

## 再審査報告書

令和 6 年 4 月 23 日  
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

販 売 名	ピコプレップ配合内用剤
有 効 成 分 名	ピコスルファートナトリウム水和物、酸化マグネシウム、無水クエン酸
申 請 者 名	日本ケミファ株式会社 <sup>*1</sup>
承 認 の 効 能 ・ 効 果	大腸内視鏡検査及び大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除
承 認 の 用 法 ・ 用 量	<p>通常、成人には、1 回 1 包を約 150 mL の水に溶解し、検査又は手術前に 2 回経口投与する。1 回目の服用後は、1 回 250 mL の透明な飲料を数時間かけて最低 5 回、2 回目の服用後は 1 回 250 mL の透明な飲料を検査又は手術の 2 時間前までに最低 3 回飲用する。</p> <p>検査又は手術の前日と当日に分けて 2 回投与する場合 検査又は手術の前日は低残渣食、当日は透明な飲料のみとし、検査又は手術前日の夜及び検査又は手術当日の朝（検査又は手術の 4～9 時間前）の 2 回経口投与する。</p> <p>検査又は手術の前日に 2 回投与する場合 検査又は手術の前日は低残渣食、当日は透明な飲料のみとし、検査又は手術前日の夕及び 1 回目の服用から約 6 時間後の夜の 2 回経口投与する。</p>
承 認 年 月 日	平成 28 年 7 月 4 日
再 審 査 期 間	6 年
承 認 条 件	医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
備 考	<sup>*1</sup> ：本剤の製造販売承認は、平成 31 年 2 月 12 日付けでフェリング・ファーマ株式会社から日本ケミファ株式会社に承継された。

提出された資料から、本品目について、カテゴリー1（医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第 14 条第 2 項第 3 号イからハまでのいずれにも該当しない。）と判断した（別紙参照）。

また、本品目の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等は適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

## 1. 医薬品リスク管理計画の実施状況

ピコプレップ配合内用剤（以下、「本剤」）の医薬品リスク管理計画書において、再審査申請時点で、表 1 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項が設定されている。なお、再審査期間中に新たに設定又は削除された検討事項はなかった。

また、表 2 に示す追加の医薬品安全性監視活動及び追加のリスク最小化活動が実施されている。

表 1 再審査申請時の安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> <li>・アナフィラキシー</li> <li>・腸管穿孔、腸閉塞、鼠径ヘルニア嵌頓及び虚血性大腸炎等の胃腸障害</li> <li>・高マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症等の代謝及び栄養障害</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・該当なし</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・腎機能障害のある患者への投与時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用実態下における有効性</li> </ul>		

表 2 再審査期間中に実施した追加の医薬品安全性監視活動等の概要

追加の医薬品安全性監視活動	有効性に関する調査・試験	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・使用成績調査</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・患者向け資材（ピコプレップ配合内用剤を服用される方へ【検査前日＋検査当日の服用】版及び【検査前日のみの服用】版）、ピコプレップ配合内用剤服用説明書の作成と提供</li> <li>・医療従事者向け資材（総合製品情報概要）の作成と提供</li> </ul>

## 2. 製造販売後調査等の概要

表 3 に示す使用成績調査が実施された。

表 3 使用成績調査の概要

使用成績調査	
目的	<p>本剤を「大腸内視鏡検査又は大腸手術時の前処置として腸管内容物を排除」するために投与された患者を対象として、使用実態下における安全性及び有効性に関する以下の事項を把握することを目的として実施する。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>① 未知の副作用（特に重要な副作用について）</li> <li>② 使用実態下における副作用発現状況</li> <li>③ 安全性、有効性に影響を与えられ得る要因</li> <li>④ 高マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症等の代謝及び栄養障害の発現状況</li> <li>⑤ 中等度以下の腎機能障害を有する患者における安全性及び有効性</li> <li>⑥ 大腸手術の前処置で本剤が使用された患者における安全性及び有効性</li> </ol>
安全性検討事項	<ul style="list-style-type: none"> <li>・アナフィラキシー</li> <li>・腸管穿孔、腸閉塞、鼠径ヘルニア嵌頓及び虚血性大腸炎等の胃腸障害</li> <li>・高マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症等の代謝及び栄養障害</li> <li>・腎機能障害のある患者への投与時の安全性</li> </ul>
有効性に関する検討事項	使用実態下における有効性

