

# 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(1998年9月)に準拠して作成(一部2018に準拠)

過敏性腸症候群治療剤 ポリカルボフィルカルシウム錠 <b>ポリフル<sup>®</sup>錠500mg</b> Polyful <sup>®</sup> Tablets ポリカルボフィルカルシウム細粒 <b>ポリフル<sup>®</sup>細粒83.3%</b> Polyful <sup>®</sup> Fine Granules
--

剤形	錠剤（フィルムコーティング錠） 細粒剤	
規格・含量	ポリフル錠 500 mg	ポリフル細粒 83.3%
	1錠中 ポリカルボフィルカルシウム 乾燥物として 500 mg	1g 中 ポリカルボフィルカルシウム 乾燥物として 833 mg
一般名	和名：ポリカルボフィルカルシウム（JAN） 洋名：Polycarbophil calcium（JAN） Polycarbophil（INN）	
製造販売承認年月日 薬価基準収載 発売年月日	ポリフル錠 500 mg	ポリフル細粒 83.3%
	2000年7月3日 2000年8月25日 2000年10月18日	2008年2月28日 （販売名変更による） 2008年6月20日 （販売名変更による） 2000年10月18日
開発・製造販売 （輸入）・提携・ 販売会社名	製造販売元：ヴィアトリス製薬株式会社	
担当者の連絡先・ 電話番号・FAX番号		
問い合わせ窓口	ヴィアトリス製薬株式会社 メディカルインフォメーション部 フリーダイヤル 0120-419-043 <a href="https://www.viatrix-e-channel.com/">https://www.viatrix-e-channel.com/</a>	

本IFは2023年7月改訂の電子化された添付文書の記載に基づき改訂した。

## I F利用の手引きの概要—日本病院薬剤師会—

### 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

当該医薬品について製薬企業の医薬情報担当者（以下、MRと略す）等にインタビューし、当該医薬品の評価を行うのに必要な医薬品情報源として使われていたインタビューフォームを、昭和63年日本病院薬剤師会（以下、日病薬と略す）学術第2小委員会が「医薬品インタビューフォーム」（以下、I Fと略す）として位置付けを明確化し、その記載様式を策定した。そして、平成10年日病薬学術第3小委員会によって新たな位置付けとI F記載要領が策定された。

### 2. I Fとは

I Fは「医療用医薬品添付文書等の情報を補完し、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適正使用や評価のための情報あるいは薬剤情報提供の裏付けとなる情報等が集約された総合的な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薬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。

しかし、薬事法の規制や製薬企業の機密等に関わる情報、製薬企業の製剤意図に反した情報及び薬剤師自らが評価・判断・提供すべき事項等はI Fの記載事項とはならない。

### 3. I Fの様式・作成・発行

規格はA4判、横書きとし、原則として9ポイント以上の字体で記載し、印刷は一色刷りとする。表紙の記載項目は統一し、原則として製剤の投与経路別に作成する。I Fは日病薬が策定した「I F記載要領」に従って記載するが、本I F記載要領は、平成11年1月以降に承認された新医薬品から適用となり、既発売品については「I F記載要領」による作成・提供が強制されるものではない。また、再審査及び再評価（臨床試験実施による）がなされた時点ならびに適応症の拡大等がなされ、記載内容が大きく異なる場合にはI Fが改訂・発行される。

### 4. I Fの利用にあたって

I F策定の原点を踏まえ、MRへのインタビュー、自己調査のデータを加えてI Fの内容を充実させ、I Fの利用性を高めておく必要がある。

MRへのインタビューで調査・補足する項目として、開発の経緯、製剤的特徴、薬理作用、臨床成績、非臨床試験等の項目が挙げられる。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、当該医薬品の製薬企業の協力のもと、医療用医薬品添付文書、お知らせ文書、緊急安全性情報、Drug Safety Update（医薬品安全対策情報）等により薬剤師等自らが加筆、整備する。そのための参考として、表紙の下段にI F作成の基となった添付文書の作成又は改訂年月を記載している。なお適正使用や安全確保の点から記載されている「臨床成績」や「主な外国での発売状況」に関する項目等には承認外の用法・用量、効能・効果が記載されている場合があり、その取扱いには慎重を要する。

# 目 次

I. 概要に関する項目	1
1. 開発の経緯	1
2. 製品の特徴及び有用性	1
II. 名称に関する項目	2
1. 販売名	2
2. 一般名	2
3. 構造式又は示性式	2
4. 分子式及び分子量	2
5. 化学名（命名法）	2
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	2
7. CAS 登録番号	2
III. 有効成分に関する項目	3
1. 有効成分の規制区分	3
2. 物理化学的性質	3
3. 有効成分の各種条件下における安定性	4
4. 有効成分の確認試験法	4
5. 有効成分の定量法	4
IV. 製剤に関する項目	5
1. 剤形	5
2. 製剤の組成	5
3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意	5
4. 製剤の各種条件下における安定性	6
5. 調製法及び溶解後の安定性	10
6. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10
7. 混入する可能性のある夾雑物	10
8. 溶出性	10
9. 生物学的試験法	11
10. 製剤中の有効成分の確認試験法	11
11. 製剤中の有効成分の定量法	11
12. 力価	11
13. 容器の材質	11
14. その他	11

<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>12</b>
1. 効能又は効果 .....	12
2. 効能又は効果に関連する注意 .....	12
3. 用法及び用量 .....	12
4. 用法及び用量に関連する注意 .....	12
5. 臨床成績 .....	13
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>16</b>
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群 .....	16
2. 薬理作用 .....	16
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>32</b>
1. 血中濃度の推移・測定法 .....	32
2. 薬物速度論的パラメータ .....	32
3. 吸収 .....	33
4. 分布 .....	34
5. 代謝 .....	34
6. 排泄 .....	35
7. 透析等による除去率 .....	36
8. その他 .....	36
<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>38</b>
1. 警告内容とその理由 .....	38
2. 禁忌内容とその理由 .....	38
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由 .....	39
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由 .....	39
5. 重要な基本的注意とその理由 .....	40
6. 特定の背景を有する患者に関する注意 .....	40
7. 相互作用 .....	41
8. 副作用 .....	43
9. 臨床検査結果に及ぼす影響 .....	46
10. 過量投与 .....	46
11. 適用上の注意 .....	46
12. その他の注意 .....	46
<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>47</b>
1. 一般薬理 .....	47
2. 毒性 .....	48

