastrointestinal Tract: A Clinical Approach.	Monica KF, Dorcas O	—	—	—	Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine. 2001; 10 (1): 45-7.	参考

第5部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出
5.3 臨床試験報告書									
5.3.1 生物薬剤学試験報告書									
5.3.1.1	該当なし								
5.3.1.2	該当なし								
5.3.1.3	該当なし								
5.3.1.4	該当なし								
5.3.2 ヒト生体試料を用いた薬物動態関連の試験報告書									
5.3.2.1	該当なし								
5.3.2.2	該当なし								
5.3.2.3	該当なし								
5.3.3 臨床薬物動態 (PK) 試験報告書									
5.3.3.1	5.3.3.1-1	Treatment of constipation by Movicol (N91020): Preliminary study on healthy volunteers (the impact of the concentration and method of administration of the solution on the weight and osmolality of stools) (91020-1)	B Flourie	19■■■■	フランス	海外	社内資料	参考	ー
5.3.3.2	該当なし								
5.3.3.3	該当なし								
5.3.3.4	該当なし								
5.3.3.5	該当なし								
5.3.4 臨床薬力学 (PD) 試験報告書									
5.3.4.1	該当なし								
5.3.4.2	該当なし								
5.3.5 有効性及び安全性試験報告書									
5.3.5.1	5.3.5.1-1	AJG555の慢性便秘患者を対象とした第III相臨床試験 (AJG555/CT1) (検証期から継続期第24週までの集計結果)	EAファーマ株式会社	2016年2月18日～2017年1月16日	■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ ■■■■■■■■■■ 他、計17施設	国内	社内資料	評価	有
	5.3.5.1-2	A Study of the Efficacy and Tolerance of a Solution Containing a Low Dose of PEG 3350 (MOVICOL) in the Occasional Treatment of Constipation (91020/2)	S. Chaussade	19■■■年5月～19■■■年5月	フランス	海外	社内資料	参考	ー
	5.3.5.1-3	Randomized Multicentre Study Comparing the Efficacy and Safety of a Solution Containing a Low Dose of Polyethylene Glycol 3350 (MOVICOL) with Lactulose in Idiopathic Constipation (91020/4)	■■■■■■■■■■	19■■■年～19■■■年	フランス、英国	海外	社内資料	参考	ー
	5.3.5.1-4	A Single Centre Study to Assess the Safty and Efficacy of MOVICOL in the Treatment of Fecal Impaction in Children Followed by a Double Blind, Randomised Phase to Compare the Safty and Efficacy of MOVICOL and Lactulose for Maintenance Therapy (99/05)	David C.A. Candy	20■■■年10月～20■■■年7月	英国	海外	社内資料	参考	ー

第5部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出
	5.3.5.1-5	A Phase 3 Multi-Centre Placebo-Controlled Crossover Study followed by an Open Label Post-Study Follow-up to Examine the Efficacy and Safety of MOVICOL in the Treatment of Chronic Constipation in Children (2000/01)	Mike Thomson	2016年4月～2017年4月	フランス	海外	社内資料	参考	—
	5.3.5.1-6	AJG555の慢性便秘患者を対象とした第III相臨床試験 (AJG555/CT1) (最終報告書)	EAファーマ株式会社	2016年2月18日～2017年8月1日	他、計17施設	国内	社内資料	評価	有
5.3.5.2	5.3.5.2-1	AJG555の小児慢性便秘患者を対象とした一般臨床試験 (AJG555/CT2)	EAファーマ株式会社	2016年10月25日～2017年6月9日	他、計11施設	国内	社内資料	評価	有
	5.3.5.2-2	A Study on the Long-Term Tolerance of a Solution Containing a Low Dose of PEG 3350 Intended for the Occasional Treatment of Constipation in the Older Subject (91020/3)		1999年11月～1999年4月	フランス	海外	社内資料	参考	—
	5.3.5.2-3	An Open Study to Assess the Safty and Efficacy of MOVICOL in the Treatment of Chronic Constipation in Children (MOV-99/04)	Winita Hardikar	2016年8月～2017年1月	オーストラリア	海外	社内資料	参考	—
5.3.5.3		該当なし							
5.3.5.4		該当なし							
5.3.6 市販後の使用経験に関する報告書									
5.3.6	5.3.6-1	Periodic safety update report (2016 to 2017)	Norgine Pharmaceuticals Limited	Published:2016.2	—	海外	社内資料	参考	—
5.3.7 患者データ一覧表及び症例記録									
5.3.7.1	5.3.7.1-1	AJG555の慢性便秘患者を対象とした第III相臨床試験 (AJG555/CT1) (検証期から継続期第24週までの集計結果) 付録16-2	EAファーマ株式会社	2016年2月18日～2017年1月16日	他、計17施設	国内	社内資料	評価	有
	5.3.7.1-2	AJG555の小児慢性便秘患者を対象とした一般臨床試験 (AJG555/CT2) 付録16-2	EAファーマ株式会社	2016年10月25日～2017年6月9日	他、計11施設	国内	社内資料	評価	有