調査方法	中央登録方式
対象患者	「大腸内視鏡検査及び大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除」を目的として、初めて本剤を投与される患者
実施期間	平成 29 年 7 月～令和 3 年 3 月
目標症例数	1,000 例（大腸手術時の前処置を目的とした症例：250 例を含む）
観察期間	本剤投与開始から検査・手術終了後 48 時間
実施施設数	116 施設
収集症例数	1,542 症例
安全性解析対象症例数	1,504 症例 <sup>*1</sup> （大腸内視鏡検査の前処置：1,255 例、大腸手術時の前処置：249 例）
有効性解析対象症例数	1,458 症例 <sup>*2</sup> （大腸内視鏡検査の前処置：1,213 例、大腸手術時の前処置：245 例）
備考	*1：収集症例数から 38 例（登録期限を超過した症例 1 例、症例登録違反 1 例、本剤未投与症例 36 例、観察期間不足 1 例（重複あり））を除外した。 *2：安全性解析対象症例から 46 例（適応外使用症例 34 例、検査・手術未実施の症例 5 例、過去に本剤の投与歴がある症例 10 例（重複あり））を除外した。

### 3. 追加のリスク最小化活動の概要

表 4 及び 5 に記載する追加のリスク最小化活動が実施された。

表 4 患者向け資材の作成と提供の概要

患者向け資材（ピコプレップ配合内用剤を服用される方へ（【検査前日＋検査当日の服用】版及び【検査前日のみの服用】版）、ピコプレップ配合内用剤服用説明書）の作成と提供	
目的	本剤による副作用の早期発見につながる自覚症状について、患者の確実な理解を促すため。
安全性検討事項	「アナフィラキシー」、「腸管穿孔、腸閉塞、鼠径ヘルニア嵌頓及び虚血性大腸炎等の胃腸障害」、「高マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症等の代謝及び栄養障害」
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 納入時に医薬情報担当者（以下、「MR」）が医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>・ 本剤個装箱等に封入し、資材の患者への提供を依頼する。</li> <li>・ 企業ホームページに掲載する。</li> </ul>
実施期間	販売開始から継続中
備考	

表 5 医療従事者向け資材の作成と提供の概要

医療従事者向け資材（総合製品情報概要）の作成と提供	
目的	本剤の具体的な用法・用量（服用タイミング、透明な飲料の種類等も含む）及び、国内臨床試験成績につき解説し、医療機関に対し確実な情報提供を行うとともに、安全性検討事項に関し、注意喚起等を行う。
安全性検討事項	「アナフィラキシー」、「腸管穿孔、腸閉塞、鼠径ヘルニア嵌頓及び虚血性大腸炎等の胃腸障害」、「高マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症等の代謝及び栄養障害」
具体的な方法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 納入時に MR が医療従事者に提供、説明し、資材の活用を依頼する。</li> <li>・ 企業ホームページに掲載する。</li> </ul>
実施期間	販売開始から継続中
備考	

### 4. 安全性

本剤の安全性について、申請者は以下のように説明した。

#### 4.1 安全性検討事項

使用成績調査（以下、「本調査」）の安全性解析対象例における副作用発現割合は、2.7%（40/1,504 例）であり、承認時までの臨床試験（国内第Ⅲ相臨床試験（J-CLEAR 試験））の副作用発現割合

9.2% (39/424 例) と比較して高くなかった。

また、使用目的別の副作用発現割合は、大腸内視鏡検査の前処置例で 2.5% (31/1,255)、大腸手術時の前処置例で 3.6% (9/249 例) であり大きな差異はないと考える。

安全性検討事項のうち、本剤の重要な特定されたリスクに関連する副作用の発現状況は表 6 のとおりであった。いずれの副作用についても、重篤性、転帰等を考慮し、新たな対応は必要ないと考える。また、重要な不足情報である腎機能障害のある患者への投与時の安全性について、副作用発現割合は、腎機能障害ありの患者で 10.0% (3/30 例)、腎機能障害なしの患者で 2.5% (37/1,474 例) であった。腎機能障害ありとなしの患者集団で症例数の偏りがあることから副作用発現割合に差異があるものの、腎機能障害ありで発現した副作用は低カルシウム血症、悪心及び腎機能障害が各 1 例でいずれも非重篤であったこと等を考慮し、新たな対応は必要ないと考える。