<b>X.</b>	<b>取扱い上の注意等に関する項目</b>	<b>51</b>
1.	有効期間又は使用期限	51
2.	貯法・保存条件	51
3.	薬剤取扱い上の注意点	51
4.	承認条件	51
5.	包装	51
6.	同一成分・同効薬	51
7.	国際誕生年月日	51
8.	製造販売承認年月日及び承認番号	52
9.	薬価基準収載年月日	52
10.	効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容	52
11.	再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容	52
12.	再審査期間	52
13.	長期投与の可否	52
14.	厚生労働省薬価基準収載医薬品コード	52
15.	保険給付上の注意	53
<b>XI.</b>	<b>文献</b>	<b>54</b>
1.	引用文献	54
2.	その他の参考文献	54
<b>XII.</b>	<b>参考資料</b>	<b>55</b>
	主な外国での発売状況	55
<b>XIII.</b>	<b>備考</b>	<b>56</b>
	その他の関連資料	56
	 [添付資料]	 60
	ポリフル細粒 83.3%配合変化試験結果まとめ	60

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

ポリフルはポリカルボフィルカルシウムを含有する過敏性腸症候群治療剤である。

過敏性腸症候群 (Irritable Bowel Syndrome ; 以下 IBS と略す) は主として便通異常 (下痢、便秘) と腹部症状 (腹痛、腹部膨満感等) を訴えるが、その原因としての器質的疾患が確認しえない機能的疾患である。

IBS を便通異常の状態 で分類すると、主に下痢を訴える下痢型、便秘を訴える便秘型、便秘と下痢を交互に繰り返す交替型の 3 つの病型に分類される。

IBS 患者では腸管の運動亢進により便通異常や腹部症状が生じていると考えられているが、その発症には精神的・肉体的ストレス、低繊維食など様々な因子が複雑に関与しており、原因が特定できない場合が多いため、患者の Quality of Life (QOL) の向上を主眼に置き、各症状に応じて薬剤を選択する治療が中心となっている。現在、IBS の治療には腸管の運動調節作用を有するトリメブチンマレイン酸塩や腸管の運動機能を抑制する抗コリン剤の他に、便通異常の改善を目的として、下痢状態の場合には止痢剤や整腸剤、便秘状態の場合には緩下剤が汎用されているが、IBS では下痢と便秘の両方が存在し、しかも交替型のように下痢と便秘が交互に起こる場合もあることから、治療薬としては下痢又は便秘の片方にしか有効でない止痢剤や緩下剤よりも、両方に有効で、かつ効果過剰により便秘又は下痢を誘発しない薬剤が有用であると考えられる。

下痢や便秘は腸管内の水分量の異常に基づく腸管内容物の形状変化によって生ずることから、腸管内容物の形状を直接正常化する保水性の高分子であるポリカルボフィルカルシウムが IBS の治療薬として有用であると考え、開発に着手した。

ポリカルボフィルカルシウムはポリアクリル酸を 3, 4-ジヒドロキシ-1, 5-ヘキサジエンにより架橋した合成高分子化合物で、カルシウムが脱離した後、酸性条件下ではわずかしか膨潤しないが、中性条件下では多量の水を吸収して膨潤・ゲル化するという特徴を有している。このため、下痢状態の時には、増加した余剰な水分を吸水しゲル化することにより、亢進した腸管内容物の輸送を抑制するとともに、便中水分量の増加を抑制して下痢を改善する。また、便秘状態の時には、消化管内で水分を吸水・保持して、減少した便中水分量を改善するとともに、膨潤して腸管を刺激することにより遅延した消化管内容物の輸送を改善し、便秘を改善する。

本剤は、非臨床試験において、高い吸水性を有し、下痢モデルと便秘モデルの両方に有効性を示し、有効用量以上でも効果過剰による下痢や便秘を誘発しないこと、ならびに本剤は高分子化合物であることから消化管から吸収されず、中枢神経、呼吸・循環器などには作用しないことが確認された。さらに、臨床試験においても、下痢状態と便秘状態のいずれにも有効であり、効果過剰によると考えられる下痢や便秘の発現率が低く、重大な副作用はみられなかった。これらのことから、本剤は IBS の治療薬として臨床上有用であることが認められ、平成 12 年 (2000 年) 7 月に承認された。

なお、本剤と同様にポリカルボフィルカルシウムを主成分とする製剤は、米国では止痢剤と緩下剤の両方の効果を持つ OTC として使用されている。

2023 年 7 月、マイラン EPD 合同会社からヴィアトリス製薬株式会社へ製造販売移管した。

## 2. 製品の特徴及び有用性

- ①過敏性腸症候群における、下痢・便秘、消化器症状に改善作用を示す。
- ②高い吸水性と保水性を有し、膨潤・ゲル化することで、下痢・便秘状態の両方に効果を発揮する (保水性試験：ラット)。
- ③酸性条件下では膨潤せず、中性条件下で膨潤・ゲル化し効果を発揮する。
- ④消化管の内腔において、便性状を正常化する。
- ⑤消化管から吸収されない (ラット)。
- ⑥承認時までの臨床試験では、751 例中 66 例 (8.79%) に、市販後の使用成績調査では、3,096 例中 68 例 (2.20%) に臨床検査値異常を含む副作用が認められた。(再審査終了時)

