

## 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領 2018(2019年更新版)に準拠して作成

### 経口腸管洗浄剤

処方箋医薬品

ナトリウム・カリウム配合剤

# ニフレック<sup>®</sup> 配合内用剤

## NIFLEC<sup>®</sup> Combination Powder

剤形	散剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品 (注意－医師等の処方箋により使用すること)
規格・含量	1袋(137.155g)中 プラスチックバッグ入り 塩化ナトリウム 2.93g 塩化カリウム 1.485g 炭酸水素ナトリウム 3.37g 無水硫酸ナトリウム 11.37g
一般名	ナトリウム・カリウム配合剤
製造販売承認年月日	製造販売承認年月日:2009年 7月 1日(販売名変更による)
薬価基準収載 ・販売開始年月日	薬価基準収載年月日:2009年 9月25日(販売名変更による) 販売開始年月日:1992年 6月 1日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売元 : EAファーマ株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	EAファーマ株式会社 くすり相談室 TEL:0120-917-719 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.eapharma.co.jp/">https://www.eapharma.co.jp/</a>

本IFは2022年8月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

——日本病院薬剤師会——

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書(以下、添付文書)がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者(以下、MR)等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム(以下、IFと略す)が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会(以下、日病薬)学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に、改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構(以下、PMDA)の医療用医薬品情報検索のページ(<http://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>)にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせて、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利

用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

IF の提供は、電子媒体を基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

### 3. IF の利用にあたって

電子媒体の IF は、PMDA の医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従って IF を作成・提供するが、IF の原点を踏まえ、医療現場に不足している情報や IF 作成時に記載し難い情報等については製薬企業の MR 等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IF の利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IF が改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IF の使用にあたっては、最新の添付文書を PMDA の医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V.5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IF を日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IF は日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

## I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	2
3. 製品の製剤学的特性	2
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2
(1) 承認条件	2
(2) 流通・使用上の制限事項	2
6. RMP の概要	2

## II. 名称に関する項目

1. 販売名	3
(1) 和名	3
(2) 洋名	3
(3) 名称の由来	3
2. 一般名	3
(1) 和名 (命名法)	3
(2) 洋名 (命名法)	3
(3) システム	3
3. 構造式又は示性式	3
4. 分子式及び分子量	3
5. 化学名 (命名法) 又は本質	3
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3

## III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	4
(1) 外観・性状	4
(2) 溶解性	4
(3) 吸湿性	4
(4) 融点 (分解点)、沸点、凝固点	4
(5) 酸塩基解離定数	4
(6) 分配係数	4
(7) その他の主な示性値	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	5
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5

## IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	6
(1) 剤形の区別	6
(2) 製剤の外観及び性状	6
(3) 識別コード	6
(4) 製剤の物性	6
(5) その他	6
2. 製剤の組成	7
(1) 有効成分 (活性成分) の含量及び添加剤	7
(2) 電解質等の濃度	7
(3) 熱量	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	7
4. 力価	7

5. 混入する可能性のある夾雑物	7
6. 製剤の各種条件下における安定性	8
7. 調製法及び溶解後の安定性	8
(1) 調製法	8
(2) 溶解後の安定性	9
8. 他剤との配合変化 (物理化学的变化)	9
9. 溶出性	9
10. 容器・包装	10
(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な 容器・包装に関する情報	10
(2) 包装	10
(3) 予備容量	10
(4) 容器の材質	10
11. 別途提供される資材類	10
12. その他	10

## V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果	11
2. 効能又は効果に関連する注意	11
3. 用法及び用量	11
(1) 用法及び用量の解説	11
(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠	11
4. 用法及び用量に関連する注意	13
5. 臨床成績	14
(1) 臨床データパッケージ	14
(2) 臨床薬理試験	14
(3) 用量反応探索試験	15
(4) 検証的試験	16
1) 有効性検証試験	16
2) 安全性試験	18
(5) 患者・病態別試験	18
(6) 治療的使用	19
1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定 使用成績調査、使用成績比較調査)、製造 販売後データベース調査、製造販売後臨 床試験の内容	19
2) 承認条件として実施予定の内容又は実施 した調査・試験の概要	19
(7) その他	19

## VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	20
2. 薬理作用	20
(1) 作用部位・作用機序	20
(2) 薬効を裏付ける試験成績	20
(3) 作用発現時間・持続時間	23

## VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	24
(1) 治療上有効な血中濃度	24

(2) 臨床試験で確認された血中濃度	24
(3) 中毒域	24
(4) 食事・併用薬の影響	25
2. 薬物速度論的パラメータ	25
(1) 解析方法	25
(2) 吸収速度定数	25
(3) 消失速度定数	25
(4) クリアランス	25
(5) 分布容積	25
(6) その他	25
3. 母集団（ポピュレーション）解析	26
(1) 解析方法	26
(2) パラメータ変動要因	26
4. 吸収	26
5. 分布	26
(1) 血液－脳関門通過性	26
(2) 血液－胎盤関門通過性	27
(3) 乳汁への移行性	27
(4) 髄液への移行性	27
(5) その他の組織への移行性	27
(6) 血漿蛋白結合率	27
6. 代謝	28
(1) 代謝部位及び代謝経路	28
(2) 代謝に関与する酵素（CYP等）の分子種、寄与率	28
(3) 初回通過効果の有無及びその割合	28
(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率	28
7. 排泄	28
8. トランスポーターに関する情報	29
9. 透析等による除去率	29
10. 特定の背景を有する患者	29
11. その他	29

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由	30
2. 禁忌内容とその理由	30
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	30
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	31
5. 重要な基本的注意とその理由	31
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	34
(1) 合併症・既往歴等のある患者	34
(2) 腎機能障害患者	35
(3) 肝機能障害患者	35
(4) 生殖能を有する者	35
(5) 妊婦	35
(6) 授乳婦	35
(7) 小児等	35
(8) 高齢者	36
7. 相互作用	36
(1) 併用禁忌とその理由	36
(2) 併用注意とその理由	36

8. 副作用	36
(1) 重大な副作用と初期症状	37
(2) その他の副作用	38
◆副作用頻度一覧表等	39
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	43
10. 過量投与	43
11. 適用上の注意	43
12. その他の注意	44
(1) 臨床使用に基づく情報	44
(2) 非臨床試験に基づく情報	44

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	45
(1) 薬効薬理試験	45
(2) 安全性薬理試験	45
(3) その他の薬理試験	45
2. 毒性試験	45
(1) 単回投与毒性試験	45
(2) 反復投与毒性試験	45
(3) 遺伝毒性試験	46
(4) がん原性試験	46
(5) 生殖発生毒性試験	46
(6) 局所刺激性試験	46
(7) その他の特殊毒性	46

## Ⅹ. 管理事項に関する項目

1. 規制区分	47
2. 有効期間	47
3. 包装状態での貯法	47
4. 取扱い上の注意	47
5. 患者向け資材	47
6. 同一成分・同効薬	47
7. 国際誕生年月日	47
8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日	48
9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容	48
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	48
11. 再審査期間	48
12. 投薬期間制限に関する情報	48
13. 各種コード	49
14. 保険給付上の注意	49

## Ⅺ. 文献

1. 引用文献	50
2. その他の参考文献	51

## Ⅻ. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	52
2. 海外における臨床支援情報	53

### XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報 ..... 54
  - (1) 粉碎 ..... 54

- (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性 ..... 54
2. その他の関連資料 ..... 54

略語表

略語	略語内容
Al-P	alkaline phosphatase: アルカリフォスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase: アラニンアミノトランスフェラーゼ
ASA	active systemic anaphylaxis: 能動的全身性アナフィラキシー
AST	aspartate aminotransferase: アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	area under the concentration-time curve: 血漿中濃度曲線下面積
BES	balanced electrolyte solution
BUN	blood urea nitrogen: 血液尿素窒素
CT	computed tomography: コンピュータ断層診断装置
LDH	lactate dehydrogenase: 乳酸脱水素酵素
MA 群	: 本剤/モサプリドクエン酸塩水和物 20mg + 20mg
MB 群	: 各治験実施医療機関で日常実施しているブラウン変法
PCA	passive cutaneous anaphylaxis: 受動的皮膚アナフィラキシー
PEG	polyethylene glycol: ポリエチレングリコール
PK	pharmacokinetics: 薬物動態
PPS	per protocol set: 治験実施計画書に適合した対象集団
RH	relative humidity: 相対湿度
RMP	risk management plan: リスク管理計画
SD	standard deviation: 標準偏差
SD 系ラット	Sprague Dawley 系ラット
S.E.	standard error: 標準誤差
$\gamma$ -GTP	$\gamma$ -glutamyl transpeptidase: ガンマグルタミルトランスペプチダーゼ

---

## I. 概要に関する項目

---

### 1. 開発の経緯

ニフレック®配合内用剤は、国内で開発された経口腸管洗浄剤である。1986年より基礎検討を開始し、大腸内視鏡検査及び大腸手術の前処置薬として有用性が確認され、1992年3月27日に承認された。10,871例の使用成績調査を実施し、1998年6月に再審査申請を行った結果、1999年10月に薬事法第14条第2項各号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

経口腸管洗浄剤は、欧米において1980年にDavis<sup>1)</sup>らによりポリエチレングリコールと各種電解質を含む経口投与可能な特殊組成電解質液が考案され、1984年に米国Braintree社より商品名 *GoLYTELY* として販売された。

本邦では、1985年に上野<sup>2)</sup>らが *GoLYTELY* と同一組成の非吸収性・非分泌性経口腸管洗浄液を用いて大腸内視鏡検査前処置を行った結果、従来法に取って代わる優れた方法であることを報告した。

ニフレック発売後、従来の大腸内視鏡検査当日に投与する方法に加えて前日投与法の確立が望まれ、1996年より前日投与法を比較対照とした臨床試験を実施し、1999年11月11日に製造承認事項の一部変更承認（用法追加）され、前日投与法が認められた。

本剤は特有のにおいや塩辛い味を有するため、発売当初からこの不快な「におい・味」の改良が望まれていた。1990年に向井<sup>3)</sup>がサッカリンナトリウムとグレープフルーツエッセンスを用いた *Golytely* の矯味矯臭の報告をし、その後さまざまな検討が行なわれてきた。そして、2000年より製品性質（浸透圧や電解質濃度、服用時の腸内細菌による可燃性ガスの発生がないなど）を変えずに「におい・味」を改善した製品の検討を開始し、矯味剤及び香料を微量の範囲で添加した服用し易い製剤が、2004年11月29日に製造承認事項の一部変更で承認された。

2004年12月に溶解調製が簡便なプラスチック容器入りを発売することとなった。

2009年4月、「バリウム注腸X線造影検査の前処置における腸管内容物の排除」の効能又は効果、用法及び用量の追加承認を取得した。

なお、医療事故防止対策に基づき、販売名を2008年6月にニフレック®からニフレック®内用へ、更に2009年7月に販売名をニフレック®内用から、ニフレック®配合内用剤に変更した。



## 2. 製品の治療学的特性

- 1) 国内で初めて承認された経口腸管洗浄剤である。 (「I.1. 開発の経緯」の項を参照)
- 2) 院内の検査体制や患者の生活リズムに合わせて投与スケジュールが選択できる。  
(検査前日投与・当日投与法が承認) (「V.3.(1)用法及び用量の解説」の項を参照)
- 3) 腸管内洗浄効果が従来法に比べ優れている。 (「V.5.(4)検証的試験」の項を参照)
- 4) モサプリドクエン酸塩との併用によりバリウム注腸X線造影検査の前処置が行える。  
(「V.3.(1)用法及び用量の解説」の項を参照)
- 5) 重大な副作用としてショック、アナフィラキシー、腸管穿孔、腸閉塞、兎径ヘルニア嵌頓、低ナトリウム血症、虚血性大腸炎、マロリー・ワイス症候群が報告されている。  
(「VIII.8.(1)重大な副作用と初期症状」の項を参照)

## 3. 製品の製剤学的特性

本剤は1袋を水に溶解し、約2Lの溶解液として投与する腸管洗浄剤である。本剤を溶解した水溶液の大量投与で腸管内が機械的に洗浄される。本剤(水溶液)中の電解質は腸管で吸収・分泌を受けながら、最終的にはほぼ同一の成分で排泄される。

(「IV.1.(4)3)pH、浸透圧比、浸透圧、比重、粘度」及び「VI.2.(1)作用部位・作用機序」の項を参照)

## 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資材、最適使用ガイドライン等	有無
RMP	無
追加のリスク最小化活動として作成されている資材	無
最適使用推進ガイドライン	無
保険適用上の留意事項通知	無

(2022年8月1日時点)

## 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

### (1) 承認条件

該当しない

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

該当しない

## Ⅱ. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

ニフレック®配合内用剤

(2) 洋名

NIFLEC® Combination Powder

(3) 名称の由来

nicht (～ない) flecken (汚れ) : 独語

大腸内を汚れなくきれいにするという意味で名付けた。

### 2. 一般名

(1) 和名(命名法)

(2) 洋名(命名法)

(3) ステム

### 3. 構造式又は示性式

### 4. 分子式及び分子量

### 5. 化学名(命名法)又は本質

該当しない

<参考>

一般名		構造式・分子式	分子量
塩化ナトリウム	Sodium Chloride	NaCl	58.44
塩化カリウム	Potassium Chloride	KCl	74.55
炭酸水素ナトリウム	Sodium Bicarbonate	NaHCO <sub>3</sub>	84.01
無水硫酸ナトリウム	Anhydrous Sodium Sulfate	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	142.04
マクロゴール4000 (ポリエチレングリコール 4000)	Macrogol 4000 (Polyethylene Glycol 4000 (PEG 4000))	HOCH <sub>2</sub> (CH <sub>2</sub> OCH <sub>2</sub> ) <sub>n</sub> CH <sub>2</sub> OH (n:59~84)	2600~3800

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号:MGV-5

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

塩化ナトリウム : 無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末である。

塩化カリウム : 無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、味は塩辛い。

炭酸水素ナトリウム : 白色の結晶又は結晶性の粉末で、においはなく、特異な塩味がある。

無水硫酸ナトリウム : 白色の粉末で、味はやや苦く、塩辛い。

##### <参考>

マクロゴール4000 : 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、又はわずかに特異なにおいがある。

##### (2) 溶解性

塩化ナトリウム : 水に溶けやすく、エタノール(99.5)にほとんど溶けない。

塩化カリウム : 水に溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

炭酸水素ナトリウム : 水にやや溶けやすく、エタノール(95)又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

無水硫酸ナトリウム : 水に溶けやすく、エタノール(95)にほとんど溶けない。

##### <参考>

マクロゴール4000 : 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。

##### (3) 吸湿性

炭酸水素ナトリウム : 湿った空気中で徐々に分解する。

##### (4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

塩化ナトリウム : 融点801°C\*、沸点1413°C\*

塩化カリウム : 融点768°C、沸点1411°C

炭酸水素ナトリウム : 270~300°Cで約2時間加熱すると炭酸ナトリウムとなる

無水硫酸ナトリウム : 融点884°C\*

\*: 化学便覧 基礎編 I (改訂5版) 日本化学会編 丸善株 (2004)