表 6 使用成績調査における副作用発現状況

安全性解析対象症例数	1,504	
	重篤 発現症例数 (発現割合%)	非重篤 発現症例数 (発現割合%)
安全性検討事項		
重要な特定されたリスク		
アナフィラキシー※ <sup>1</sup>	0	0
胃腸障害※ <sup>2</sup>	1 (0.1)	23 (1.5)
腹痛※ <sup>3</sup>	0	7 (0.5)
下痢※ <sup>3</sup>	0	2 (0.1)
消化不良※ <sup>3</sup>	0	1 (0.1)
イレウス※ <sup>3</sup>	1 (0.1)	0
悪心※ <sup>3</sup>	0	8 (0.5)
肛門周囲痛※ <sup>3</sup>	0	1 (0.1)
嘔吐※ <sup>3</sup>	0	9 (0.6)
代謝および栄養障害※ <sup>4</sup>	0	7 (0.5)
高マグネシウム血症※ <sup>5</sup>	0	6 (0.4)
高尿酸血症※ <sup>5</sup>	0	1 (0.1)
低カルシウム血症※ <sup>5</sup>	0	1 (0.1)

MedDRA/J version (24.0)

下記において、MedDRA の器官別大分類を SOC、基本語を PT とする。

※1：定義はしていない。アナフィラキシーに該当する副作用はなかったことから 0 例とした。

※2：SOC：胃腸障害

※3：SOC「胃腸障害」に包含される PT のうち、発現した PT を記載した。

※4：SOC：代謝および栄養障害

※5：SOC「代謝および栄養障害」に包含される PT のうち、発現した PT を記載した。

## 4.2 副作用及び感染症

再審査期間中に収集した副作用のうち、再審査期間満了時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない重篤な副作用は 11 例 12 件、非重篤な副作用は 58 例 65 件、予測できる重篤な副作用は 14 例 14 件であった。なお、感染症報告はなかった。

再審査申請時の添付文書の「使用上の注意」から予測できない副作用のうち、MedDRA 基本語別で総数 4 例以上収集された副作用は表 7 のとおりであった。不眠症、睡眠障害等の副作用について、すべて非重篤であり、転帰は回復であったものの、本剤との関連性が高い症例の集積状況を基に、睡眠障害の副作用が再審査申請後、添付文書に追記された (令和 5 年 3 月)。

表7 「使用上の注意」から予測できない主な副作用（基本語別）

副作用等の種類	総数		重篤		非重篤	
	症例数	件数	症例数	件数	症例数	件数
合計	69	77	11	12	58	65
精神障害	36	36	0	0	36	36
不眠症	22	22	0	0	22	22
睡眠障害	9	9	0	0	9	9
睡眠の質低下	5	5	0	0	5	5
胃腸障害	8	8	0	0	8	8
腹部膨満	4	4	0	0	4	4

MedDRA/J version (24.1)

## 5. 有効性

本剤の有効性について、申請者は以下のように説明した。

### 5.1 使用成績調査

本調査の有効性は、表8に示す腸管洗浄度評価スケールを用いて担当医師により評価され、全体の有効率<sup>1)</sup>は77.8% (877/1,127例)であった。

大腸内視鏡検査の前処置例における有効率は78.5% (858/1,093例)であり、用法別の有効率は、大腸内視鏡検査の前日に1回目を投与し検査当日に2回目を投与した集団(以下、「分割投与群」)及び大腸内視鏡検査の前日に2回投与した集団(以下、「前日投与群」)でそれぞれ78.7% (850/1,080例)及び61.5% (8/13例)であり、承認時までの臨床試験(国内第Ⅲ相臨床試験(J-CLEAR試験))での有効率(分割投与群で88.8% (190/214例)、前日投与群で79.7% (169/212例))と大きな差異はなく、有効性に問題はないと考える。

また、大腸手術時の前処置例における有効率は55.9% (19/34例)であり、当該患者における有効性に大腸癌等の基礎疾患が影響した可能性がある。しかしながら、手術未実施(患者による手術拒否)の1例以外の全例で手術目的が達成されたことから、有効性に問題はないと考える。