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

#### (1) 和名

ポリフル錠 500 mg

ポリフル細粒 83.3%

#### (2) 洋名

Polyful Tablets

Polyful Fine Granules

#### (3) 名称の由来

本剤の一般名であるポリカルボフィルカルシウムの下線部をとってポリフルと命名した。

### 2. 一般名

#### (1) 和名（命名法）

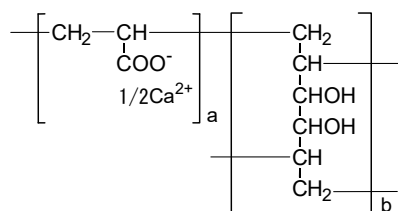
ポリカルボフィルカルシウム（JAN）

#### (2) 洋名（命名法）

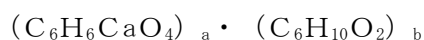
Polycarbophil calcium（JAN）

Polycarbophil（INN）

### 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）

本剤は架橋高分子であり、化学名は記載できないため、本質として記載した。

本質（和名）：3,4-ジヒドロキシ-1,5-ヘキサジエンにより架橋したポリアクリル酸のカルシウム塩

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

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

治験番号：HSR-237（錠）

HSR-237G（細粒）

### 7. CAS 登録番号

126040-58-2

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 有効成分の規制区分

規制区分なし

#### 2. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微黄白色の粉末である。

##### (2) 溶解性

ポリカルボフィルカルシウムの各種溶媒に対する溶解性 (20℃)

溶 媒	ポリカルボフィルカルシウム 1g を溶解するのに要する溶媒量 (ml)	日本薬局方の溶解性の表現
水	10000 以上	ほとんど溶けない
エタノール (95)	10000 以上	ほとんど溶けない
ジエチルエーテル	10000 以上	ほとんど溶けない
ヘキサン	10000 以上	ほとんど溶けない
0.1mol/L 塩酸試液	10000 以上	ほとんど溶けない
希水酸化ナトリウム試液	10000 以上	ほとんど溶けない

##### (3) 吸湿性

吸湿性である。なお、25℃、相対湿度 0～97% で 30 日間保存した時、低湿度条件では乾燥し、相対湿度 86% 以上で著しい吸湿性を認めた。

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：約 510℃（分解、熱分析法）

その他：該当しない

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当しない



### 3. 有効成分の各種条件下における安定性

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃・75%RH	36 ヶ月	アルミ袋	変化なし
60℃	30 日	シャーレ (ふた付き)	乾燥により乾燥減量値に減少が認められたが、他の測定項目に変化は認められなかった。
25℃・91%RH	30 日	シャーレ (ふた開放)	吸湿により乾燥減量値に増加が認められたが、他の測定項目に変化は認められなかった。
40℃・75%RH	30 日	シャーレ (ふた開放)	吸湿により乾燥減量値に増加が認められたが、他の測定項目に変化は認められなかった。
近紫外線	2 日	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン 製フィルムで覆う)	変化なし
蛍光灯 5000 ルクス	30 日	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン 製フィルムで覆う)	

測定項目：性状、確認試験、純度試験、乾燥減量、吸水能、カルシウム含量

### 4. 有効成分の確認試験法

- (1) 赤外吸収スペクトル測定法
- (2) カルシウム塩の定性反応(1)、(2)、(3)

### 5. 有効成分の定量法

キレート滴定法によるカルシウム定量

エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液で滴定する。

(指示薬:エリオクロムブラック T・塩化ナトリウム指示薬)

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別、規格及び性状

販売名	色	剤形	味	外形、大きさ、重量			
ポリフル錠 500 mg	白色	フィルム コーティ ング錠	—				
				長径	短径	厚さ	重量
				約 17.8mm	約 7.6mm	約 5.9mm	785mg
ポリフル細粒 83.3%	白色～ 微黄白色	細粒	甘い	—			

#### (2) 製剤の物性

溶出性：IV-8. 溶出性の項参照

#### (3) 識別コード

ポリフル錠 500 mg（錠剤表面に表示）：HC237

ポリフル細粒 83.3%（分包剤ヒートシールに表示）：HC236

#### (4) pH、浸透圧比、粘度、比重、無菌の旨及び安定な pH 域等

該当しない

#### (5) 酸価、ヨウ素価等

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量

ポリフル錠 500mg : 1 錠中 ポリカルボフィルカルシウム 乾燥物として 500mg を含む。

ポリフル細粒 83.3% : 1g 中 ポリカルボフィルカルシウム 乾燥物として 833mg を含む。

1 包 (0.6g) 中 ポリカルボフィルカルシウム 乾燥物として 500mg を含む。

1 包 (1.2g) 中 ポリカルボフィルカルシウム 乾燥物として 1000mg を含む。

#### (2) 添加物

ポリフル錠 500mg : 結晶セルロース、カルメロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、ヒプロメロース、マクロゴール 6000、酸化チタン、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、カルナウバロウ

ポリフル細粒 83.3% : 結晶セルロース、カルメロース、アスパルテーム (L-フェニルアラニン化合物)、ヒドロキシプロピルセルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク、含水二酸化ケイ素

### 3. 懸濁剤、乳剤の分散性に対する注意

該当しない

#### 4. 製剤の各種条件下における安定性

##### (1) ポリフル錠 500mg

##### 1) 長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25℃・60%RH	36 ヶ月	PTP/アルミピロー包装 ポリエチレン瓶	変化なし

測定項目：性状、吸水能、崩壊性、カルシウム含量

##### 2) 苛酷試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
60℃	30 日	シャーレ (ふた付き)	乾燥により重量がわずかに減少したが、他の測定項目に変化は認められなかった。
25℃・91%RH	30 日	シャーレ (ふた開放)	吸湿により重量が増加し、外観上わずかに膨張したが、他の測定項目に変化は認められなかった。
40℃・75%RH	30 日	シャーレ (ふた開放)	吸湿により重量が増加し、外観上わずかに膨張したが、他の測定項目に変化は認められなかった。
近紫外線	2 日	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン 製フィルムで覆う)	吸湿により重量がわずかに増加したが、他の測定項目に変化は認められなかった。
蛍光灯 5000lux	30 日	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン 製フィルムで覆う)	