##### <参考>

マクロゴール4000 : 凝固点53~57°C

##### (5) 酸塩基解離定数

炭酸水素ナトリウム : (炭酸イオン)  $K_1=4.57 \times 10^{-7}$ ,  $K_2=5.6 \times 10^{-11}$

##### (6) 分配係数

該当資料なし

## (7) その他の主な示性値

### 1) pH

塩化カリウム : 中性(水溶液(1→10))

炭酸水素ナトリウム : 7.9~8.4(1.0gを水20mLに溶かした液)

### <参考>

マクロゴール4000 : 4.0~7.5(1.0gを水20mLに溶かした液)

### 2) 比重

塩化ナトリウム : 2.17

塩化カリウム : 1.98

炭酸水素ナトリウム : 2.20

## 2. 有効成分の各種条件下における安定性

該当資料なし

## 3. 有効成分の確認試験法、定量法

塩化ナトリウム : 日局「塩化ナトリウム」による。

塩化カリウム : 日局「塩化カリウム」による。

炭酸水素ナトリウム : 日局「炭酸水素ナトリウム」による。

無水硫酸ナトリウム : 確認試験法は日局「一般試験法 定性反応(ナトリウム塩、硫酸塩)」による。  
: 定量法は重量法(硫酸バリウム)による。

### <参考>

マクロゴール4000 : 日局「マクロゴール4000」による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

散剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

剤形	色	特徴
粉末	白色～帯黄白色	特異な芳香があり、味はわずかに甘い

本剤の水溶液は無色澄明

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

##### 1) 粒度分布

日局「製剤総則 散剤」により試験を行った。

散剤規格「18号(850 μm)ふるいを全量通過し、30号(500 μm)ふるいに残留するものは全量の5%以下」に適合した。

##### 2) 吸湿性

本剤を1g秤量びんに量を取り、各塩の飽和溶液の湿度(43、53、69、75、84、93%RH)を調整したデシケーター中に保存し(25℃)、5日間重量を測定した。

その結果、本剤は相対湿度75%以上で高い吸湿性を示した。

##### 3) pH、浸透圧比、浸透圧、比重、粘度

<参考>

表IV-1. 溶解液の性質(1袋を水に溶解して2Lとする)

溶状	pH (規格値)	浸透圧比* (規格値)	浸透圧	比重 (25℃)	粘度 (25℃)
無色澄明	約8.0 (7.5~8.5)	約1 (0.9~1.1)	293mOsm/kg	1.0169	1.74cp

(5ロット平均)

\*生理食塩液に対する比

#### (5) その他

該当しない

## 2. 製剤の組成

### (1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加剤

表IV-2. 成分の含量

		1袋(137.155g)中
有効成分	塩化ナトリウム	2.93 g
	塩化カリウム	1.485 g
	炭酸水素ナトリウム	3.37 g
	無水硫酸ナトリウム	11.37 g
添加剤	マクロゴール4000(ポリエチレングリコール4000:等張化剤)、サッカリンナトリウム水和物、香料	

### (2) 電解質等の濃度

<参考>

表IV-3. 溶解液の電解質濃度(1袋を水に溶解して2Lとする)

イオン	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>
濃度(mEq/L)	125	10	35	20	80

### (3) 熱量

該当しない

## 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

## 4. 力価

該当しない

## 5. 混入する可能性のある夾雑物

マクロゴール4000の分解物として有機酸(ギ酸、グリコール酸等)がある。

<参考>

旧処方品(「におい・味」を改善する前(2004年11月)の製品)についての情報を参考として示す。

本品の苛酷試験において、50℃、6ヵ月保存後ではこれらの分解物が微量検出されたが、40℃、6ヵ月保存後では認められなかった。

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

表Ⅳ－4. 製剤の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
25℃ 60%RH	36ヵ月	プラスチック容器アルミ袋	規格に適合
40℃ 75%RH	6ヵ月	プラスチック容器アルミ袋	規格に適合

表Ⅳ－5. プラスチックバッグ品の外包装(アルミ袋)開封後の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
25℃ 75%RH	7日間	プラスチック容器	色、においに変化なく安定。時間の経過とともにわずかな質量の増加が観察された。7日後の質量変化の割合は0.2%以下であった。
室内 1,000lx	7日間	プラスチック容器	色、においに変化なく安定。

### <参考>

旧処方品(「におい・味」を改善する前(2004年11月迄)の製品)についての安定性試験結果を参考として示す。

表Ⅳ－6. 製剤の安定性 (旧処方品)

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
室 温	36ヵ月	アルミ包装品	ほとんど変化が認められず安定。
40℃	6ヵ月	アルミ包装品	ほとんど変化が認められず安定。
50℃	6ヵ月	アルミ包装品	3ヵ月間ほとんど変化が認められず安定。6ヵ月後に一部凝集が認められマクロゴール4000に起因する分解物がわずかにみられたが、含量及びその他の測定項目はほとんど変化なし。
40℃ 75%RH	6ヵ月	開封状態	吸湿による外観変化、pHの上昇及び炭酸水素ナトリウムの含量低下が認められた。またマクロゴール4000に起因する分解物がわずかに認められたが、含量及びその他の測定項目はほとんど変化なし。
		アルミ包装品	ほとんど変化が認められず安定。
蛍光灯 60万lx・hr		開封状態	ほとんど変化が認められず安定。
キセノンランプ	直射日光 約10日間 相当量	開封状態	ほとんど変化が認められず安定。

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

### (1) 調製法

本品1袋を水に溶解して約2Lとし、溶解液とする。

注意:1袋中の各成分が均一に混合されていないため、必ず1袋をまとめて溶解すること。

(「Ⅷ.11.適用上の注意」の項を参照)

## (2) 溶解後の安定性

表Ⅳ－7. 溶解液の安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
4℃	7日間	プラスチック容器	室内で保存した対照品と比較したところ、色の変化、におい及び味にほとんど変化が認められず安定。
室内 1,000lx	7日間	プラスチック容器	室内で保存した対照品と比較したところ、色の変化、におい及び味にほとんど変化が認められず安定。

注意:溶解後速やかに使用することが望ましいが、やむを得ずすぐに使用できない場合は、冷蔵庫内に保存し、48時間以内に使用すること。

(「Ⅷ.11.適用上の注意」の項を参照)

### <参考>

旧処方品(「におい・味」を改善する前(2004年11月)の製品)についての溶解後の安定性試験結果を参考として示す。

表Ⅳ－8. 溶解液の安定性 (旧処方品)

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
25℃	2週間	褐色ガラス瓶 500mL(密栓)	ほとんど変化が認められず安定。
40℃	2週間	褐色ガラス瓶 500mL(密栓)	マクロゴール4000に起因する分解物がわずかに認められたが、含量その他の項目にはほとんど変化なし。
キセノンランプ	直射日光 約10日間 相当量	無色ガラス瓶 100mL(密栓)	ほとんど変化が認められず安定。

表Ⅳ－9. 溶解液\*の菌数限度試験(旧処方品)

保存条件	保存期間	保存形態	結 果
5℃ 25℃	7日間	ガラス瓶 80mL(密栓)	いずれも経時的な菌数の増加は認めなかった。

\*溶解液は精製水(無菌的)または水道水で2Lとした。

## 8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)

該当しない

注意:本品の溶解液に他成分や香料を添加した場合、浸透圧や電解質濃度が変化したり、腸内細菌により可燃性ガスが発生したりする可能性があるため添加しないこと。

(「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由 8.3」、「Ⅷ.11.適用上の注意」の項を参照)

## 9. 溶出性

該当しない



## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装, 外観が特殊な容器・包装に関する情報  
該当しない

### (2) 包装

137.155g×10袋(プラスチックバッグ)

### (3) 予備容量

該当しない

### (4) 容器の材質

バッグ : ポリエチレンテレフタレート、ポリアミド、ポリエチレン

キャップ : ポリプロピレン

アルミ袋(外袋) : ポリアミド、アルミニウム、ポリエチレン

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

#### 4. 効能又は効果

大腸内視鏡検査、バリウム注腸X線造影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

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

#### 6. 用法及び用量

本品1袋を水に溶解して約2Lとし、溶解液とする。

通常、成人には、1回溶解液2～4Lを1時間あたり約1Lの速度で経口投与する。ただし、排泄液が透明になった時点で投与を終了し、4Lを超えての投与は行わない。

##### 〈大腸内視鏡検査前処置〉

○検査当日に投与する場合：当日の朝食は絶食（水分摂取のみ可）とし、検査開始予定時間の約4時間前から投与を開始する。

○検査前日に投与する場合：前日の夕食後は絶食（水分摂取のみ可）とし、夕食後約1時間以上経過した後、投与を開始する。ただし、前日の朝食、昼食は残渣の少ないもの、夕食は固形物の入っていない液状食とする。

##### 〈バリウム注腸X線造影検査前処置〉

検査当日の朝は絶食（水分摂取のみ可）とし、検査開始予定時間の約6時間前から投与を開始する。通常、成人には、溶解液の投与開始時にモサプリドクエン酸塩として20mgを溶解液（約180mL）で経口投与する。また、溶解液投与終了後、モサプリドクエン酸塩として20mgを少量の水で経口投与する。

##### 〈大腸手術前処置〉

手術前日の昼食後は絶食（水分摂取のみ可）とし、昼食後約3時間以上経過した後、投与を開始する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

##### 1) 承認申請時

大腸内視鏡検査前処置<sup>4～13)</sup>及び大腸手術前処置<sup>14～20)</sup>に対する比較及び一般臨床試験は、国内延べ120施設、計1,072例を対象として実施された。その概要は次のとおりであり、高い有効性が確認された<sup>14～20)</sup>。

表 V-1. 臨床効果

区分	有効率	著効	有効以上	やや有効以上
大腸内視鏡検査前処置		65.9% (508/771)	95.6% (737/771)	99.0% (763/771)
大腸手術前処置		42.0% (87/207)	91.3% (189/207)	97.1% (201/207)

解析対象例：大腸内視鏡検査前処置 771 例  
大腸手術前処置 207 例

<参考>

平均投与量と前処置にかかった時間は次のとおりであった。

i. 大腸内視鏡検査前処置<sup>6)</sup>

平均投与量:2.52±0.75L 前処置終了時間:2.34±1.03時間[n=411]

ii. 大腸手術前処置<sup>16)</sup>

平均投与量:2.94±0.84L 前処置終了時間:3.26±1.49時間[n=65]

2)用法追加申請時

大腸内視鏡検査前処置における前日投与法と当日投与法との比較試験は、国内21施設、計153例を対象として実施された。その結果は以下のとおりであり、有効性は当日投与法と同等であることが確認された<sup>21)</sup>。

表 V-2. 臨床効果

区分	有効率	著効	有効以上	やや有効以上
前日投与群		41.4% (24/58)	89.7% (52/58)	98.3% (57/58)
当日投与群		58.5% (38/65)	89.2% (58/65)	100.0% (65/65)

解析対象例：前日投与群 58 例  
当日投与群 65 例

3)バリウム注腸X線造影検査

バリウム注腸X線検査前処置におけるブラウン変法との比較試験は、国内6試験、計99例を対象として実施された。本剤とモサプリドクエン酸塩水和物併用群の「右大腸バリウムの付着性スコア」及び「右大腸便残渣の量スコア」はブラウン変法群に劣らないことが確認された<sup>22)</sup>。

表 V-3. 臨床効果

群	ブラウン変法群	本剤とモサプリドクエン酸塩水和物との併用群
右大腸バリウムの付着性スコア	9.4±1.0	9.3±1.5
右大腸便残渣の量スコア	9.2±1.5	10.8±1.6

平均±標準偏差、各群 46 例

スコア:右大腸(横行結腸、上行結腸、盲腸)の「バリウムの付着性」及び「便残渣の量」について、部位毎に5段階評価し、3部位の点数を合計したもの(最高:15点、最低:3点)。

## 4. 用法及び用量に関連する注意

### 7. 用法及び用量に関連するの注意

7.1 排便、腹痛等の状況を確認しながら慎重に投与すること。[1.1 参照]

7.2 約1Lを投与しても排便がない場合には、腹痛、嘔気、嘔吐のないことを必ず確認したうえで投与を継続し、排便が認められるまで十分観察すること。

2Lを投与しても排便がない場合は投与を中断し、腹痛、嘔吐等がないことを確認するとともに、腹部の診察や画像検査(単純X線、超音波、CT等)を行い、投与継続の可否について、慎重に検討すること。

[1.1、8.1.2 参照]

7.3 高齢者では特に時間をかけて投与すること。[9.8.1 参照]

7.4 本剤をバリウム注腸X線造影検査に用いる際には、2回目のモサプリドクエン酸塩水和物を投与した後はバリウム注腸X線造影検査までは飲食物の摂取を行わないこと。

(解説)

腸管穿孔及び腸閉塞の発現の回避、あるいは初期段階において発見するために、排便状況、腹痛等の消化器症状を投与中に確認することが重要である。

「①約1Lを投与しても排便がない場合には、腹痛、嘔気、嘔吐のないことを必ず確認したうえで服用を継続すること。②2Lを服用しても排便がない場合は、医師等に連絡すること。③高齢者の場合は、よりゆっくり服用すること。」を患者に説明文書をもって説明すること。

また、腸管穿孔、腸閉塞の確認には、画像診断(単純X線、超音波、CT等)が有効である。

バリウム注腸X線造影検査を行なう場合、大腸内に水分が多いとバリウム造影剤の付着性が悪くなる可能性がある。そのため2回目のモサプリドクエン酸塩水和物を投与した後は、バリウム注腸X線造影検査までは飲食物の摂取を行わせないようにすること。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

大腸内視鏡検査前処置、大腸手術前処置

試験区分	試験デザイン	対象	目的
第Ⅰ相試験 <sup>23)</sup>	オープン	健康成人男子志願者	安全性及び薬物動態
第Ⅱ相試験 <sup>4,14)</sup>	オープン	(1)大腸内視鏡検査前処置患者 (2)大腸手術前処置患者	有効性、安全性、有用性、用法・用量及び薬物動態
第Ⅲ相試験 <sup>5,15)</sup> 比較試験	無作為化 非盲検	(1)大腸内視鏡検査前処置患者 (2)大腸手術前処置患者	有効性、安全性及び有用性(従来法を対象)
第Ⅲ相試験 <sup>6,16)</sup> 一般臨床試験 (多施設共同)	オープン	(1)大腸内視鏡検査前処置患者 (2)大腸手術前処置患者	有効性、安全性及び有用性
第Ⅲ相試験 <sup>7~13,17~20)</sup> 一般臨床試験 (施設単独)	オープン	(1)大腸内視鏡検査前処置患者 (2)大腸手術前処置患者	有効性、安全性及び有用性
第Ⅲ相試験 <sup>21)</sup> 前日・当日投与法 比較試験	無作為化 非盲検	大腸内視鏡検査前処置患者	有効性、安全性 (前日投与法と当日投与法の比較)

バリウム注腸X線造影検査前処置

試験区分	試験デザイン	対象	目的
第Ⅰ相試験	ステップ1:無作為化 非盲検 ステップ2:無作為化 二重盲検	健康成人男子	薬物動態(モサプリド) 薬力学及び安全性
臨床薬理試験 <sup>24)</sup>	無作為化 二重盲検 クロスオーバー	健康成人男子	薬物動態(モサプリド) 及び安全性
第Ⅱ相試験 <sup>25)</sup>	無作為化 二重盲検(一部非盲検)	注腸X線造影検査 を受ける者	推奨用量(モサプリド) 及び安全性
第Ⅲ相試験 <sup>22)</sup>	無作為化 非盲検	注腸X線造影検査 を受ける者	有効性検証及び安全性