第5部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出
	5.3.7.1-3	AJG555の慢性便秘患者を対象とした第III相臨床試験 (AJG555/CT1) (検証期から継続期第52週までの集計結果) 付録16-2	EAファーマ株式会社	2016年2月18日～ 2017年8月1日	他、計17施設	国内	社内資料	評価	有
5.3.7.2	5.3.7.2-1	AJG555の慢性便秘患者を対象とした第III相臨床試験 (AJG555/CT1) (検証期から継続期第24週までの集計結果) 臨床検査値箱ひげ図	EAファーマ株式会社	2016年2月18日～ 2017年1月16日	他、計17施設	国内	社内資料	評価	有
	5.3.7.2-2	AJG555の小児慢性便秘患者を対象とした一般臨床試験 (AJG555/CT2) 臨床検査値箱ひげ図	EAファーマ株式会社	2016年10月25日～ 2017年6月9日	他、計11施設	国内	社内資料	評価	有
	5.3.7.2-3	AJG555の慢性便秘患者を対象とした第III相臨床試験 (AJG555/CT1) (検証期から継続期第52週までの集計結果) 臨床検査値箱ひげ図	EAファーマ株式会社	2016年2月18日～ 2017年8月1日	他、計17施設	国内	社内資料	評価	有
5.4 参考文献									
	5.4-1	Osmotic effects of polyethylene glycol.	Schiller LR, Emmett M, Santa Ana CA, Fordtran JS.	—	—	—	Gastroenterology. 1988; 94: 933-41.	参考	
	5.4-2	Studies of osmotic diarrhea induced in normal subjects by ingestion of polyethylene glycol and lactulose.	Hammer HF, Santa Ana CA, Schiller LR, Fordtran JS.	—	—	—	J Clin Invest. 1989; 84: 1056-62.	参考	
	5.4-3	2.慢性便秘の疾患定義と分類、各分類における病態.	富田寿彦, 田村彰朗, 三輪洋人	—	—	—	臨床医のための慢性便秘マネジメントの必須知識. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2015. p.36-45.	参考	
	5.4-4	小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン	日本小児栄養消化器肝臓学会, 日本小児消化管機能研究会編	—	—	—	小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン. 東京: 診断と治療社; 2013. p.14-6.	参考	

第5部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出
	5.4-5	小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン	日本小児栄養消化器肝臓学会, 日本小児消化管機能研究会編	—	—	—	小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン. 東京: 診断と治療社; 2013. p.22-5.	参考	
	5.4-6	慢性便秘の病態 なぜ便秘になるのか?	二神生爾, 山脇博士, 岩切勝彦	—	—	—	Medicina. 2016; 53(9): 1319-21.	参考	
	5.4-7	小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン	日本小児栄養消化器肝臓学会, 日本小児消化管機能研究会編	—	—	—	小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン. 東京: 診断と治療社; 2013. p.17-21.	参考	
	5.4-8	便秘の病因、病態	三浦総一郎, 高本俊介	—	—	—	便秘の薬物療法. 東京: 協和企画; 2007. p.3-8.	参考	
	5.4-9	慢性便秘とは	大草敏史	—	—	—	Medicina. 2016; 53(9): 1316-8.	参考	
	5.4-10	ROME III [日本語版]	福土審, 本郷道夫, 松枝啓	—	—	—	ROME III [日本語版]. 東京: 協和企画; 2008. p.322.	参考	
	5.4-11	Bowel Disorders.	Lacy BE, Mearin F, Chang L, Chey WD, Lembo AJ, Simren M, et al.	—	—	—	Gastroenterology. 2016; 150: 1393-407.	参考	
	5.4-12	4.慢性便秘の治療 治療の総論.	木下芳一, 川島耕作, 石原俊治	—	—	—	臨床医のための慢性便秘マネジメントの必須知識. 大阪: 医薬ジャーナル社; 2015. p.108-20.	参考	