測定項目：性状、確認試験、吸水能、崩壊性、カルシウム含量、重量変化

##### 3) 無包装状態での安定性<sup>1)</sup>

##### i) 熱、湿度、光に対する安定性 (社内資料)

##### 【試験項目及び試験方法】

##### ① 熱に対する安定性試験

保存条件：40℃

測定時期：1、2、3 ヶ月

保存形態：ガラス瓶

試験項目：外観、カルシウム含量、吸水能、硬度、崩壊試験、溶出試験

試験回数：各試験 1 回。ただし、カルシウム含量は 3 回測定し、その平均を用いる。

##### ②-1 湿度に対する安定性試験

保存条件：25℃、75%RH

測定時期：1、2、3 ヶ月

保存形態：シャーレ開放

試験項目：外観、カルシウム含量、吸水能、硬度、崩壊試験、溶出試験

試験回数：各試験 1 回。ただし、カルシウム含量は 3 回測定し、その平均を用いる。

②-2 湿度に対する安定性試験

保存条件：30℃、75%RH

測定時期：1、2、3 ヶ月

保存形態：シャーレ開放

試験項目：外観、カルシウム含量、吸水能、硬度、崩壊試験、溶出試験

試験回数：各試験 1 回。ただし、カルシウム含量は 3 回測定し、その平均を用いる。

③光に対する安定性試験

保存条件：5000lux (D65 ランプ)

測定時期：1、3、5 日 (それぞれ 12、36、60 万 lux・hr)

保存形態：無色ガラス瓶

試験項目：外観、カルシウム含量、吸水能、硬度、崩壊試験、溶出試験

試験回数：各試験 1 回。ただし、カルシウム含量は 3 回測定し、その平均を用いる。

【評価方法】

温度、湿度、光に対して、それぞれ評価し、以下の 3 段階に分類する。

評価分類

分類	分類基準
変化なし	すべての測定項目において、変化を認めなかった場合
変化あり (規格内)	いずれかの測定項目で、「規格内」の変化を認めた場合
変化あり (規格外)	いずれかの測定項目で、「規格外」(規格を逸脱する)の変化を認めた場合

(社内資料)

【試験結果】

試験結果を以下に示す。温度及び光条件においては、いずれの測定項目も変化を認めなかった。湿度条件においては、硬度低下 (30kg 以上→14~15kg) (規格内) を認めた。他の測定項目には変化を認めなかった。

①熱に対する安定性試験 (40℃、3 ヶ月)

試験項目	開始時	3 ヶ月	判定
外観	白色のフィルムコーティング錠	白色のフィルムコーティング錠	変化なし
カルシウム含量	20.2%	20.3%	変化なし
吸水能	44.4g/g	44.6g/g	変化なし
硬度	30kg以上	30kg以上	変化なし
崩壊試験	2.1~3.8分	2.4~5.9分	変化なし
溶出試験	95.4~98.7%	91.7~100.1%	変化なし
総合評価			変化なし

(社内資料)

②-1 湿度に対する安定性試験 (25°C/75%RH、3 ヶ月)

試験項目	開始時	3 ヶ月	判定
外観	白色のフィルム コーティング錠	白色のフィルム コーティング錠	変化なし
カルシウム含量	20.2%	20.2%	変化なし
吸水能	44.4g/g	44.5g/g	変化なし
硬度	30kg以上	14.3kg	変化あり (規格内)
崩壊試験	2.1~3.8分	6.7~9.4分	変化なし
溶出試験	95.4~98.7%	75.3~86.0%	変化なし
総合評価			変化あり (規格内)

(社内資料)

②-2 湿度に対する安定性試験 (30°C/75%RH、3 ヶ月)

試験項目	開始時	3 ヶ月	判定
外観	白色のフィルム コーティング錠	変化なし	変化なし
カルシウム含量	20.2%	20.2%	変化なし
吸水能	44.4g/g	45.1g/g	変化なし
硬度	30kg以上	14.9kg	変化あり (規格内)
崩壊試験	2.1~3.8分	6.9~9.6分	変化なし
溶出試験	95.4~98.7%	76.5~85.8%	変化なし
総合評価			変化あり (規格内)

(社内資料)

③光に対する安定性試験 (60 万 lux・hr)

試験項目	開始時	5 日	判定
外観	白色のフィルム コーティング錠	変化なし	変化なし
カルシウム含量	20.2%	20.2%	変化なし
吸水能	44.4g/g	44.3g/g	変化なし
硬度	30kg以上	30kg以上	変化なし
崩壊試験	2.1~3.8分	2.4~3.6分	変化なし
溶出試験	95.4~98.7%	93.8~99.4%	変化なし
総合評価			変化なし

(社内資料)

ii) 熱、湿度に対する安定性

【試験項目及び試験方法】

保存条件：25°C/91%RH、40°C/75%RH

測定時期：30 日

保存形態：シャーレ (ふた開放)

試験項目：性状、確認試験、吸水能、崩壊性、カルシウム含量、重量変化

【試験結果】

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C/91%RH	30日	シャーレ (ふた開放)	吸湿により重量が増加し、外観上わずかに膨張したが、他の測定項目に変化は認められなかった。
40°C/75%RH			吸湿により重量が増加し、外観上わずかに膨張したが、他の測定項目に変化は認められなかった。

※本剤の無包装状態での保存は弊社としては推奨していない。

(2) ポリフル細粒 83.3%

1) 長期保存試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C・60%RH	36 ヶ月	包装/アルミピロー包装 ポリエチレン瓶	変化なし

測定項目：性状、吸水能、溶出性、カルシウム含量

2) 苛酷試験

保存条件	保存期間	保存形態	結果
60°C	30日	シャーレ (ふた付き)	乾燥により重量がわずかに減少したが、他の測定項目に変化は認められなかった。
25°C・91%RH	30日	シャーレ (ふた開放)	吸湿により重量が増加し、わずかに凝集したが、他の測定項目には吸湿に伴う変化以外、変化は認められなかった。
40°C・75%RH	30日	シャーレ (ふた開放)	吸湿により重量が増加したが、他の測定項目には吸湿に伴う変化以外、変化は認められなかった。
近紫外線	2日	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン 製フィルムで覆う)	吸湿により重量がわずかに増加したが、他の測定項目に変化は認められなかった。
蛍光灯 5000lux	30日	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン 製フィルムで覆う)	