### (2) 臨床薬理試験

大腸内視鏡検査、大腸手術前処置

健康成人男子15名に対して、本剤の1~5Lまでの投与を逐次実施した結果、各投与量において服薬に随伴した自覚症状が一部の被験者にみられたが、それらは排便とともに消失する一過性のものであった。さらに、他の臨床観察及び検査で臨床的に問題となる異常所見は認められなかった。5L投与群の1例に服薬誤嚥による嘔吐が発生したが、その後の検査で何ら異常が認められなかった<sup>23)</sup>。

注意:本剤の成人に対して承認されている用法・用量は、「通常、成人には、1回溶解液2~4Lを1時間あたり約1Lの速度で経口投与する。ただし、排泄液が透明になった時点で投与を終了し、4Lを超えての投与は行わない。」である。

(「V.3. (1)用法及び用量の解説」の項を参照)

バリウム注腸X線造影検査

健康成人男性(目標症例数48例)を対象に、本剤とモサプリドクエン酸塩水和物を投与し、併用時の安全性とモサプリドクエン酸塩水和物の薬物動態及び薬物動態の線形性を検討する目的で、非盲検非対照、2群2期クロスオーバー試験(PK試験)を実施した。その結果、併用投与での有害事象・副作用の発現率ならびにそれらの程度に、モサプリドクエン酸塩水和物の投与量に関連した一定の傾向は認められなかった。また死亡例及び重篤な有害事象は認められず、臨床検査及び生理学的検査にお

いて臨床的に問題となる項目はみられなかった<sup>24)</sup>。

### (3) 用量反応探索試験

#### 大腸内視鏡検査前処置

大腸内視鏡検査を受ける患者103例を対象に検討した。検査前日までは通常の食事とし、一切の前処置は行わず、検査当日の朝は水分摂取のみを可とし、検査開始4時間位前を目安に本剤を投与した。本剤の投与速度は1時間あたり1.0L以上を目安に指導し、1時間あたり1.5L以上の投与は行わないこととした。投与終了の判断は排泄液がほぼ透明となった時点か、あるいは4.0Lを投与し終わった時点とした。

その結果、本剤による前処置は、検査当日朝から投与速度0.5～1.5L/時間で服用を開始し、2.0～4.0Lの服用によって排便がほぼ透明な水様便になり、前処置が終了することが確認された<sup>4)</sup>。

#### 大腸手術前処置

大腸手術を受ける患者31例を対象に検討した。手術前日の昼までは通常の食事を摂取させ、一切の前処置を行わず、その後は水分摂取のみ可とし、午後4時以降より投与を開始することとした。

その結果、本剤による前処置は、手術前日午後より0.5～1.5L/時間の速度で投与を開始し、2.0～4.0Lの投与によって排便がほぼ透明な水様便になり、前処置が終了することが確認された<sup>14)</sup>。

注意: 本剤の成人に対して承認されている用法・用量は、「通常、成人には、1回溶解液2～4Lを1時間あたり約1Lの速度で経口投与する。ただし、排泄液が透明になった時点で投与を終了し、4Lを超えての投与は行わない。」である。

(「V.3. (1)用法及び用量の解説」の項を参照)

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

①大腸内視鏡検査前処置

目的:ニフレック®配合内用剤を用いた前処置法と従来法の有効性・安全性及び有用性を比較検討する。

試験デザイン	無作為化比較試験(封筒法)			
対 象	大腸内視鏡検査を受ける患者			
症 例 数	本剤による方法:72例 従来法:72例			
主な除外基準	① 15歳未満の患者、②胃腸管閉塞症、腸管穿孔、中毒性巨大結腸症の患者、③妊娠及び妊娠の疑いのある患者、④授乳中の婦人、⑤低残渣食、成分栄養剤もしくは高カロリー輸液療法で栄養管理を行っている患者、⑥その他、本試験に不適当と判断される患者			
投 与 方 法	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ニフレック®配合内用剤法 検査前日までは通常の食事とし、一切の前処置を行わなかった。検査当日の朝は水分摂取のみ可とし、検査開始4時間以上前より投与を開始することとし、投与速度は1時間あたり1L以上を目安に服用を指導した。投与終了は経時的に排便状況を観察して排液がほぼ透明になった時点とし、4Lを超えての投与は行わないこととした。</li> <li>・従来法 検査2日前:通常の食事とし、一切の前処置は行わなかった。 検査前日:朝より次のスケジュールで前処置。</li> </ul>			
	検 査 前 日		検 査 当 日	
	実施時間	内 容	実施時間	内 容
	朝 食 AM 10 時 昼 食 PM 3 時 夕 食 PM 8 時 PM 9 時 就 寝 前	低残渣食(朝食用) 低残渣食(間食用)+水 低残渣食(昼食用) 低残渣食(間食用)+水 低残渣食(夕食用) クエン酸マグネシウム液 (13.6%)125mL+水 ピコスルファートナトリウム液 (0.75%)10mL+水 飲水 以降絶食	起 床 時	飲水 ビサコジル坐剤 1 個
評 価 項 目	腸管内洗浄効果(部位別腸管洗浄効果、気泡の存在)、全般的有効度、概括安全度、有用度			
結 果	<p>本剤による大腸内視鏡検査前処置は、従来法に比べて、有効性、有用性の高い方法であることが確認された。</p> <p>腸管各部位の洗浄効果は深部大腸に至るまで良好で、気泡の存在が観察に支障をきたさないと判定された症例は97.2%(69/71例)、従来法は92.8%(64/69例)であった。大腸部位別洗浄効果及び気泡の存在から評価された全般的改善度は従来法より有意(P&lt;0.01)に高い事が認められた。</p> <p>本剤の副作用は72例中「嘔吐」の1例(1.4%)で、従来法でも「嘔気」が1例発現した<sup>5)</sup>。</p>			

## ②大腸手術前処置

目的:ニフレック®配合内用剤を用いた前処置法と従来法の有効性・安全性及び有用性を比較検討する。

試験デザイン	無作為化比較試験(封筒法)					
対 象	大腸手術を受ける患者					
症 例 数	本剤による方法:46例 従来法:45例					
主な除外基準	① 15歳未満の患者、②胃腸管閉塞症、腸管穿孔、中毒性巨大結腸症の患者、③妊娠及び妊娠の疑いのある患者、④授乳中の婦人、⑤低残渣食、成分栄養剤、高カロリー輸液療法で栄養管理を行っている患者、⑥その他、本試験に不相当と判断される患者					
投 与 方 法	<p>・ニフレック®配合内用剤法 手術前日の昼までは通常の食事を摂取させ、その後は水分摂取のみ可とし、昼食後約3時間以上経過した後、投与を開始することとし、投与速度は1時間あたり1L以上を目安に服用を指導した。投与終了は経時的に排便状況を観察して排液がほぼ透明になった時点とし、4Lを超えての投与は行わないこととした。</p> <p>・従来法 手術3日前:通常の食事とし、一切の前処置は行わなかった。 手術2日前:朝より次のスケジュールで前処置。</p>					
	手術 2 日 前		手術 前 日		手術 当 日	
	実施時間	内 容	実施時間	内 容	実施時間	内容
	朝 食 AM 10 時 昼 食 PM 3 時 夕 食	低残渣食(朝)+水 低残渣食(間)+水 低残渣食(昼)+水 低残渣食(間)+水 低残渣食(夕)+水	朝 食 AM 10 時 昼 食 PM 3 時 PM 5 時 PM 7 時 就 寝 前	低残渣食(朝)+水 低残渣食(間)+水 低残渣食(昼)+水 低残渣食(間)+水 クエン酸マグネシウム液 (13.6%)125mL+水 ヒ°コスルファートナトリウム液 (0.75%)10mL+水 飲水	起 床 時 手 術 前	飲 水 浣 腸 ・ 洗 腸
評 価 項 目	有効度、概括安全度、有用度					
結 果	本剤による大腸手術前処置は、従来法に比べて、有効性、有用性の高い方法であることが確認された。 本剤の副作用は46例中「嘔気」「寒気」の2例(4.3%)であった。従来法では45例中「嘔気」が1例発現した <sup>15)</sup> 。					



### ③バリウム注腸X線造影検査

目的:モサプリドクエン酸塩水和物の併用による注腸X線造影検査前処置法の有効性が、各治験実施医療機関で日常実施しているブラウン変法に劣らないことを、X線造影造影能を指標として検証的に検討するとともに、安全性に関して検討する。

試験デザイン	多施設共同、無作為化、非盲検、並行群間比較試験、ブラウン変法 MA群(本剤/モサプリドクエン酸塩水和物20mg+20mg) MB群(各治験実施医療機関で日常実施しているブラウン変法)
対象	注腸X線造影検査を受ける者
症例数	投与開始/完了時/PPSの被験者数 MB群:48/47/46 MA群:48/47/46
投与方法	本剤:2~4Lを1時間あたり約1L[10分毎にコップ1杯(約180mL)]をめどに服用(排泄液が透明になった時点で服用を終了し、4Lを超えての服用は行わない) モサプリドクエン酸塩水和物:検査開始予定時刻の6時間以上前に4錠(5mg錠あるいはプラセボ錠)をコップ1杯(約180mL)の本剤で服用。 本剤の服用終了後に、再度モサプリドクエン酸塩水和物4錠(5mg錠あるいはプラセボ錠)を少量の水で服用。
主要評価項目	右大腸バリウムの付着性スコア、右大腸便残渣の量スコア
結果	主要評価項目の右大腸バリウムの付着性スコア及び便残渣の量スコアにおいて、本剤/モサプリドクエン酸塩水和物20mg+20mg同時併用群のブラウン変法群との差の95%信頼区間の下限值は、許容限界値をいずれも上回っており、ブラウン変法に対する非劣性が検証された。「V.3.(2)3)バリウム注腸X線造影検査」の項を参照。 副作用の発現率はMB群43.8%(21/48例)に対し、MA群16.7%(8/48例)であり、MA群はMB群に比べて低かった。MA群において発現率が5%以上であった副作用は、腹部膨満感6.3%(3/48例)であった <sup>22)</sup> 。

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査(一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

試験名	使用成績調査
目的	本剤使用実態下での安全性及び有効性を検討
実施期間	1992年(平成4年)3月27日～1998年(平成10年)3月26日
症例数	10,871例
安全性	副作用発現症例率 : 2.37%(256/10,794例) 主な副作用 : 嘔吐 80例(0.74%)、腹部膨満(感) 56例(0.52%)、 悪心 53例(0.49%)、冷感 40例(0.37%)、嘔気 36例(0.33%)、 腹痛 22例(0.20%)
有効性	有効率 : 92.76%(10,033/10,816例)

試験名	特別調査
目的	本剤による腸管洗浄後の直腸内ガス(水素ガス)の分析
実施期間	1994年(平成6年)12月6日～1995年(平成7年)9月30日
症例数	115例
安全性	副作用発現症例率 : 0%(0/115例)
有効性	有効率 : 89.8%(97/108例)
結果	可燃域濃度の水素ガス(水素ガス濃度4%～74.2%)が検出された症例は2例で、水素ガス濃度はそれぞれ5.500%と5.860%であった。

試験名	特別調査
目的	本剤による腸管洗浄後の大腸内ガス(水素、メタン、窒素及び酸素)の分析
実施期間	1996年(平成8年)10月22日～1997年(平成9年)9月30日
症例数	34例
安全性	副作用発現症例率 : 2.94%(1/34例) 脱水1例
有効性	有効率 : 90.9%(30/33例)
結果	・ 検出された可燃性ガスは水素ガスのみでメタンガスは検出されなかった。 ・ 水素ガス濃度は最高0.161%で、可燃域濃度の水素ガスは検出されなかった。

試験名	使用成績調査
目的	本剤使用実態下での安全性及び有効性を検討
実施期間	2009年(平成21年)4月22日～2013年(平成25年)4月21日
症例数	1,306例
安全性	副作用発現症例率 : 0.46%(6/1,306例) 主な副作用 : 異常感 2例(0.15%)、低血圧 1例(0.08%)、腹痛 1例(0.08%)、 悪心 1例(0.08%)、嘔吐 1例(0.08%)、無力症 1例(0.08%)、 血中尿酸増加 1例(0.08%)、白血球数増加 1例(0.08%)
有効性	有効率 : 95.84%(1,243/1,297例)

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

該当しない

(7) その他

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当しない

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

作用部位: 全大腸腔内

作用機序: 本剤は1袋を水に溶解して約2Lとし、溶解液として投与する。大量の本剤水溶液が機械的に腸管内を洗浄する。本剤(水溶液)中の電解質が腸管で吸収・分泌を受けながら、最終的にはほぼ同一の成分で排泄され、その際に腸管内容物を洗浄する効果を呈する。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

イヌ及びラットを用いて本剤の腸管洗浄効果並びに電解質バランスに及ぼす影響を0.9%生理食塩液(以下、Saline)及びbalanced electrolyte solution(以下、BES)と比較検討した<sup>26~29)</sup>。

各種洗浄液の組成を下表に示した。

表VI-1. 各種洗浄液の組成

組 成	ニフレック®配合内用剤	Saline	BES
Na <sup>+</sup> (mM)	125	154	140
K <sup>+</sup> (mM)	10	—	10
Cl <sup>-</sup> (mM)	35	154	120
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> (mM)	20	—	30
SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup> (mM)	40	—	—
PEG4000 (g/L)	59	—	—
NaCl (mM)	25	154	110
KCl (mM)	10	—	10
NaHCO <sub>3</sub> (mM)	20	—	30
Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> (mM)	40	—	—
PEG4000* (g/L)	59	—	—
浸透圧比	1.02	1.00	0.97

\* PEG4000はマクロゴール4000

#### 1) 腸管内洗浄効果

##### ① イヌにおける洗浄効果

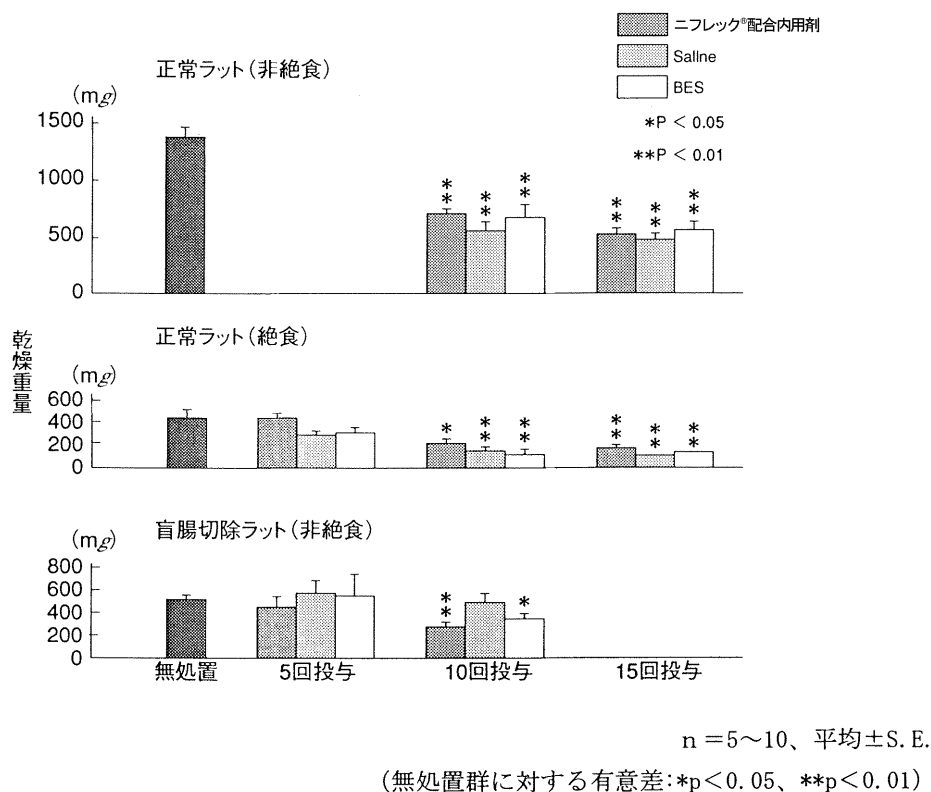
イヌに経鼻胃管を用いて各洗浄液20mL/kgを10分間隔で投与した。

初回水様便(直腸流出液)を排泄するまで反復経口投与し、水様便を排泄するまでに要した投与回数及び総投与量を測定した。その結果、本剤はsaline及びBESと同等の洗浄効果を示した<sup>26)</sup>。