第5部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出
	5.4-13	便秘の治療	上野文昭, 船越亮寛	—	—	—	便秘の薬物療法. 東京: 協和企画; 2007. p.9-15.	参考	
	5.4-14	便秘治療薬の使い方と使い分け	木下芳一, 泉大輔, 三代剛	—	—	—	Medicina. 2016; 53(9): 1364-8.	参考	
	5.4-15	Efficacy and safety of oral lubiprostone in constipated patients with or without irritable bowel syndrome: a randomized, placebo-controlled and dose-finding study.	Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, Ueno R.	—	—	—	Neurogastroenterol Motil. 2011; 23: 544-e205.	参考	
	5.4-16	Lubiprostone Increases Spontaneous Bowel Movement Frequency and Quality of Life in Patients With Chronic Idiopathic Constipation.	Fukudo S, Hongo M, Kaneko H, Takano M, Ueno R.	—	—	—	Clin Gastroenterol Hepatol. 2015; 13: 294-301.	参考	
	5.4-17	酸化マグネシウムによる高マグネシウム血症について. 医薬品・医療機器等安全性情報.	—	—	—	—	厚生労働省医薬・生活衛生局. 2015年12月; 328: 3-6.	参考	
	5.4-18	小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン	日本小児栄養消化器肝臓学会, 日本小児消化管機能研究会編.	—	—	—	小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン. 東京: 診断と治療社; 2013. p.46-63.	参考	
	5.4-19	Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation.	Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, Nelson RL.	—	—	—	Cochrane Database of Systematic Reviews 2010, Issue 7. Art. No.: CD007570.	参考	
	5.4-20	Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation (Review).	Gordon M, Naidoo K, Akobeng AK, Thomas AG.	—	—	—	Evid.-Based Child Health. 2013; 8:1: 57-109	参考	

第5部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出
	5.4-21	World Gastroenterology Organisation Global Guideline Constipation-A Global Perspective.	Lindberg G, Hamid SS, Malfertheiner P, Thomsen OO, Fernandez LB, Garisch J, et al.	—	—	—	J Clin Gastroenterol. 2011; 45: 483-7	参考	
	5.4-22	Constipation in children and young people: diagnosis and management. Clinical Guideline 99. 2010.	National Institute for Health and Care Excellence.	—	—	—	—	参考	
	5.4-23	Clinical Practice Guideline. Evaluation and Treatment of Constipation in Infants and Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.	the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition.	—	—	—	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006; 43: e1-e13	参考	
	5.4-24	Evaluation and Treatment of Functional Constipation in Infants and Children: Evidence-Based Recommendations From ESPGHAN and NASPGHAN.	Tabbers MM, DiLorenzo C, Berger MY, Faure C, Langendam MW, Nurko S, et al.	—	—	—	J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2014; 58: 258-74.	参考	
	5.4-25	機能性便秘と過敏性腸症候群-便秘型 その相違点と共通点	山田英司, 渡邊誠太郎, 中島淳	—	—	—	Medicina. 2016; 53(9): 1349-52.	参考	
	5.4-26	Macrogol for the Treatment of Constipation in Parkinson's Disease. A Randomized Placebo-Controlled Study.	Zangaglia R, Martignoni E, Glorioso M, Ossola M, Riboldazzi G, Calandrella D, et al.	—	—	—	Mov Disord. 2007; 22: 1239-44.	参考	
	5.4-27	Management of constipation in palliative care patients undergoing opioid therapy: Is polyethylene glycol an option?	Wirz S, Klaschik E.	—	—	—	American Journal of Hospice and Palliative Medicine. 2005; 22: 375-81.	参考	
	5.4-28	臨床試験における被験者数設定の視点と方法	上坂浩之	—	—	—	計量生物学, 2003; 24: 17-41.	参考	
	5.4-29	NuLYTELY (PEG3350, Sodium Chloride, Sodium Bicarbonate and Potassium Chloride for Oral Solution)	Swartz ML.	—	—	—	Gastroenterol Nurs. 1992; 14: 200-3.	参考	

第5部 添付資料一覧

1.12 添付資料一覧

項目	添付資料番号	タイトル	著者	試験実施期間	試験実施場所	国内/海外	掲載誌	評価/参考	申請電子データの提出
	5.4-30	Clinical trial: single- and multiple-dose pharmacokinetics of polyethylene glycol (PEG-3350) in healthy young and elderly subjects.	Pelham RW, Nix LC, Chavira RE, Cleveland MVB, Stetson P.	—	—	—	Aliment Pharmacol Ther 2008; 28: 256–65.	参考	
	5.4-31	Reversal of multidrug resistance by the inhibition of ATP-binding cassette pumps employing "Generally Recognized As Safe" (GRAS) nanopharmaceuticals: A review.	Sosnik A.	—	—	—	Adv. Drug Deliv. Rev. 2013; 65: 1828–51.	参考	
	5.4-32	Effective treatment of constipation and encopresis with MOVICOL® (macrogol 3350 with electrolytes) in children and adolescents.	Adler RM.	—	—	—	Poster from ESPUN (European Society for Paediatric Nurses) meeting 2008.	参考	
	5.4-33	Treating children with constipation and encopresis with concomitant different diagnosis using polyethylene glycol (PEG) 3350 with electrolytes (MOVICOL®).	Adler RM, Friberg LG, Gothberg G.	—	—	—	J Paed Urology. 2008; 4, (Suppl 1), S93.	参考	
	5.4-34	Efficacy, tolerance and safety of polyethylene glycol 3350 plus electrolytes for the treatment of functional constipation in children.	Infante Pina D, Segarra Canton O, Vilalta Casas R, Carnicer de la Pardina J, Lopez Linan MJ, Molera Busoms C.	—	—	—	An Pediatr (Barc) 2014; 80(5): 278-84.	参考	