測定項目：性状、確認試験、吸水能、溶出性、製剤の粒度の試験、  
カルシウム含量、重量変化

3) 無包装状態での安定性<sup>2)</sup>

【試験項目及び試験方法】

熱、湿度に対する安定性試験

保存条件：25°C/91%RH、40°C/75%RH

測定時期：30日

保存形態：シャーレ（ふた開放）

試験項目：性状、確認試験、吸水能、溶出性、製剤の粒度の試験、カルシウム含量、重量変化

【試験結果】

保存条件	保存期間	保存形態	結果
25°C/91%RH	30日	シャーレ (ふた開放)	吸湿により重量が増加し、わずかに凝集したが、他の測定項目には吸湿に伴う変化以外、変化は認められなかった。
40°C/75%RH			吸湿により重量が増加したが、他の測定項目には吸湿に伴う変化以外、変化は認められなかった。

※本剤の無包装状態での保存は弊社としては推奨していない。

5. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

6. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

細粒剤の配合試験については別添資料[p. 60]参照。

7. 混入する可能性のある夾雑物

合成工程上、原薬へ混入する可能性がある類縁物質は次の通りである。

類縁物質名	化学名	構造式	示性式
アクリル酸	Acrylic acid	$\text{CH}_2=\text{CH}-\text{COOH}$	$\text{C}_3\text{H}_4\text{O}_2$

8. 溶出性

(1) ポリフル錠 500mg

崩壊試験で評価する。

(方法) 崩壊試験法の操作法 (2) により試験を行った。

条件：試験液 日局崩壊試験法第1液

補助盤 なし

(結果) 10分以内に崩壊した。

(2) ポリフル細粒 83.3%

(方法) 日局溶出試験法第2法 (パドル法) により試験を行った。

条件: 回転数 50rpm

試験液 日局崩壊試験法第1液

(結果) 10分間のCaの溶出率は75%以上であった。

## 9. 生物学的試験法

該当しない

## 10. 製剤中の有効成分の確認試験法

(1) 赤外吸収スペクトル測定法

(2) カルシウム塩の定性反応 (1)、(2)、(3)

## 11. 製剤中の有効成分の定量法

キレート滴定法によるカルシウム定量

エチレンジアミン四酢酸二水素二ナトリウム液で滴定する。

(指示薬: エリオクロムブラックT・塩化ナトリウム指示薬)

## 12. 力価

該当しない

## 13. 容器の材質

錠剤

PTP: ポリプロピレン、アルミ箔

バラ: (容器) ポリエチレン (キャップ) ポリプロピレン

細粒

分包: セロファン-ポリエチレンラミネートフィルム

瓶: (容器) ポリエチレン (キャップ) ポリプロピレン

## 14. 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  
過敏性腸症候群における便通異常（下痢、便秘）及び消化器症状

### 2. 効能又は効果に関連する注意

5. 効能又は効果に関連する注意  
本剤による治療は対症療法である。

<解説>

本剤は、消化管内において便の性状を正常化させることによって過敏性腸症候群による便通異常（下痢、便秘）や腹部症状（腹痛、腹部膨満感等）を改善する薬剤である。

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

6. 用法及び用量  
通常、成人にはポリカルボフィルカルシウムとして1日量1.5～3.0gを3回に分けて、食後に水とともに経口投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

V-5. (3) 用量反応探索試験の項参照

### 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注意

7.1 1日あたりの製剤量は以下のとおりである。

	1日投与量
錠	3～6錠
細粒	1.8～3.6g

7.2 下痢状態では1日1.5gでも効果が得られているので、下痢状態の場合には1日1.5gから投与を開始することが望ましい。

7.3 症状の改善が認められない場合、長期にわたって漫然と使用しないこと。（通常2週間）

<解説>

7.2 本剤の用量設定を目的として実施した無作為化並行用量反応試験（後期第Ⅱ相試験）において、下痢状態の場合には1.5g/日でも有効であることが認められていることから設定している。

病態別最終全般改善度（無作為化並行用量反応試験）<sup>3)</sup>

病態	投与群	改善率 (%) (改善以上)
下痢状態	0.3g 群	43.5 (20/46 例)
	1.5g 群	67.4 (29/43 例)
	3.0g 群	76.1 (35/46 例)
便秘状態	0.3g 群	30.8 ( 8/26 例)
	1.5g 群	47.1 ( 8/17 例)
	3.0g 群	72.7 (16/22 例)

7.3 用法及び用量通りに使用しても効果が認められない場合、他の器質的疾患の存在の可能性があり、長期間にわたって漫然と投与すべきではない。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

該当資料なし

### (2) 臨床薬理試験<sup>4)</sup>

健常成人男子 19 名を対象に、単回投与及び反復投与試験を行った。

単回投与試験では、健常成人男子 3 名に食後 30 分に本剤（錠剤）0.5, 1.0, 2.0, 3.0g をそれぞれ単回経口投与した。2.0g については食後投与と同一被験者で食前 30 分の経口投与も行った。その結果、いずれの投与群においても本剤に起因する自覚症状及び他覚所見（血圧、脈拍、体温及び心電図）及び臨床検査において、臨床的に問題となる異常所見及び異常変動は認められなかった。排便状況においても下痢あるいは便秘の訴えはなく、臨床上問題となる便性状の変化は認められなかった。また、本剤が約 20% のカルシウムを含有することから、カルシウム関連成分（血中総 Ca 濃度、尿中 Ca 排泄量）について検討したが、臨床的に問題となるような異常変動は認められなかった。

反復投与試験では、本剤を 6.0g/日（分 3、毎食後）7 日間経口投与したが、単回投与と同様に臨床的に問題となる異常所見及び異常変動は認められなかった。排便状況についても、臨床上問題となる排便回数や便性状の変化は認められなかった。