## ② ラットにおける洗浄効果

正常ラット(非絶食及び絶食)あるいは盲腸切除ラット(非絶食)に各洗浄液20mL/kgを10分間隔で5～15回経口投与し、その後解剖して幽門口から直腸末端までの腸管内容物を採取し、その乾燥重量を測定した。その結果、本剤は10回以上の経口投与において非絶食及び絶食のいずれの条件下においても腸管内容物を有意に減少させ、saline及びBESと同等の洗浄効果を示した。一方、盲腸切除ラットにおいては本剤とBESで明らかな洗浄効果が認められたのに対し、salineではほとんど洗浄効果が認められなかった<sup>26)</sup>。

また、モサプリドクエン酸塩水和物との併用投与により、モルモットでは結腸内水分重量が減少し、さらに結腸内洗浄効果が増強された<sup>27)</sup>。



図VI-1. ラットにおける本剤の洗浄効果

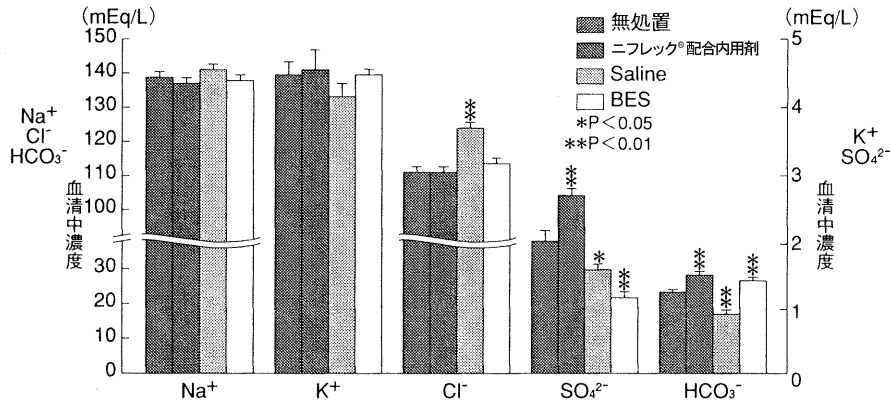
## 2) 電解質バランスに及ぼす影響

### ① イヌにおける血清電解質、血液pH及び血液ガス

イヌに経鼻胃管を用いて各洗浄液20mL/kgを10分間隔で初回水様便を排泄するまで反復経口投与した後、血清電解質、血液pH及び血液ガスを測定した。その結果、本剤はNa<sup>+</sup>及びCl<sup>-</sup>に対してほとんど影響を与えなかったが、saline及びBESではNa<sup>+</sup>、Cl<sup>-</sup>濃度の上昇ないしは上昇傾向が観察された。なお、K<sup>+</sup>濃度及びヘマトクリット値はいずれの洗浄液においても軽度に低下した。また、本剤ではPco<sub>2</sub>及びHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>濃度が上昇したが、血液pH及びPo<sub>2</sub>にはほとんど影響を与えなかった。一方、salineではHCO<sub>3</sub><sup>-</sup>濃度の低下及び血液pHの低下傾向が観察された<sup>28)</sup>。

② ラットにおける血清電解質

ラットに各洗浄液20mL/kgを10分間隔で15回経口投与した後、血清電解質、pH及びヘマトクリット値を測定した。その結果、本剤は、 $\text{SO}_4^{2-}$ 及び $\text{HCO}_3^-$ 濃度を上昇させたが $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 及び $\text{Cl}^-$ 濃度、pH、ヘマトクリット値にはほとんど影響を与えなかった。BESでは $\text{SO}_4^{2-}$ 濃度の低下と $\text{HCO}_3^-$ 濃度の上昇及びヘマトクリット値の低下が観察された。一方、salineでは $\text{Cl}^-$ 濃度の上昇 $\text{SO}_4^{2-}$ と $\text{HCO}_3^-$ 濃度の低下及びpHとヘマトクリット値の低下が認められた<sup>26)</sup>。

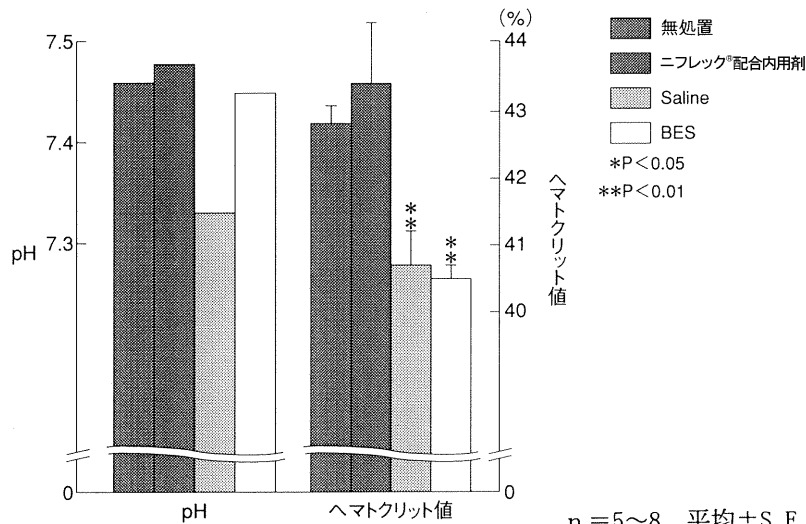


n = 5~8、平均±S. E.

(無処置群に対する有意差:\*p < 0.05、\*\*p < 0.01)

図VI-2. ラットにおける本剤の血清電解質に及ぼす影響

(文献の一部改変)



n = 5~8、平均±S. E.

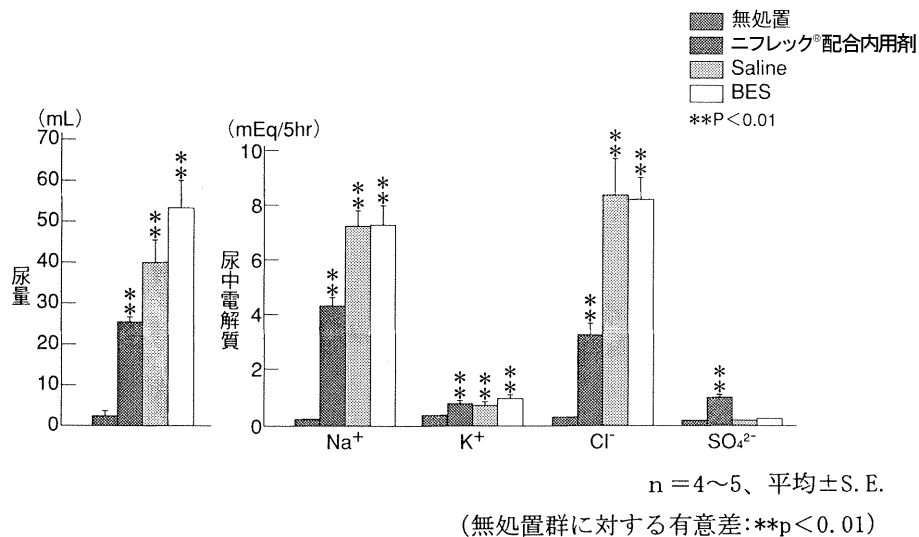
(無処置群に対する有意差:\*p < 0.05、\*\*p < 0.01)

図VI-3. ラットにおける本剤の血液pH及びヘマトクリット値に及ぼす影響

(文献の一部改変)

### 3) ラットにおける尿量及び尿中電解質

24時間絶食したラットに各洗浄液20mL/kgを10分間隔で15回投与し、投与開始より5時間採尿して尿量及び尿中電解質濃度を測定した。その結果、いずれの洗浄液においても、無処置群に比べ尿量及び尿中電解質排泄量の有意な増加が観察されたが、その程度はsaline及びBESに比べ本剤の方が小さかった。なお、 $\text{SO}_4^{2-}$ 濃度は本剤においてのみ有意に増加し、 $\text{K}^+$ はいずれの洗浄液においても同程度増加した<sup>29)</sup>。



図VI-4. ラットにおける本剤の尿量及び尿中電解質に及ぼす影響

### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

#### <参考>

平均投与量と前処置にかかった時間は次のとおりであった。

#### 1) 大腸内視鏡検査前処置<sup>6)</sup>

平均投与量:  $2.52 \pm 0.75\text{L}$  前処置終了時間:  $2.34 \pm 1.03$ 時間 [ $n=411$ ]

#### 2) 大腸手術前処置<sup>16)</sup>

平均投与量:  $2.94 \pm 0.84\text{L}$  前処置終了時間:  $3.26 \pm 1.49$ 時間 [ $n=65$ ]

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

該当資料なし

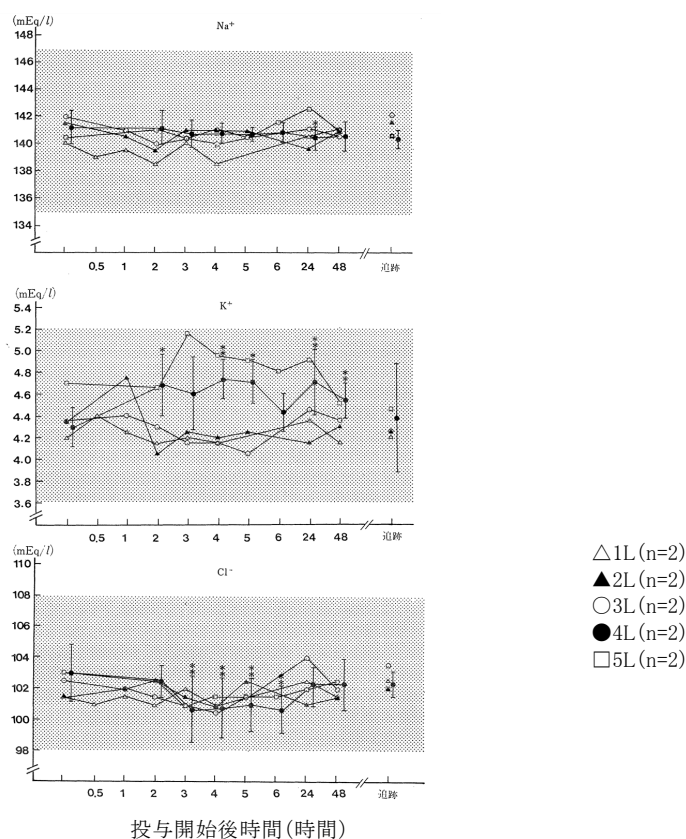
#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### <参考>

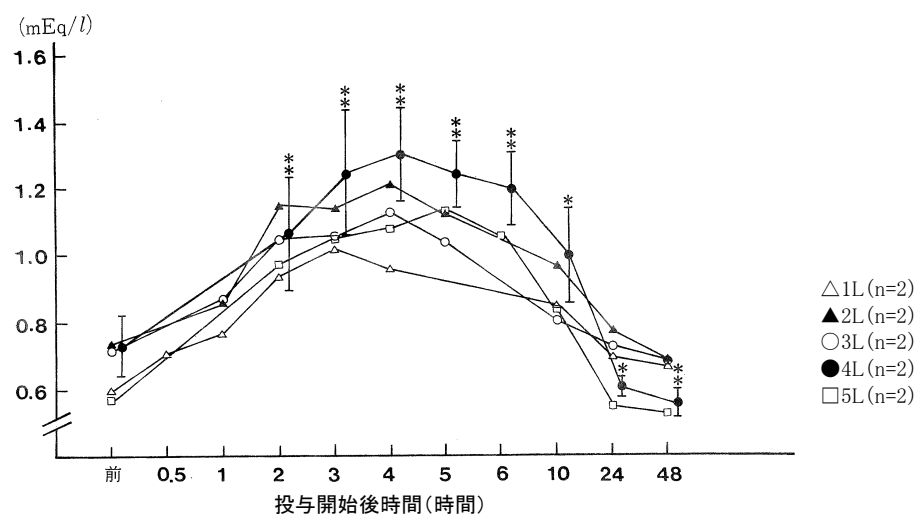
本剤の作用機序は「大量の水分による腸管洗浄」であり、消化管より吸収されて効果を発現するものではない。しかし、患者は短時間に多量の本剤水溶液を負荷されるので、主成分である電解質及び添加物であるマクロゴール4000について体内動態を検討した。

健常成人男子15例に対して、本剤1～5Lまでの投与を逐次実施した場合、血清電解質濃度及び血中 $\text{SO}_4^{2-}$ 濃度は、図のように推移した。なお、血清マクロゴール4000濃度は定量限界( $10 \mu\text{g/mL}$ )以下であった。また、マクロゴール4000の投与量に対する尿中排泄率は0.02～0.13%であり、排泄は投与後24時間でほとんど終了していた<sup>23)</sup>。



n=2~6、平均±SD  
(投与前値に対する有意差:\*p<0.05、\*\*p<0.01)

図VII-1. 血清電解質( $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ )濃度の推移



n=2~6、平均±SD  
(投与前値に対する有意差:\*p<0.05、\*\*p<0.01)

図VII-2. 血中SO<sub>4</sub><sup>2-</sup>濃度の推移

注意: 本剤の成人に対して承認されている用法・用量は、「通常、成人には、1回溶解液2~4Lを1時間あたり約1Lの速度で経口投与する。ただし、排泄液が透明になった時点で投与を終了し、4Lを超えての投与は行わない。」である。

(「V.3. (1)用法及び用量の解説」の項を参照)

#### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

該当資料なし

### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

該当資料なし

### (5) 分布容積

該当資料なし

### (6) その他

該当資料なし



### 3. 母集団(ポピュレーション)解析

#### (1) 解析方法

該当資料なし

#### (2) パラメータ変動要因

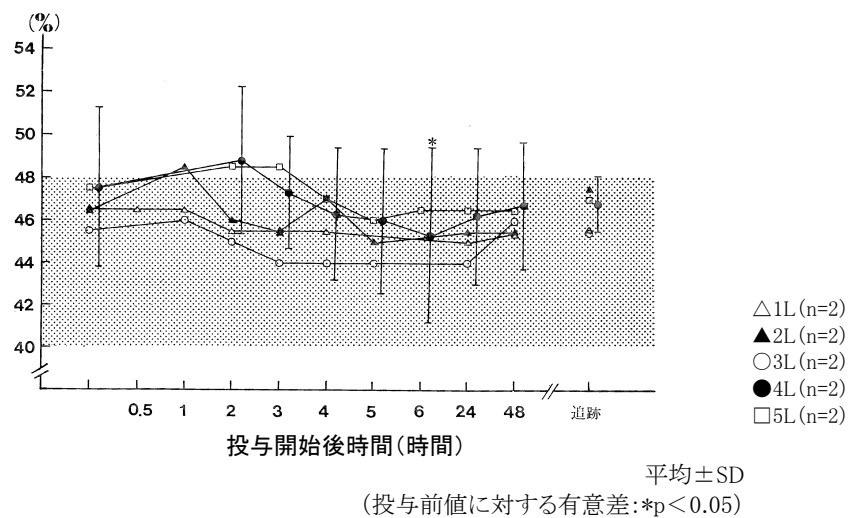
該当資料なし

### 4. 吸収

該当資料なし

<参考>

健康成人男子15例に対して本剤1～5Lまでの投与を逐次実施した場合の、ヘマトクリット値、血清電解質( $\text{Na}^+$ 、 $\text{K}^+$ 、 $\text{Cl}^-$ 、 $\text{SO}_4^{2-}$ )、血液ガス(pH、 $\text{Po}_2$ 、 $\text{Pco}_2$ 、 $\text{HCO}_3^-$ )分析及び尿中電解質の変動について検討した。その結果、大量の水分及び電解質が投与されたにもかかわらず、水分及び電解質バランスは乱れなかった。また、マクロゴール4000の体内への吸収はわずかで、尿中への排泄も速やかであった<sup>23)</sup>。



図VII-3. ヘマトクリット値の推移

注意: 本剤の成人に対して承認されている用法・用量は、「通常、成人には、1回溶解液2～4Lを1時間あたり約1Lの速度で経口投与する。ただし、排泄液が透明になった時点で投与を終了し、4Lを超えての投与は行わない。」である。

(「V.3. (1)用法及び用量の解説」の項を参照)

### 5. 分布

#### (1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

## (2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

### <参考>

マクロゴール4000の胎仔への移行性(ラット)

マクロゴール4000の吸収はわずかであるが、大量投与時の体内分布についての報告がほとんどないため、<sup>14</sup>C-マクロゴール4000を用いて検討した。

妊娠19日目のラットに本剤(<sup>14</sup>C-マクロゴール4000使用)を20mL/kg単回経口投与したとき、胎仔における放射能濃度は、投与1時間後には母獣の61%であった。組織では、脳は母獣よりも大きかったが、その他は小さかった。投与24時間後では、胎仔組織から放射能はほとんど消失していた<sup>30)</sup>。

## (3) 乳汁への移行性

該当資料なし

### <参考>

マクロゴール4000の乳汁への移行性(ラット)

マクロゴール4000の吸収はわずかであるが、大量投与時の体内分布についての報告がほとんどないため、<sup>14</sup>C-マクロゴール4000を用いて検討した。

12匹の乳仔を持つ出産8日目のラットに、本剤(<sup>14</sup>C-マクロゴール4000使用)を20mL/kg単回経口投与した。乳汁中の放射能濃度は投与後30分に最高値を示し、血漿の約1/2であり、4時間以後ではほぼ同じレベルで推移し、24時間後にはほぼ消失した<sup>30)</sup>。

## (4) 髄液への移行性

該当資料なし

## (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

### <参考>

マクロゴール4000の体内分布(ラット)

マクロゴール4000の吸収はわずかであるが、大量投与時の体内分布についての報告がほとんどないため、<sup>14</sup>C-マクロゴール4000を用いて検討した。

ラットに本剤(<sup>14</sup>C-マクロゴール4000使用)を20mL/kg単回経口投与した。投与後1時間に血漿中放射能濃度は最高値を示した。この時の放射能濃度の高い組織は消化管であり、前立腺、腎、膀胱及び肝で比較的高く、その他の組織は血漿よりも低かった。この分布パターンはその後も類似して推移し、72時間後には体内からほぼ消失した<sup>30)</sup>。

## (6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

## 6. 代謝

### <参考>

マクロゴール4000の代謝(ラット、イヌ)

マクロゴール4000の代謝について、尿中のマクロゴール4000の分子量分布、及びグリコール酸(マクロゴール4000の分解物)を測定することにより検討した。

イヌに本剤を投与し、尿中に排泄されたマクロゴール4000の分子量分布を調べた結果、標準品に比べやや低分子側にシフトした。また、ラットにおける本剤投与後のグリコール酸の尿中排泄量は投与前あるいは無処置群と比べて差はなかった。これらのことよりマクロゴール4000はラット及びイヌでは代謝を受けないものと考えられた<sup>31)</sup>。

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素(CYP等)の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

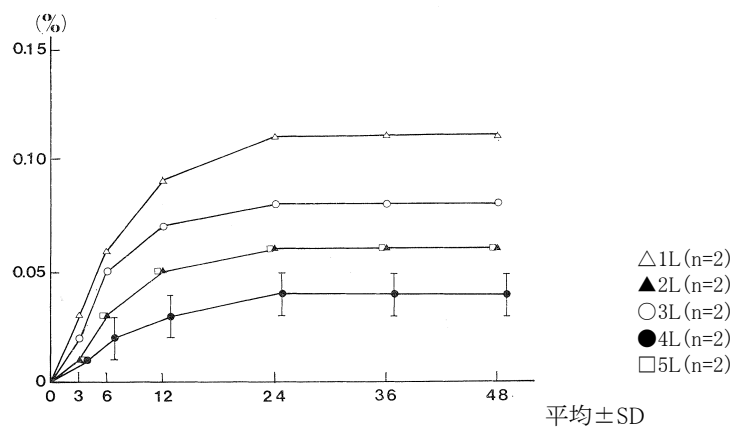
## 7. 排泄

### <参考>

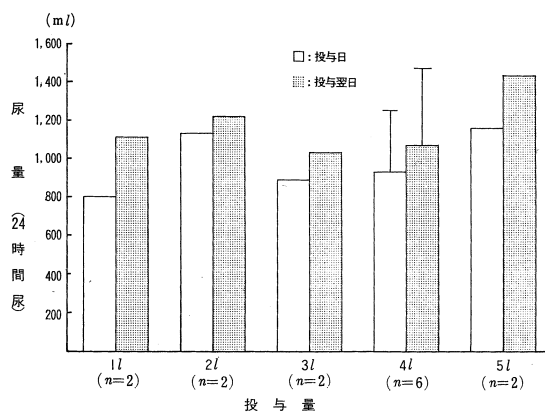
尿中排泄について

健康成人男子15例に対して、本剤1～5Lまでの投与を逐次実施した場合の、尿中電解質濃度及びマクロゴール4000の尿中排泄率を測定した。その結果、尿中電解質の変動は小さく、いずれも正常の範囲内であった。また、マクロゴール4000の投与量に対する尿中排泄率は0.02～0.13%であったが、その排泄は投与24時間後でほとんど終了した。

また、尿量に関しては多量の水が投与されたものにかかわらず、投与日と投与翌日に大きな変動はなかった<sup>23)</sup>。



図Ⅶ-4. マクロゴール4000の尿中累積排泄率



図Ⅶ-5. 尿量の変化

注意: 本剤の成人に対して承認されている用法・用量は、「通常、成人には、1回溶解液2~4Lを1時間あたり約1Lの速度で経口投与する。ただし、排泄液が透明になった時点で投与を終了し、4Lを超えての投与は行わない。」である。

(「V.3. (1)用法及び用量の解説」の項を参照)

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

## 11. その他

該当しない

## VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

1.1 本剤の投与により、腸管内圧上昇による腸管穿孔を起こすことがあるので、排便、腹痛等の状況を確認しながら、慎重に投与するとともに、腹痛等の消化器症状があらわれた場合は投与を中断し、腹部の診察や画像検査（単純X線、超音波、CT等）を行い、投与継続の可否について慎重に検討すること。特に、腸閉塞を疑う患者には問診、触診、直腸診、画像検査等により腸閉塞でないことを確認した後に投与するとともに、腸管狭窄、高度な便秘、腸管憩室のある患者では注意すること。[2.1、7.1、7.2、8.1、8.1.2、8.1.3、9.1.1、9.1.2、11.1.2 参照]

1.2 本剤の投与により、ショック、アナフィラキシー等があらわれるおそれがあるので、自宅での服用に際し、特に副作用発現時の対応について、患者に説明すること。[8.4.4、11.1.1 参照]

（解説）

- 1) 本剤投与により腸管穿孔が起きた場合、急速に重篤な転帰（死亡）に至ることから、投与中には、排便状況及び腹痛等の消化器症状を確認しながら投与し、消化器症状があらわれた場合には、速やかに適切な検査等を行うこと。また腸閉塞の患者では、本剤投与により腸管内圧の上昇による腸管穿孔を起こすことがあるので、投与前に腸閉塞でないことを十分確認し、投与すること。
- 2) 自宅での服用に際し、特に急激に発現するおそれのあるショック、アナフィラキシーに対する注意をより喚起するため。

「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由 8.4」の項を参照すること。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 胃腸管閉塞症及び腸閉塞の疑いのある患者[腸管穿孔を起こすおそれがある。][1.1、8.1、11.1.2 参照]
- 2.2 腸管穿孔のある患者[腹膜炎その他重篤な合併症を起こすおそれがある。]
- 2.3 中毒性巨大結腸症のある患者[穿孔を引き起こし腹膜炎、腸管出血を起こすおそれがある。][8.1、11.1.2 参照]

（解説）

- 1) 胃腸管閉塞症及び腸閉塞の疑いのある患者は、通過障害のため、投与された本剤が排泄されず、胃または腸管内に貯留し、腸管穿孔などを起こす危険性がある。
- 2) 腸管穿孔の患者では、本剤が穿孔部から腹腔内へ漏出していき、腹膜炎その他重篤な合併症を引き起こす危険性がある。
- 3) 中毒性巨大結腸症は、粘膜の神経叢不全により蠕動運動が低下して機能不全となり、S状結腸部の拡張・肥大を呈する疾患である。したがって腸管内容物の停滞等により、腸管穿孔を起こしやすくなっているため、注腸造影、大腸内視鏡検査も禁忌となっている。このような患者に本剤を大量に投与すると穿孔を引き起こし、腹膜炎、腸管出血を増悪させる危険性が高い。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

#### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V.4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

#### 5. 重要な基本的注意とその理由

##### 8. 重要な基本的注意

8.1 まれに腸管穿孔、腸閉塞、虚血性大腸炎及びマロリー・ワイス症候群を起こすことがある。腸管穿孔及び虚血性大腸炎は腸管内圧上昇により発症し、マロリー・ワイス症候群は胃内圧上昇あるいは嘔吐、嘔気により発症するので、投与に際しては次の点に留意すること。特に高齢者の場合は十分観察しながら投与すること。[1.1、2.1、2.3、9.1.1-9.1.3、9.8.2、11.1.2、11.1.4、11.1.5 参照]

8.1.1 患者の日常の排便の状況を確認し、本剤投与前日あるいは投与前にも通常程度の排便があったことを確認した後投与すること。

8.1.2 短時間での投与は避ける(1L/時間をめどに投与すること)とともに、腸管の狭窄あるいは便秘等で腸管内に内容物が貯溜している場合には注意して投与すること。[1.1、7.2、11.1.2 参照]

8.1.3 本剤の投与により排便があった後も腹痛、嘔吐が継続する場合には、腹部の診察や画像検査(単純X線、超音波、CT等)を行い、腸管穿孔等がないか確認すること。[1.1、11.1.2 参照]

(解説)

本剤投与において大量の液体を服用することに起因すると考えられる重篤な消化管障害として、腸管穿孔、腸閉塞、虚血性大腸炎及びマロリー・ワイス症候群が報告されている。

これらの重篤な副作用の発現を回避するために、次の点に注意し、特に高齢者の場合はより重篤な転帰をたどることがあるので、投与中は十分観察すること。

1)大量の宿便や硬便があると、本剤投与により消化管内容物が大腸内で詰まることによる腸閉塞、更には腸管内圧上昇により腸管穿孔あるいは虚血性大腸炎を起こす可能性があるため、患者の日常の排便の状況を確認し、本剤投与前日あるいは投与前にも通常程度の排便があったことを確認した後投与すること。なお、本剤投与前に時間をかけて緩下剤などにより便通を整えたり、低残渣食により消化管内容物を減らしておく等の前処置も考慮すること。

2)短時間での投与は、胃内圧上昇あるいは嘔吐、嘔気を起こすおそれがあり、マロリー・ワイス症候群の原因になると考えられる。また、消化管内容物が急速に移動することで大腸内の詰まりが生じ、腸閉塞になるおそれがある。1L/時間をめどに服用するよう患者に指導すること。さらに、腸管の狭窄あるいは便秘等で腸管内に内容物が貯溜している場合は、本剤の急速な投与により腸閉塞や消化管内圧の上昇を起こすおそれがあるので、これらの患者に投与する際は十分に注意すること。

3)本剤投与により排便があった場合でも、腸閉塞、腸管穿孔を発現したとの報告がある。腹痛、嘔吐等が継続している場合は、腹部の診察や画像検査(単純X線、超音波、CT等)を行い、腸管穿孔等がないかの確認をすること。

8.2 排便に伴う腸管内圧の変動により、めまい、ふらつき、一過性の血圧低下等が発現することがあるので、十分に観察しながら投与すること。

(解説)

類薬(マグコロールP)において、「重要な基本的注意」に「排便に伴う腸管内圧の変動により、めまい、ふらつき、一過性の血圧低下等が発現することがあるので、十分に観察しながら投与すること。」と記載されており、本剤における「意識障害」の副作用も類薬(マグコロールP)と同様の機序にて発現する可能性があると考えられる。

**8.3** 本品の溶解液に他成分や香料を添加した場合、浸透圧や電解質濃度が変化したり、腸内細菌により可燃性ガスが発生する可能性があるため添加しないこと。[14.1.2参照]

(解説)

他成分や香料を添加した場合、浸透圧や電解質濃度が変化することにより、体内の水・電解質バランスがくずれやすくなる可能性がある。また、糖類を添加した場合、腸内細菌によって可燃性ガス(水素ガス、メタンガス)が発生し、ポリペクトミーまたは電気メスを使用した際に爆発する可能性がある。したがって、本剤の溶解液には糖類等他の成分を添加しないこと。なお、本剤には矯味剤(サッカリンナトリウム)及び香料を添加しているが、腸内細菌による水素ガス産生を増加させないことが確認されている。

**8.4** 自宅で服用させる場合は、次の点に留意すること。

**8.4.1** 患者の日常の排便の状況を確認させるとともに、前日あるいは服用前に通常程度の排便があったことを確認させ、排便がない場合は相談するよう指導すること。

**8.4.2** 副作用があらわれた場合、対応が困難な場合があるので、一人での服用は避けるよう指導すること。

**8.4.3** 飲み始めのコップ2～3杯目までは、特にゆっくり服用させ、アナフィラキシーの徴候に注意するよう指導すること。

**8.4.4** 消化器症状(腹痛、嘔気、嘔吐等)やショック、アナフィラキシー等の本剤の副作用についての説明をし、このような症状があらわれた場合は、服用を中止し、直ちに受診する旨を伝えること。また、服用後についても、同様の症状があらわれるおそれがあるので、あらわれた場合には、直ちに受診する旨を伝えること。