表8 腸管洗浄度評価スケール

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

また、大腸内視鏡検査の前処置に本剤を使用した患者について、残渣・残便の状況とともに洗浄・吸引の必要性が加味されたオタワスケール(表9)を用いて担当医師により合計スコア<sup>2)</sup>が算出された。合計スコア<sup>2)</sup>の平均値±標準誤差は、分割投与群及び前日投与群で、それぞれ3.6±3.4

<sup>1)</sup> 表8の腸管洗浄度評価スケール(1~5)を用いて以下のように算出した。

有効率=すべての大腸部位の評価がスケール1又は2であった被験者/すべての大腸部位の評価結果がある被験者

<sup>2)</sup> 3箇所の大腸部位別(直腸S状結腸、中部の結腸(横行結腸及び下行結腸)、上行結腸)に表9のオタワスケールを用いた評価(0~4)を合計した全般的腸管洗浄度のスコア評価(0~12)に、全般的残渣量のスコア評価(0(少量)、1(中等量)、2(多量))を加算して算出した(0~14)。

(829 例) 及び  $6.7 \pm 2.8$  (6 例) であり、承認時までの臨床試験 (国内第Ⅲ相臨床試験 (J-CLEAR 試験)) の結果 (分割投与群で  $4.3 \pm 3.3$  (214 例)、前日投与群で  $5.1 \pm 3.2$  (212 例)) と大きな差異はなく、有効性に問題はないと考える。

表 9 オタワスケール

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

## 6. 措置報告及び研究報告

措置報告及び研究報告について、申請者は以下のように説明した。

国内において、再審査期間中に緊急安全性情報の配布、回収、出荷停止等の重大な措置は実施していない。

再審査期間中に医薬品医療機器総合機構 (以下、「機構」) に報告した外国の措置報告は 7 件、研究報告は 2 件であり、概要は表 10 のとおりであった。情報入手時点で添付文書改訂等の検討を行い、再審査申請時点で対応中の事案はない。

表 10 措置報告及び措置報告の概要

措置報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① デンマークにおける電解質異常、腎機能障害等の死亡のおそれに関する企業中核データシート (以下、「CCDS」) の改訂 (平成 31 年 1 月)</li> <li>② フランスにおける本剤を含む腸用製剤の使用に関するリスクの注意喚起 (平成 30 年 11 月)</li> <li>③ イスラエルにおける副作用情報の分析の結果、電解質異常に関して添付文書の改訂を行わないとした報告 (平成 30 年 9 月)</li> <li>④ 米国における小児を対象とした臨床試験結果に基づく添付文書の改訂 (平成 30 年 8 月)</li> <li>⑤ 米国における用法・用量の添付文書改訂 (令和元年 10 月)</li> <li>⑥ 英国及びニュージーランドにおける本剤を含めた刺激性緩下剤に対する安全性の警告 (令和 2 年 8 月)</li> <li>⑦ オーストラリア規制当局 (TGA) による酸化マグネシウム含有製剤の製品情報に下痢に関する警告の追記 (令和 2 年 12 月)</li> </ul>
研究報告	<ul style="list-style-type: none"> <li>① クエン酸マグネシウム含有ピコスルファートナトリウム投与群における肛門の違和感、空腹感、腹部膨満、偏頭痛、悪寒、一般的な不快感の発現頻度の報告及びポリエチレングリコール追加群で腹部膨満感の発現頻度が上昇した報告 (令和 2 年 10 月)</li> <li>② 全身ヘパリン抗凝固療法群と比較してクエン酸抗凝固療法群において透析後の新規感染症発現率の増加及び持続的な腎機能障害の上昇した報告 (令和 2 年 11 月)</li> </ul>
備考	

## 7. 機構の評価

機構は、以上の製造販売後調査等の結果及び申請者の検討結果等を踏まえ、現時点で新たな対応の必要はないと判断した。

また、機構は、本剤の承認条件である医薬品リスク管理計画については、製造販売後における

安全性及び有効性に関する検討、並びに追加の医薬品安全性監視活動等が適切に実施され、承認条件は満たされたものと判断した。

以上