（注）本剤の承認されている用法及び用量は 1 日 1.5～3.0g（分 3）である。

### (3) 用量反応探索試験<sup>5)</sup>

過敏性腸症候群（IBS）の患者 122 例を対象に、本剤（錠剤）1.5, 3.0, 6.0g/日（分3）を2週間毎食後経口投与した結果、最終全般改善度の改善率は、1.5g 群 60.6%（20/33 例）、3.0g 群 59.3%（16/27 例）、6.0g 群 60.0%（18/30 例）で3群ともほぼ同じであり、有意差はなかった。また、最終全般改善度と概括安全度を総合的に勘案して評価した有用度の有用率は、1.5g 群 60.6%（20/33 例）、3.0g 群 53.3%（16/30 例）、6.0g 群 53.1%（17/32 例）であった。副作用の発現率は1.5g 群 0%（0/37 例）、3.0g 群 11.8%（4/34 例）、6.0g 群 17.1%（6/35 例）で3群間に有意差が認められたが、多重性を考慮した各群間の比較では有意差は認められなかった。

（注）本剤の承認されている用法及び用量は1日1.5～3.0g（分3）である。

### (4) 検証的試験

#### 1) 有効性検証試験

<後期第Ⅱ相試験>

過敏性腸症候群（IBS）の患者 270 例を対象に、本剤（錠剤）0.3, 1.5, 3.0g/日（分3）を2週間毎食後経口投与し、二重盲検群間比較試験を行った。その結果、最終全般改善度の改善率は、0.3g 群 38.9%（28/72 例）、1.5g 群 61.7%（37/60 例）、3.0g 群 75.0%（51/68 例）であり、用量反応性が確認され、1.5g/日群及び3.0g/日群はいずれも0.3g/日群に比べて高い改善率を示した。副作用及び臨床検査値の異常変動については、いずれの群においても臨床上問題となるものはなく、発現率で3群間に有意差はなく、用量反応性も認められなかった。また、最終全般改善度と概括安全度を総合的に勘案して評価した有用度の有用率は、0.3g 群 37.3%（28/75 例）、1.5g 群 57.1%（36/63 例）、3.0g 群 70.0%（49/70 例）で、3.0g 群が最も高かった。<sup>3)</sup>

副作用は6.5%（155 例中 10 例）に認められ、主な副作用は口渇 1.3%（2/155 例）、発疹・皮疹 1.9%（3/155 例）であった<sup>6)</sup>。

（注）本剤の承認されている用法及び用量は1日1.5～3.0g（分3）である。

<第Ⅲ相二重盲検比較試験><sup>7)</sup>

過敏性腸症候群（IBS）の患者 238 例を対象に、本剤（錠剤）3.0g/日（分3）及び対照薬を2週間経口投与し二重盲検群間比較試験を行った結果、本剤の臨床的有用性が認められた。本剤投与群の最終全般改善度の改善率は、63.6%（56/88 例）であった。副作用及び臨床検査値の異常変動は、臨床上特に問題となるものはなく、最終全般改善度と概括安全度を総合的に勘案して評価した有用度の有用率は、55.6%（50/90 例）であった。

副作用は11.1%（99 例中 11 例）に認められ、主な副作用は口渇 4.0%（4/99 例）、発疹・皮疹 4.0%（4/99 例）であった<sup>8)</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

有効性解析対象 2780 例（使用成績調査）のうち判定不能の 19 例を除く 2761 例における改善率は 89.5% でした。病型別（下痢型、便秘型、交替型）にみてもいずれの層も 85% 以上の改善率でした。

		全般改善度			合計	判定不能	改善率 (%)
		改善	不変	悪化			
症例数		2471	270	20	2761	19	89.5
病型	下痢型	1149	93	10	1252	5	91.8
	便秘型	780	112	5	897	6	87.0
	交替型*	542	65	5	612	8	88.6

改善率：改善/合計×100

\*：投与開始から効果判定時までの自覚症状の推移と併用薬剤等の効果を含めた総合評価

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<sup>3)、5)、7)、9)~18)</sup>

過敏性腸症候群（IBS）の患者における改善率は、1.5g/日で 62.1%（64/103 例）、3.0g/日で 63.8%（287/450 例）であった。

試験別、剤形別及び投与量別の最終全般改善度

試験の種類	最終全般改善度 (%)	
	1.5g/日	3.0g/日
用量反応探索試験（前期第Ⅱ相試験）	60.6 (20/ 33 例)	59.3 ( 16/ 27 例)
無作為化並行用量反応試験（後期第Ⅱ相試験）	61.7 (37/ 60 例)	75.0 ( 51/ 68 例)
比較試験（第Ⅲ相二重盲検比較試験：錠剤）	—	63.6 ( 56/ 88 例)
一般臨床試験（錠剤）	70.0 ( 7/ 10 例)	61.6 (114/185 例)
一般臨床試験（細粒剤）	—	61.0 ( 50/ 82 例)
合計	62.1 (64/103 例)	63.8 (287/450 例)