[1.2、11.1.1-11.1.5 参照]

(解説)

本剤は自宅で患者に服用させることがある。本剤服用により重篤な副作用を起こすおそれがあるので、患者には事前に服用方法、副作用への対処等に関して、以下の点を十分説明・指導すること。

- 1)患者に本剤服用前に排便状況を確認し、通常程度の排便がない場合は腸閉塞や腸管穿孔を発現する可能性があるため、医師等に連絡し、本剤を服用してよいかどうかの判断を仰ぐよう指導すること。
- 2)本剤服用によりショック、アナフィラキシー、低ナトリウム血症による意識消失や痙攣等を起こした場合、一人では対応困難な場合があるので、一人での服用は避けるよう指導すること。
- 3)本剤の服用開始20分後の200mL服用した時点でアナフィラキシーが発現したとの報告があるので、飲み始めのコップ2～3杯目までは、特にゆっくり(15分で1杯をめどに)服用するよう指導すること。
- 4)腸閉塞、腸管穿孔等の初期症状である消化器症状(腹痛、嘔気、嘔吐等)やショック、アナフィラキシー(顔面蒼白、嘔吐、嘔気持続、気分不良、眩暈、冷感、じん麻疹、呼吸困難、顔面浮腫等)の本剤の副作用について患者に説明し、このような症状があらわれた場合は服用を中止し、直ちに受診すること、また、服用後についても、同様の症状があらわれるおそれがあるので、あらわれた場合には直ちに受診することを説明すること。

**8.5** 薬剤の吸収に及ぼす影響: 本剤による腸管洗浄が経口投与された薬剤の吸収を妨げる可能性があるため、投与時間等に注意すること。また、薬剤の吸収阻害が临床上重大な問題となる薬剤を投与中の患者については、院内で十分観察しながら投与すること。

(解説)

本剤による腸管洗浄は大量の溶解液投与により腸管内容物を洗い流すことによるため、同時に経口投与された他の薬剤の吸収を阻害する可能性がある。したがって、他の薬剤の投与が必要な場合は、その薬物動態を考慮して本剤を投与するまでの時間を十分空けるなどの対応が必要となる。また、薬剤の吸収阻害が临床上重大な問題となる薬剤を投与中の患者については、院内で十分観察しながら投与すること。

<参考>

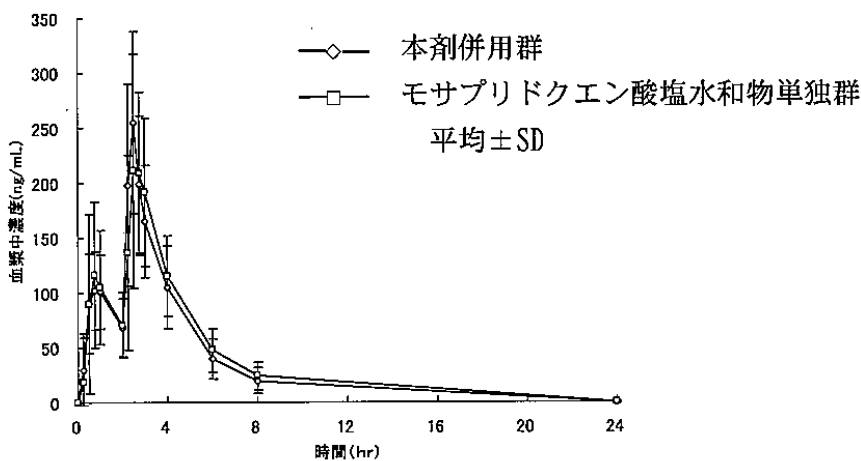
血漿中モサプリド濃度に及ぼす影響

バリウム注腸X線造影検査の前処置の場合、モサプリドクエン酸塩水和物20mgを本剤の経口投与前後に併用投与する用法・用量であるため、本剤が血漿中モサプリド濃度に及ぼす影響についてクロスオーバー試験(健康成人男性24例)を行い検討した。

モサプリドクエン酸塩水和物単独群は、モサプリドクエン酸塩水和物20mgを経口投与し、その2時間後に再度モサプリドクエン酸塩水和物20mgを経口投与した。

本剤併用群は、モサプリドクエン酸塩水和物20mgを本剤約167mLで経口投与し、本剤約167mLを10分毎に計11回経口投与し(合計2L)、最初のモサプリドクエン酸塩水和物20mgの経口投与の2時間後に再度モサプリドクエン酸塩水和物20mgを少量の水で経口投与した。

その結果、血漿中モサプリド濃度は、本剤の同時併用投与により大きな影響を受けないことが示された<sup>24)</sup>。



図Ⅷ－1. 本剤併用投与時の血漿中モサプリド濃度推移(n=24)

表Ⅷ－1. 本剤併用投与時のモサプリドの薬物動態パラメータ

群	1回目投与				2回目投与			
	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-2</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>max</sub> (hr)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	AUC <sub>0-24</sub> (ng·hr/mL)	T <sub>max</sub> (hr)
モサプリド 単独群	24	154.15 ±60.98	154.607 ±56.932	0.952 ±0.570	24	265.29 ±82.74	912.976 ±305.371	2.689 ±0.370
本剤 同時併用群	24	116.11 ±35.08	150.337 ±45.204	1.025 ±0.530	23	272.58 ±80.89	848.815 ±301.387	2.475 ±0.176

平均値±SD

注意: 本剤の成人に対して承認されている用法・用量は、「通常、成人には、溶解液の投与開始時にモサプリドクエン酸塩として20mgを溶解液(約180mL)で経口投与する。また、溶解液投与終了後、モサプリドクエン酸塩として20mgを少量の水で経口投与する。

(「V.3. (1)用法及び用量の解説」の項を参照)



8.6 本剤をバリウム注腸X線造影検査の前処置に用いる際には、モサプリドクエン酸塩水和物の電子添文に記載されている重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認すること。

(解説)

本剤を用いてバリウム注腸X線造影検査の前処置を行う時は、モサプリドクエン酸塩水和物を併用する用法及び用量になっている。そのため、モサプリドクエン酸塩水和物の電子添文に記載されている重大な副作用等の使用上の注意を必ず確認後、本剤を投与すること。

「V.3.(1)用法及び用量の解説」の項を参照すること。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 腸管狭窄又は高度な便秘の患者

腸閉塞及び腸管穿孔を起こすおそれがある。[1.1、8.1、11.1.2 参照]

##### 9.1.2 腸管憩室のある患者

腸管穿孔を起こしたとの報告がある。[1.1、8.1、11.1.2 参照]

##### 9.1.3 腹部手術歴のある患者

腸閉塞を起こしたとの報告がある。[8.1、11.1.2 参照]

##### 9.1.4 狭心症、陳旧性心筋梗塞の患者

本剤投与により体が冷えるため、まれに胸痛を起こすおそれがある。

##### 9.1.5 誤嚥を起こすおそれのある患者(高齢者、嚥下が困難な患者等)

嚥下性肺炎、呼吸困難等を起こすことがある[9.8.1 参照]

##### 9.1.6 糖尿病用薬を投与中の患者

糖尿病用薬により血糖をコントロールしている患者については、検査前日の本剤投与は避け、検査当日に十分観察しながら本剤を投与すること。また、糖尿病用薬の投与は検査当日の食事摂取後より行うこと。食事制限により低血糖を起こすおそれがある。

(解説)

- 1) 大腸癌による腸管狭窄又は高度な便秘の患者で腸閉塞及び腸管穿孔が発現したとの報告がある。
- 2) 腸管憩室のある患者で腸管穿孔が発現したとの報告がある。
- 3) 腹部手術歴のある患者で腸閉塞を起こしたとの報告がある。
- 4) 胸痛は初回申請時の臨床試験における総症例1,072例中1例(0.09%)にみられた。この患者は、狭心症及び陳旧性心筋梗塞の合併症があり、本剤1.4L投与時、軽度の胸痛が発現した。「試験薬剤の投与により体が冷えたために発作を誘発した可能性も否定できない。」と判断されており、これらの患者では胸痛を起こすおそれがある。
- 5) 本剤投与の場合、大量の溶解液を服用するため、嚥下が十分でなく本剤が肺に入ったり、嘔吐の際の吐物が肺に入ってしまうことが考えられる。誤嚥性肺炎を発現したとして報告された症例の多くは、高齢者であり、また、老人性認知症、パーキンソン症候群を合併した患者や胃全摘の患者であった。服用中に誤嚥に気づき、服用を中止した症例もあったが、認知症等の理由で誤嚥症状を訴えることなく服用し続けたと思われる症例もあった。また、胃瘻内への経管投与の際、投与速度はゆっくりではあったが、嘔吐から肺炎を起こした症例もあった。初期症状として、発熱、咳、四肢冷感、チアノーゼ等がみられている。

6) 検査前日に本剤を用いた腸管前処置を行う場合は、翌日の検査終了まで食事を摂ることができない。したがって、糖尿病用薬を投与されている患者は食事制限による低血糖を起こすおそれがあるので、検査前日の本剤投与は避けること。また、検査当日に本剤を投与する場合は、本剤投与前から検査終了まで食事は摂取できないため、糖尿病用薬の投与は、食事摂取後より行うこと。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

まれに嘔吐があらわれることがある。

(解説)

初回申請時の臨床試験において、腎機能障害を有する患者に本剤が投与されたのは、総症例1,072例中7例(0.65%)であった。このうち本剤投与終了後1例に軽度の嘔吐が発現したが、その後軽快した。また、いずれの症例においても臨床検査値異常は認められておらず、本剤の投与が腎機能障害を有する患者に重大な影響をもたらすとは考えにくい。嘔吐の発現については注意が必要である。

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(解説)

バリウム注腸X線造影検査の前処置の効能追加時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査において、妊婦等での使用経験が少ないことから設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

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。

(解説)

バリウム注腸X線造影検査の前処置の効能追加時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査において、授乳婦での使用経験が少ないことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(解説)

バリウム注腸X線造影検査の前処置の効能追加時までの臨床試験及び市販後の使用成績調査において、小児等での使用症例数が42例と少ないことから設定した。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

9.8.1 投与速度を遅くし、水分補給を積極的に行うなど、十分観察しながら投与すること。一般に高齢者では生理機能が低下していることが多い。[7.3、9.1.5 参照]

9.8.2 腸管穿孔、腸閉塞を起こした場合は、より重篤な転帰をたどることがある。[8.1、11.1.2 参照]

(解説)

- 1) 高齢者は一般に消化管などの生理機能が低下しているので、成人の投与速度(約1L/時間)での投与ができない場合には、投与速度を遅くし、十分観察をしながら投与すること。
- 2) 報告された腸管穿孔及び腸閉塞は高齢者に多くみられ、また、重篤な転帰(死亡)に至った症例も報告されている。特に、高齢者において腸管穿孔及び腸閉塞を起こした場合は、より重篤な転帰をたどることがあるので、投与中は観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止し、腹部の診察や画像検査(単純X線、超音波、CT等)を行い、適切な処置を行うこと。

## 7. 相互作用

### (1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

### (2) 併用注意とその理由

設定されていない

## 8. 副作用

### 11. 副作用

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

## (1) 重大な副作用と初期症状

### 11.1 重大な副作用

#### 11.1.1 ショック、アナフィラキシー(頻度不明)

顔面蒼白、血圧低下、嘔吐、嘔気持続、気分不良、眩暈、冷感、じん麻疹、呼吸困難、顔面浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。[1.2、8.4 参照]

#### 11.1.2 腸管穿孔、腸閉塞、単径ヘルニア嵌頓(頻度不明)

異常が認められた場合には投与を中止し、腹部の診察や画像検査(単純X線、超音波、CT等)を行い、適切な処置を行うこと。[1.1、2.1、2.3、8.1、8.1.2、8.1.3、8.4.4、9.1.1-9.1.3、9.8.2 参照]

#### 11.1.3 低ナトリウム血症(頻度不明)

嘔吐によって低ナトリウム血症をきたし、意識障害、痙攣等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、電解質補正等の適切な処置を行うこと。[8.4.4 参照]

#### 11.1.4 虚血性大腸炎(頻度不明)

[8.1、8.4.4 参照]

#### 11.1.5 マロリー・ワイス症候群(頻度不明)

嘔吐、嘔気に伴うマロリー・ワイス症候群を起こすことがあるので、観察を十分に行い、吐血、血便等が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[8.1、8.4.4 参照]

### (解説)

初回承認時の大腸内視鏡検査・大腸手術時の前処置、前日投与法の用法追加及びバリウム注腸X線造影検査の前処置に関する臨床試験では、これらの重大な副作用についての報告はないが、自発報告にて報告されている。なお、自宅で服用させる場合は、本剤の服用方法、副作用についての説明、対処の仕方について、患者に説明すること。

「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由 8.4」の項を参照すること。

1)ショック、アナフィラキシーの自覚症状として、顔面蒼白、嘔吐、嘔気持続、気分不良、眩暈、冷感、じん麻疹、呼吸困難、顔面浮腫等が認められている。

ショック、アナフィラキシーが疑われる場合には、投与を中止して適切な処置を行うこと。

2)癌などにより大腸に狭窄があると、本剤投与によりその部位に消化管内容物が溜まり、腸閉塞状態になると思われる。腸閉塞が起これば、その口側部位では内圧が上昇するため、憩室または高齢等による腸管の脆弱部位で穿孔が生じ、腹膜炎等が起きると考えられている。腸管穿孔、腸閉塞が疑われた際には、投与を中止し、腹部の診察や画像検査(単純X線、超音波、CT等)を行い、診断結果に従い、適切な処置を行うこと。

腸管穿孔、腸閉塞症例においては、死亡例がみられており、2003年9月には緊急安全性情報を提供した。

2015年6月までに腸管穿孔(40例)、腸閉塞(66例)について報告された。

単径ヘルニア嵌頓については、2015年6月までに3例報告されたが、いずれの症例も事前に単径ヘルニアを確認していなかった。2例については、報告医は事前に単径ヘルニアが存在していたと疑っており、本剤投与により消化管内容物が増加し、膨張をきたしたために嵌頓に至ったと考えられる。単径ヘルニアのある患者に本剤を投与する場合は、観察を十分に行い、また単径ヘルニア嵌頓と診断されたときは、血流障害から腸管壊死に至る可能性があるため、速やかな処置を行うこと。

3)本剤を投与した際には、嘔吐が発現することがあり、嘔吐により抗利尿ホルモン分泌が過剰となり、低ナトリウム血症を発現する可能性が考えられている。

本剤投与による低ナトリウム血症においては、意識障害、痙攣等があらわれることがあるので、このよ

うな症状が見られた場合には、投与を中止し、血清電解質の測定、電解質補正等の適切な処置を行うこと。

4)本剤による虚血性大腸炎の発生の原因としては、腸管内圧の上昇による腸粘膜血流の低下が考えられる。初期症状としては、腹痛、血性便がみられた症例があったが、多くの場合は大腸内視鏡検査時に大腸粘膜に発赤、浮腫等が確認されている。異常が認められた場合は、適切な処置を行うこと。

5)マロリー・ワイス症候群は、強い嘔吐により食道・胃接合部付近の粘膜に裂創を生じ、出血をきたす疾患であり、最初の嘔吐時ではなく、何回か嘔吐を繰り返した後出血するものが典型的な症状とされている。

短時間で大量の溶解液が投与(1.5L/約15分)されたために、嘔気・嘔吐が誘発された症例があるため、1L/1時間をめどに服用するよう患者に指導し、1回の総投与量は4Lを超えないようにすること。投与中に嘔気、嘔吐などの症状がみられた場合には、一時投与を中止するなどの対応を行うこと。

## (2) その他の副作用

11.2 その他の副作用				
	5%以上	0.1~5%未満	0.1%未満	頻度不明
過 敏 症			じん麻疹、発疹	
中枢・末梢神経系	ふらつき感、冷感			意識障害
精神神経系		不眠		
消 化 器	腹部膨満感、嘔気、腹痛、嘔吐	腹鳴	肛門部痛	
循 環 器			胸痛	
内 分 泌		尿ケトン体陽性、尿酸値上昇	低血糖発作、血糖値上昇	
肝 臓		AST 上昇、ALT 上昇、LDH 上昇、ビリルビン値上昇、蛋白上昇、蛋白低下、Al-P 上昇		
腎 臓		尿蛋白陽性、尿潜血陽性		
血 液		白血球減少、白血球増多	血清カリウム上昇、血清カリウム低下	
そ の 他	倦怠感	頭痛、口渇、頻尿、胸やけ、さむけ	発熱、頭重感、ほてり	発赤、顔面紅潮

注)発現頻度は使用成績調査を含む。

### (解説)

国内で実施した(1)初回承認時の臨床試験及び使用成績調査(再審査終了時)、(2)前日投与法の用法追加の臨床試験、(3)バリウム注腸X線造影検査の前処置に関する臨床試験及び使用成績調査(再審査終了時)に基づき記載した。なお、頻度不明の副作用については、自発報告に基づき記載した。

◆副作用頻度一覧表等

1) 初回承認時の臨床試験及び使用成績調査(再審査終了時)における副作用発現状況

表Ⅷ-2. 副作用発現状況一覧表(再審査終了まで)

	初回承認時の 臨床試験	使用成績調査	合計
調査症例数	1,072	10,794	11,866
発現症例数	42	256	298
発現件数	42	323	365
発現症例率	3.92%	2.37%	2.51%
副作用名	種類別発現症例数(%)、件数(%)		
皮膚・皮膚附属器障害	0 (0.00%)	3 (0.03%)	3 (0.03%)
蕁麻疹	0	2 (0.02%)	2 (0.02%)
発疹	0	1 (0.01%)	1 (0.01%)
中枢・末梢神経系障害	0 (0.00%)	42 (0.39%)	42 (0.35%)
冷感	0	40 (0.37%)	40 (0.34%)
知覚減退	0	1 (0.01%)	1 (0.01%)
めまい	0	1 (0.01%)	1 (0.01%)
ふらつき(感)	0	1 (0.01%)	1 (0.01%)
自律神経障害	0 (0.00%)	2 (0.02%)	2 (0.02%)
血圧上昇	0	1 (0.01%)	1 (0.01%)
低血圧	0	1 (0.01%)	1 (0.01%)
精神障害	0 (0.00%)	2 (0.02%)	2 (0.02%)
眠気	0	1 (0.01%)	1 (0.01%)
不眠(症)	0	1 (0.01%)	1 (0.01%)
消化管障害	32 (2.99%)	213 (1.97%)	245 (2.06%)
ポリペクトミー時爆発	0	1 (0.01%)	1 (0.01%)
嘔気	8 (0.75%)	29 (0.27%)	37 (0.31%)
悪心	1 (0.09%)	53 (0.49%)	54 (0.46%)
吐き気	1 (0.09%)	7 (0.06%)	8 (0.07%)
嘔吐	20 (1.87%)	80 (0.74%)	100 (0.84%)
潰瘍性大腸炎悪化	0	1 (0.01%)	1 (0.01%)
肛門異常	0	1 (0.01%)	1 (0.01%)
腹痛	0	21 (0.19%)	21 (0.18%)
下腹部痛	0	1 (0.01%)	1 (0.01%)
腹部不快感	0	1 (0.01%)	1 (0.01%)
腹部膨満	0	1 (0.01%)	1 (0.01%)
腹部膨満感	0	55 (0.51%)	55 (0.46%)
腹鳴	1 (0.09%)	1 (0.01%)	2 (0.02%)
痔痛	1 (0.09%)	0	1 (0.01%)
代謝・栄養障害	1 (0.09%)	1 (0.01%)	2 (0.02%)
低血糖	1 (0.09%)	1 (0.01%)	2 (0.02%)
呼吸器系障害	0 (0.00%)	1 (0.01%)	1 (0.01%)
過呼吸	0	1 (0.01%)	1 (0.01%)
一般的全身障害	9 (0.84%)	17 (0.16%)	26 (0.22%)
悪寒	1 (0.09%)	3 (0.03%)	4 (0.03%)
さむけ	1 (0.09%)	6 (0.06%)	7 (0.06%)
胸痛	1 (0.09%)	0	1 (0.01%)
頭痛	3 (0.28%)	7 (0.06%)	10 (0.08%)
頭重(感)	0	1 (0.01%)	1 (0.01%)
発熱	3 (0.28%)	0	3 (0.03%)
疲労	0	1 (0.01%)	1 (0.01%)
のぼせ(感)	0	1 (0.01%)	1 (0.01%)

2) 初回承認時の臨床試験及び使用成績調査(再審査終了時)における臨床検査値異常変動

表Ⅷ-3. 臨床検査値異常変動一覧表(再審査終了まで)

		初回承認時の 臨床試験	使用成績調査	合計
調査症例数		1,072	10,794	11,866
発現症例数		52	105	157
発現件数		75	149	224
発現症例率		4.85%	1.38%	1.32%
臨床検査値異常の種類		種類別発現件数(%)		
一般 血液 検査	赤血球減少	1 (0.10%)	1 (0.01%)	2 (0.02%)
	白血球増多	4 (0.51%)	1 (0.01%)	5 (0.04%)
	白血球減少	1 (0.10%)	6 (0.06%)	7 (0.06%)
	ヘマトクリット値減少	1 (0.10%)	1 (0.01%)	2 (0.02%)
	ヘモグロビン量減少	1 (0.10%)	5 (0.05%)	6 (0.05%)
	好酸球増加	1 (0.12%)	0	1 (0.01%)
血液生 化学 検査	総蛋白減少	1 (0.10%)	14 (0.13%)	15 (0.13%)
	AST上昇	12 (1.23%)	10 (0.09%)	22 (0.19%)
	ALT上昇	11 (1.13%)	11 (0.10%)	22 (0.19%)
	γ-GTP上昇	1 (0.11%)	4 (0.04%)	5 (0.04%)
	LDH上昇	3 (0.32%)	13 (0.12%)	16 (0.13%)
	ビリルビン値上昇	0	6 (0.06%)	6 (0.05%)
	BUN上昇	0	10 (0.09%)	10 (0.08%)
	クレアチニン上昇	0	4 (0.04%)	4 (0.03%)
	総コレステロール上昇	1 (0.11%)	5 (0.05%)	6 (0.05%)
	総コレステロール低下	0	2 (0.02%)	2 (0.02%)
	血糖値上昇	4 (0.75%)	0	4 (0.03%)
	尿酸上昇	2 (0.23%)	9 (0.08%)	11 (0.09%)
	Na減少	1 (0.10%)	6 (0.06%)	7 (0.06%)
	K上昇	6 (0.62%)	4 (0.04%)	10 (0.08%)
K減少	0	8 (0.07%)	8 (0.07%)	
Cl上昇	0	1 (0.01%)	1 (0.01%)	
Cl低下	0	1 (0.01%)	1 (0.01%)	
尿 検査	蛋白陽性	7 (0.78%)	5 (0.05%)	12 (0.10%)
	糖陽性	1 (0.11%)	8 (0.07%)	9 (0.08%)
	ウロビリノーゲン陽性	1 (0.11%)	1 (0.01%)	2 (0.02%)
	ケトン体陽性	15 (1.69%)	13 (0.12%)	28 (0.24%)

※承認時の発現率は、それぞれの検査項目が測定された例数を母数として計算した(母数は省略)。

3) 前日投与法の用法追加の臨床試験における副作用発現状況及び臨床検査値異常変動

表Ⅷ-4. 副作用発現状況一覧表(前日投与法の用法追加)

		前日投与法群	当日投与法群	両群合計
調査症例数 (投与された全例)		73例	74例	147例
発現症例数 (臨床検査値異常変動を含む)		65例	65例	130例
発現件数		157件	138件	295件
発現症例率		89.0%	87.8%	88.4%
自他覚症状による副作用 (全体)	発現例数 (%)	62例 (84.9%)	63例 (85.1%)	125例 (85.0%)
	発現件数	150件	129件	279件
水分大量摂取に起因 する自他覚症状による 副作用	発現例数 (%)	60例 (82.2%)	59例 (79.7%)	119例 (81.0%)
	発現件数	137件	116件	253件
	腹部膨満感	47 (64.4%)	45 (60.8%)	92 (62.6%)
	腹痛	21 (28.8%)	13 (17.6%)	34 (23.1%)
	悪心	26 (35.6%)	20 (27.0%)	46 (31.3%)
	冷感	25 (34.2%)	15 (20.3%)	40 (27.2%)
	ふらつき感	4 (5.5%)	11 (14.9%)	15 (10.2%)
	倦怠感	8 (11.0%)	12 (16.2%)	20 (13.6%)
不眠	6 (8.2%)	(該当しない)	6 (4.1%)	
その他の自他覚症状 による副作用	発現例数 (%)	12例 (16.4%)	9例 (12.2%)	21例 (14.3%)
	発現件数	13件	13件	26件
	頭痛	5 (6.8%)	2 (2.7%)	7 (4.8%)
	嘔吐	3 (4.1%)	4**(5.4%)	7 (4.8%)
	嘔気	2 (2.7%)	2 (2.7%)	4 (2.7%)
	吐き気	0	1 (1.4%)	1 (0.7%)
	むかつき*	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
	腹音	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
	口渇	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
	胸やけ	0	1 (1.4%)	1 (0.7%)
頻尿	0	1 (1.4%)	1 (0.7%)	
臨床検査値異常変動 による副作用	発現例数 (%)	7例 (9.6%)	7例 (9.5%)	14例 (9.5%)
	発現件数	7件	9件	16件
臨床検査値	白血球減少	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
	ビリルビン値上昇	5 (6.8%)	1 (1.4%)	6 (4.1%)
	蛋白上昇	0	1 (1.4%)	1 (0.7%)
	蛋白低下	1 (1.4%)	0	1 (0.7%)
	AST上昇	0	4 (5.4%)	4 (2.7%)
	ALT上昇	0	2 (2.7%)	2 (1.4%)
	AI-P上昇	0	1 (1.4%)	1 (0.7%)

\* 「気持ち悪い」の読み替え \*\* 1例は3回発現



4) バリウム注腸X線造影検査の前処置に関する臨床試験及び使用成績調査(再審査終了時)における副作用発現状況

表Ⅷ-5. 副作用発現状況一覧表(再審査終了まで)

	承認時の臨床試験	使用成績調査	合計
調査症例数	252 例	1,306 例	1,558 例
副作用等の発現症例数	47 例	6 例	53 例
副作用等の発現件数	64 件	9 件	73 件
副作用等の発現症例率	18.65%	0.46%	3.40%
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例(件数)率(%)		
神経系障害	5 ( 1.98%)	-	5 ( 0.32%)
浮動性めまい	1 ( 0.40%)	-	1 ( 0.06%)
頭痛	3 ( 1.19%)	-	3 ( 0.19%)
傾眠	1 ( 0.40%)	-	1 ( 0.06%)
血管障害	-	1 ( 0.08%)	1 ( 0.06%)
低血圧	-	1 ( 0.08%)	1 ( 0.06%)
胃腸障害	29 (11.51%)	3 ( 0.23%)	32 ( 2.05%)
腹部不快感	1 ( 0.40%)	-	1 ( 0.06%)
腹部膨満	10 ( 3.97%)	-	10 ( 0.64%)
腹痛	6 ( 2.38%)	1 ( 0.08%)	7 ( 0.45%)
消化不良	1 ( 0.40%)	-	1 ( 0.06%)
おくび	1 ( 0.40%)	-	1 ( 0.06%)
悪心	14 ( 5.56%)	1 ( 0.08%)	15 ( 0.96%)
嘔吐	2 ( 0.79%)	1 ( 0.08%)	3 ( 0.19%)
肝胆道系障害	1 ( 0.40%)	-	1 ( 0.06%)
高ビリルビン血症	1 ( 0.40%)	-	1 ( 0.06%)
皮膚および皮下組織障害	1 ( 0.40%)	-	1 ( 0.06%)
顔面腫脹	1 ( 0.40%)	-	1 ( 0.06%)
一般・全身障害および投与部位の状態	3 ( 1.19%)	3 ( 0.23%)	6 ( 0.39%)
無力症	-	1 ( 0.08%)	1 ( 0.06%)
胸部不快感	1 ( 0.40%)	-	1 ( 0.06%)
悪寒	1 ( 0.40%)	-	1 ( 0.06%)
異常感	-	2 ( 0.15%)	2 ( 0.13%)
倦怠感	1 ( 0.40%)	-	1 ( 0.06%)
臨床検査	15 ( 5.95%)	1 ( 0.08%)	16 ( 1.03%)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	1 ( 0.40%)	-	1 ( 0.06%)
血中ビリルビン増加	1 ( 0.40%)	-	1 ( 0.06%)
血中乳酸脱水素酵素増加	2 ( 0.79%)	-	2 ( 0.13%)
血中尿酸増加	1 ( 0.40%)	1 ( 0.08%)	2 ( 0.13%)
尿中血陽性	5 ( 1.98%)	-	5 ( 0.32%)
白血球数減少	1 ( 0.40%)	-	1 ( 0.06%)
白血球数増加	2 ( 0.79%)	1 ( 0.08%)	3 ( 0.19%)
血中リン増加	1 ( 0.40%)	-	1 ( 0.06%)
血小板数増加	1 ( 0.40%)	-	1 ( 0.06%)
尿中蛋白陽性	3 ( 1.19%)	-	3 ( 0.19%)
尿中ケトン体陽性	1 ( 0.40%)	-	1 ( 0.06%)

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

設定されていない

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤調製時の注意

14.1.1 本品は1袋全量の水に溶解し、約2Lの溶解液とした後投与すること(1袋中の各成分が均一に混合されていないため、必ず1袋をまとめて溶解すること)。

溶解液の電解質濃度

イオン	Na <sup>+</sup>	K <sup>+</sup>	Cl <sup>-</sup>	HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	SO <sub>4</sub> <sup>2-</sup>
濃度(mEq/L)	125	10	35	20	80

溶解液の特徴

色	pH	浸透圧比
無色澄明	約8.0	約1

(解説)

製剤設計上1袋(137.155g)を水に溶解し、約2Lとした後投与するよう設定されていることと、成分が均一に混合されていないので、分割して溶解しないことを示した。

14.1.2 本品の溶解液に他成分や香料の添加をしないこと。[8.3 参照]