## 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

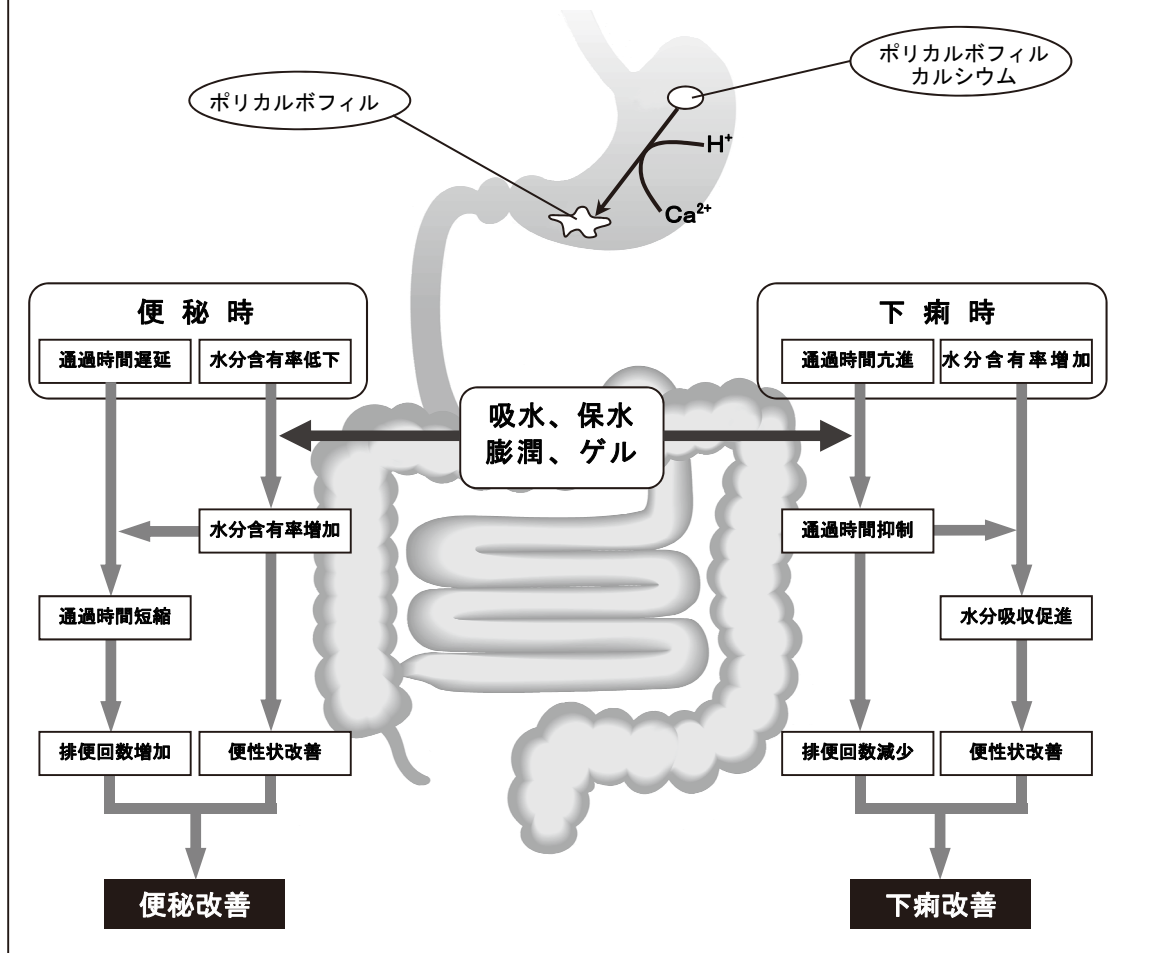
#### (1) 作用部位・作用機序

作用機序（監修：公立黒川病院 管理者/東北大学 名誉教授 本郷道夫）

ポリカルボフィルカルシウムは、酸性条件下でカルシウムを脱離することから、胃内でカルシウムが脱離してポリカルボフィルになり、ポリカルボフィルは、小腸や大腸のような中性条件下で高い吸水性と保水性を示し、吸水に伴い膨潤・ゲル化する。

したがって、下痢時には、ポリカルボフィルが増加した水分を吸水してゲル化することにより、亢進した消化管内容物の通過時間を遅延させて排便回数を減少する。また、通過時間の遅延は便中水分の吸収を促し便性状を改善する。一方、便秘時にはポリカルボフィルが消化管内で水分を吸水して膨潤し、内容物を軟化もしくは容量を増加させることで遅延した消化管内容物の通過時間を短縮させて排便回数を増加する。また、吸水した水分を保持することにより、便中水分の減少が抑制されて便性状を改善する。

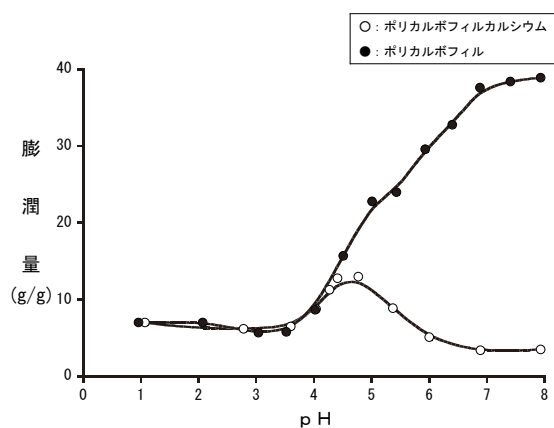
このように、ポリカルボフィルカルシウムは、生体に吸収されずに消化管の内腔において内容物の性状を正常化させることにより下痢と便秘を改善すると考えられる。



## 1) ポリカルボフィルカルシウムの物理学的特性

### i) ポリカルボフィルカルシウムの pH-膨潤特性

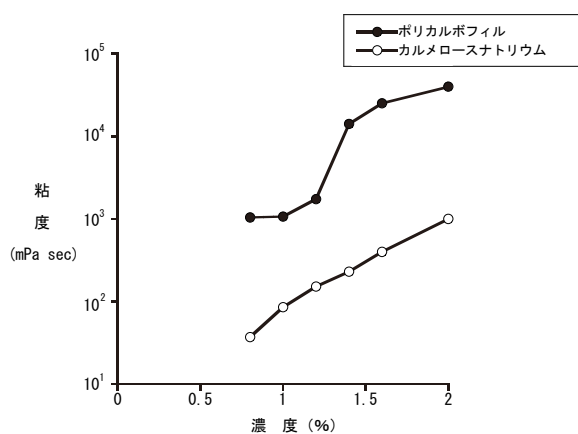
ポリカルボフィルカルシウム及び 0.1mol/L 塩酸試液で脱カルシウム処理した遊離酸 (ポリカルボフィル) の各 pH の緩衝液における膨潤量について試験した結果、ポリカルボフィルカルシウムは弱酸性で最大約 13 倍の水を吸水したが、遊離酸となったポリカルボフィルは中性条件下で重量の 35 倍以上の水を吸収して膨潤・ゲル化した。