(解説)

「Ⅷ.5.重要な基本的注意とその理由 8.3」の項を参照すること。

#### 14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 溶解液(約180mL)をコップに移し、1時間にコップ6杯(約1L)をめどとすること。

(解説)

投与速度が1時間に1Lを超えないように目安を示した。

14.2.2 多くの場合約1Lを投与したところから排便が始まり、以後数回の排便が生じるが、投与は排泄液がほぼ透明になるまで続ける。ただし、4Lを上限とする。投与終了後も数回排便が生じることがある。

(解説)

排便時間、排便回数及び投与終了の目安を示した。

本剤の用法及び用量における投与量は「通常、成人には、1回溶解液2～4Lを1時間あたり約1Lの速度で経口投与する。ただし、排泄液が透明になった時点で投与を終了し、4Lを超えての投与は行わない。」となっている。

#### 14.3 バリウム注腸 X 線造影検査の実施時の注意

検査に使用するバリウム造影剤の濃度は 110W/V%以上にすることが望ましい。濃度が 110W/V%より低い場合は腸管へのバリウム造影剤の付着が不十分となる可能性がある。

(解説)

本剤由来の大腸内残存水分を考慮して、バリウム造影剤の濃度は110W/V%以上で使用するのが望ましい。

臨床試験では、110W/V%以上の濃度で良好なバリウムの付着を確認しているが、110W/V%未満での使用経験はない。

#### 14.4 薬剤調製後の保存時の注意

溶解後速やかに使用することが望ましいが、やむを得ずすぐに使用できない場合には、冷蔵庫内に保存し、48時間以内に使用すること。

(解説)

溶解液を保存すると雑菌による汚染、空気中の微細な粉塵の混入などの危険性がある。溶解後の各成分は安定であるが、溶解や保存の条件により、雑菌汚染の程度が異なるため、冷蔵庫内に保存し、48時間以内に使用することを示した。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI.薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

ddY系雄性マウス、SD系雌雄ラット、Hartley系雄性モルモット、日本白色種雄性ウサギ及び雌雄ビーグル犬を使用し、本剤及び組成中に等張化剤として大量に含まれるマクロゴール4000(ポリエチレングリコール4000、以下PEG4000)の一般薬理作用を検討した。

その結果、一般症状、中枢神経系、体性神経系、呼吸・循環器系、消化器系、泌尿生殖系、血液系及び肝機能に対して影響を与えず、本剤及びPEG4000は臨床上重篤な副作用につながる一般薬理作用は有していないものと考えられる<sup>32)</sup>。

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

SD系ラット及びビーグル犬に投与可能な限界量である21.94g/kg(処方液の4倍濃度液)まで経口投与した。その結果、ラット、イヌとも下痢・水様便などの症状がみられたが、重篤な所見及び死亡例は認められず、性差もなく、概略の致死量はラット及びイヌともに21.94g/kg以上と推察された<sup>33,34)</sup>。

ラット(概略の致死量)		イヌ(概略の致死量)
雄: >21.94g/kg	雌: >21.94g/kg	>21.94g/kg

#### (2) 反復投与毒性試験

##### 1) ラットにおける1か月経口投与毒性試験

ラットに本剤2.74g/kg(処方量)、5.49g/kg(2倍濃度)、10.97g/kg(4倍濃度:技術的に投与可能な限界量)を総投与量40mL/kgとして、1か月間連続経口投与した。その結果、各投与群では、摂水量の増加または増加傾向がみられ、5.49g/kg以上投与の群では、軟便及び盲腸の拡張がみられた。10.97g/kgの群ではさらに尿量の増加傾向、尿比重の低下、盲腸・結腸粘膜上皮細胞の増加及び血糖と中性脂肪の軽度な低下がみられたが、1か月間の休薬により回復した。無毒性量は5.49g/kg/日と推定された<sup>35)</sup>。

##### 2) イヌにおける5週間経口投与毒性試験

ビーグル犬に、本剤2.74g/kg(処方量)、5.49g/kg(2倍濃度)、10.97g/kg(4倍濃度:技術的に投与可能な限界量)を総投与量40mL/kgとして、5週間連続経口投与した。その結果、各投与群で水様便がみられ、5.49g/kg群ではこれに加えて軽度な体重増加及び飲水量の増加傾向が認められた。10.97g/kgの群ではさらに流涎、嘔吐、飲水量及び活性化部分トロンボプラスチン時間の延長がみら

れた。無毒性量は10.97g/kg/日と推定された<sup>36)</sup>。

**(3) 遺伝毒性試験**

サルモネラ菌及び大腸菌を用いて、復帰変異試験を実施した結果、いずれも陰性であった<sup>37)</sup>。

**(4) がん原性試験**

該当資料なし

**(5) 生殖発生毒性試験**

ラットの器官形成期(妊娠7日目より17日目まで)に、本剤5.49g/kg(処方量)、10.97g/kg(2倍濃度:技術的に投与可能な限界量)を総投与量80mL/kgとして経口投与し、母獣及び胎仔に及ぼす影響を検討した。その結果、母獣に下痢、軟便、飲水量の増加などの所見が認められたが、胎仔に対しては致死作用、発育抑制作用及び催奇形性を示さず、胎仔発生に何ら障害作用はないものと判断された。母獣と胎仔に対する無毒性量は10.97g/kg/日と推定された<sup>38)</sup>。

**(6) 局所刺激性試験**

モルモットの皮膚とウサギの粘膜に対する局所刺激性を検討したところ、全く刺激作用を示さなかった<sup>32)</sup>。

**(7) その他の特殊毒性**

抗原性

モルモットを用いて能動的全身性アナフィラキシー反応試験(ASA 反応試験)及び受動的皮膚アナフィラキシー反応試験(PCA 反応試験)を実施した結果、いずれも陰性であった<sup>39)</sup>。

---

## X. 管理事項に関する項目

---

### 1. 規制区分

製剤: 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること。

有効成分: 該当しない

### 2. 有効期間

有効期間: 3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

20. 取扱い上の注意
-------------

開封後は吸湿に注意して保管すること。
--------------------

### 5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド: あり

くすりのしおり: あり

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬: 「ムーベン配合内用液」(日本製薬＝武田薬品工業)

「ニフプラス」(大原薬品工業＝旭化成ファーマ)

「オーペグ配合内用剤」(日医工)

同効薬 : 「モビプレップ配合内用剤」(EAファーマ)

「ビジクリア配合錠」(ゼリア新薬工業)

「マグコロール散／内用液」(堀井薬品工業)

「ピコプレップ配合内用剤」(日本ケミファ)

「サルプレップ配合内用液」(日本製薬)

### 7. 国際誕生年月日

1992年(平成4年)3月27日 「日本」

## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名 ニフレック®	1992年(平成4年) 3月27日	(04AM)0790	1992年(平成4年) 5月22日	1992年(平成4年) 6月1日
旧販売名 ニフレック®内用	2008年(平成20年) 3月7日	22000AMX00570	2008年(平成20年) 6月20日	同左
ニフレック® 配合内用剤	2009年(平成21年) 7月1日	22100AMX01781	2009年(平成21年) 9月25日	同左

## 9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容

追加年月日:1999年(平成11年)11月11日

内容:大腸内視鏡検査前日に投与する場合の用法の追加

追加年月日:2009年(平成21年)4月22日

内容:バリウム注腸X線造影検査の前処置における効能又は効果、用法及び用量の追加

## 10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果通知年月日:1999年(平成11年)10月7日

内容:薬事法第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

効能・効果、用法・用量追加

再審査結果通知年月日:2015年(平成27年)6月25日

内容: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号イからハのいずれにも該当しない。

## 11. 再審査期間

6年間:1992年(平成4年)3月27日～1998年(平成10年)3月26日(終了)

効能・効果、用法・用量追加

4年間:2009年(平成21年)4月22日～2013年(平成25年)4月21日(終了)

## 12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、療担規則及び薬担規則並びに療担基準に基づき厚生労働大臣が定める掲示事項等(平成18年厚生労働省告示第107号)の一部を改正した平成20年厚生労働省告示第97号(平成20年3月19日付)の「投薬期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

### 13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載 医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ニフレック® 配合内用剤	7990100A1106	7990100A1106	112014103	621201401

### 14. 保険給付上の注意

平成20年3月5日保医発第0308005号により、「検査にあたって施用した薬剤の費用は別に算定できるが、処方料、調剤料、処方箋料、調剤技術基本料、注射料は別に算定できない。」とされている。



---

## XI. 文献

---

### 1. 引用文献

- 1) Davis, G. R. et al.: Gastroenterology, 1980; **78**(5): 991-995 (PMID: 7380204)
- 2) 上野文昭 他: Progress of Digestive Endoscopy, 1985; **27**: 197-201
- 3) 向井想一: 経口腸管洗浄剤 Golytely: クリニカルファーマシー, 1990; **6**(21): 73-79
- 4) 岡部治弥 他: 薬理と治療, 1989; **17**(9): 4473-4489
- 5) 岡部治弥 他: 薬理と治療, 1989; **17**(9): 4491-4510
- 6) 岡部治弥 他: 薬理と治療, 1989; **17**(9): 4511-4527
- 7) 工藤進英: 薬理と治療, 1989; **17**(9): 4529-4536
- 8) 勝亦重弘 他: 薬理と治療, 1989; **17**(7): 3467-3474
- 9) 佐々木喬敏: 薬理と治療, 1989; **17**(7): 3445-3455
- 10) 神長憲宏 他: 薬理と治療, 1989; **17**(8): 4059-4066
- 11) 今西 清 他: 薬理と治療, 1989; **17**(7): 3457-3465
- 12) 堀 信治 他: 薬理と治療, 1989; **17**(8): 4041-4050
- 13) 成本 仁 他: 薬理と治療, 1989; **17**(7): 3475-3485
- 14) 土屋周二 他: 薬理と治療, 1989; **17**(8): 3995-4010
- 15) 土屋周二 他: 薬理と治療, 1989; **17**(8): 4011-4029
- 16) 土屋周二 他: 薬理と治療, 1989; **17**(9): 4537-4551
- 17) 桧山 護 他: 薬理と治療, 1989; **17**(7): 3487-3495
- 18) 宮田潤一 他: 薬理と治療, 1989; **17**(8): 4051-4058
- 19) 坂上庸一郎 他: 薬理と治療, 1989; **17**(8): 4031-4039
- 20) 富田正雄 他: 薬理と治療, 1989; **17**(9): 4553-4558
- 21) 三木一正 他: 薬理と治療, 1998; **26**(4): 597-610
- 22) 杉野吉則 他: 日本大腸検査学会雑誌, 2008; **25**(2): 99-114
- 23) 細田四郎 他: 薬理と治療, 1989; **17**(7): 3427-3444
- 24) 降旗謙一 他: 診療と新薬, 2009; **46**(3): 262-271
- 25) 今井裕 他: 診療と新薬, 2009; **46**(7): 689-700
- 26) 木村伊佐美 他: 応用薬理, 1989; **38**(1): 63-70
- 27) Mine, Y., et al.: J Pharmacol Sci, 2009; **110**: 415-423 (PMID: 19602846)
- 28) EAファーマ株式会社: 社内資料(イヌにおける腸管洗浄効果及び電解質バランスに及ぼす影響)
- 29) EAファーマ株式会社: 社内資料(ラットにおける腸管洗浄効果及び電解質バランスに及ぼす影響)
- 30) 網野光人 他: 薬理と治療, 1989; **17**(7): 3113-3126
- 31) EAファーマ株式会社: 社内資料(ラット及びイヌに投与したときのPEG4000の代謝)
- 32) 神谷明美 他: 薬理と治療, 1989; **17**(7): 3093-3111
- 33) 後藤干城 他: 薬理と治療, 1989; **17**(7): 3067-3069
- 34) EAファーマ株式会社: 社内資料(ビーグル犬における経口投与急性毒性試験, 1988)
- 35) 岡崎修三 他: 薬理と治療, 1989; **17**(7): 3071-3085
- 36) EAファーマ株式会社: 社内資料(ビーグル犬における経口投与毒性試験(5週間連続投与), 1988)
- 37) EAファーマ株式会社: 社内資料(微生物を用いる復帰変異試験)
- 38) EAファーマ株式会社: 社内資料(催奇形性試験)
- 39) EAファーマ株式会社: 社内資料(抗原性試験)

## 2. その他の参考文献

該当資料なし

## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

海外での提携販売先は以下のとおりである。

国名	販売名	販売会社名	販売年	剤形	含量	効能・効果	用法・用量
中国	和爽	Shenzhen Wanhe Pharmaceutical Co., LTD.	2003年	日本と同様		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除去	日本と同様
タイ	Niftec	Thai Meiji Pharmaceutical Co., LTD.	2004年				
インドネシア	Niftec	PT.Meiji Indonesian Pharmaceutical Industries	2007年				
台湾	Niftec	China Chemical & Pharmaceutical Co., LTD.	2008年				

#### <参考>

米国ではニフレック®配合内用剤と同一組成である *GoLYTELY*、*Colyte*、また組成が一部異なる *NuLYTELY* が発売されている。

製品名	発売年	販売会社 国名	効能・効果	成分(g/2L)*				
				NaCl	KCl	NaHCO <sub>3</sub>	Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	PEG
<i>GoLYTELY</i>	1984年	Braintree社 アメリカ	大腸内視鏡検査及びバリウム注腸X線検査のための腸管洗浄	2.93	1.49	3.37	11.37	118
	1988年	Golytely社 アイルランド						
	1989年	Seward Medical社 英国						
<i>Colyte</i>	1987年	Reed & Carnrick社 アメリカ  (現 Schwarz Pharma社)	大腸内視鏡検査、バリウム注腸X線検査及び腸を清潔に保つ必要のある手術のための腸管洗浄	2.92	1.49	3.36	11.36	120
<i>NuLYTELY</i>	1991年	Braintree社 アメリカ	大腸内視鏡検査のための腸管洗浄	5.6	0.74	2.86	0	210

\* ニフレック®配合内用剤の包装単位に換算して記載

## 2. 海外における臨床支援情報

### ◀ 妊婦に関する海外情報 (FDA) ▶

日本の添付文書の「9.5妊婦」の項の記載は以下のとおりである。

#### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(「Ⅷ.6.(5)妊婦」の項参照)

### 妊婦に関する海外情報 (FDA)

Animal reproduction studies have not been performed with GOLYTELY. It is also not known whether GOLYTELY can cause fetal harm when administered to a pregnant woman or can affect reproductive capacity. GOLYTELY should be given to a pregnant woman only if clearly needed.

出典	分類
FDA: Pregnancy Category	C (2006年8月)

### < 参考 >

分類の概要

FDA: Pregnancy Category

C: Animal reproduction studies have shown an adverse effect on the fetus and there are no adequate and well-controlled studies in humans, but potential benefits may warrant use of the drug in pregnant women despite potential risks.

### ◀ 小児に関する海外情報 ▶

日本の添付文書の「9.7小児等」の項の記載は以下のとおりである。

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(「Ⅷ.6.(7)小児等」の項参照)

*Golytely* (米国) の添付文書 (2013年9月改訂)

Pediatric Use

Safety and effectiveness of GOLYTELY in pediatric patients have not been established.

---

## XIII. 備考

---

### 1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

#### (1) 粉碎

該当しない

#### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

### 2. その他の関連資料

該当資料なし