ポリカルボフィルカルシウムの pH-膨潤特性

### ii) ポリカルボフィルの粘度変化

ポリカルボフィルの粘度は濃度とともに上昇し、その程度はカルメロースナトリウムよりも高かった<sup>19)</sup>。



ポリカルボフィルの粘度

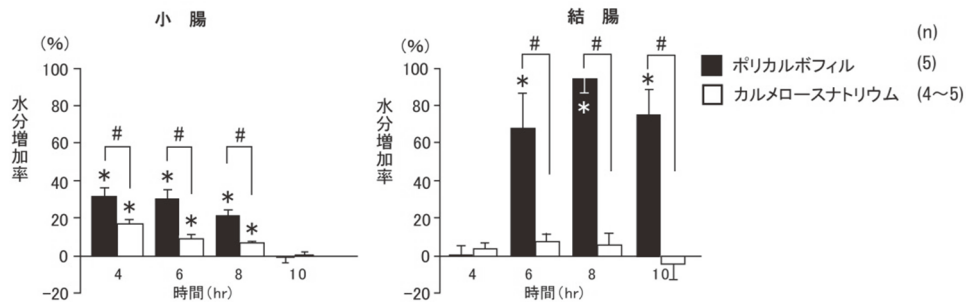
1.5%炭酸水素ナトリウム溶液で調整したポリカルボフィルゲル粘度を回転粘度計により測定。

## 2) 消化管内水分保持作用

ポリカルボフィルはラットにおいて、腸管の水分分泌に影響することなく腸管内で水分を保持した。

### i) ラットの消化管内水分保持作用

ラット (SD 系) において、消化管内の水分保持作用について検討した。ポリカルボフィル及びカルメロースナトリウムを 1000mg/kg の用量で経口投与して 4, 6, 8, 10 時間後に小腸と結腸を摘出し、腸管内容物の水分含量を測定した。ポリカルボフィルは小腸では投与後 8 時間まで、結腸では投与後 6 時間から 10 時間以降まで水分含量の増加作用を示した。カルメロースナトリウムは小腸では投与後 8 時間まで水分含量増加作用を示したが、結腸においては水分含量に変化を及ぼさなかった。



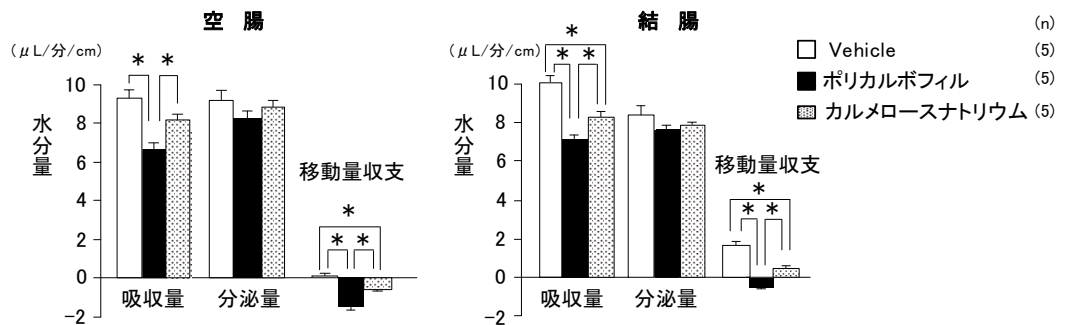
平均±標準誤差

### 消化管内水分保持効果

水分含量は腸管内容物の単位乾燥重量当たりの水分の重量とし、水分増加率は、対照群に対する各薬物の水分含量の増加率を示す。対照群に対して、\* ; p<0.05、カルメロースナトリウムに対して、# ; p<0.05 (Student の t-検定)。

### ii) ラットの消化管の水分吸収と分泌に及ぼす影響<sup>20)</sup>

ラット (Wistar 系) において、消化管の水分吸収に抵抗して消化管内で水分を保持する作用について検討した。ウレタン麻酔下に空腸又は結腸の内腔を生体位に灌流した。灌流液中には <sup>3</sup>H<sub>2</sub>O 及び <sup>14</sup>C 標識ポリエチレングリコールを加え、灌流前と灌流後のサンプル液中の放射エネルギーから消化管の水分吸収量と移動量収支を求め、分泌量を算出した。ポリカルボフィル及びカルメロースナトリウムは 1% の濃度で灌流液に加えた。ポリカルボフィルは腸管による水の吸収量を減少させたが、分泌に対しては影響を及ぼさなかった。カルメロースナトリウムも同様の作用を示した。



平均±標準誤差

### 腸管を介した水の移動に及ぼす影響

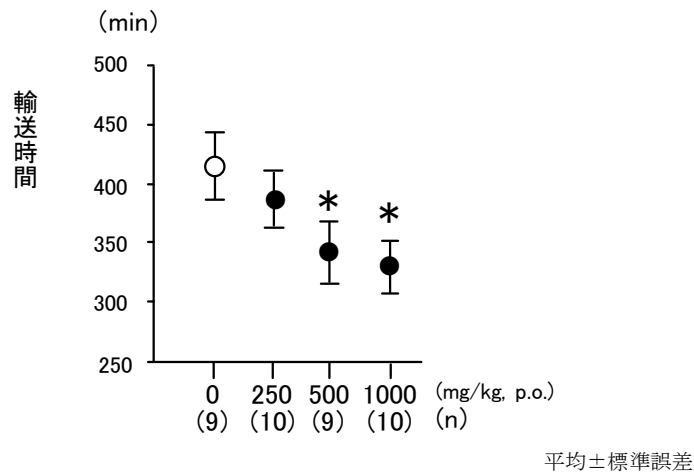
\* ; p<0.05 (Scheffe' の多重比較検定)。

### 3) 消化管内容物輸送調節作用

ポリカルボフィルはマウス及びラットにおいて、亢進させた消化管内容物の輸送を抑制し、遅延させた消化管内容物の輸送を改善した。

#### i) 正常マウスの全腸管輸送能に対する作用<sup>21)</sup>

正常マウス (ICR 系) において、消化管内容物の輸送に対する効果を検討した。マーカーとして硫酸バリウムを経口投与後、硫酸バリウムが便中に排出されるまでの時間を測定した。ポリカルボフィルを硫酸バリウム投与の 1 時間前に経口投与したとき、500mg/kg 以上の用量で排出時間を短縮する作用を示した。

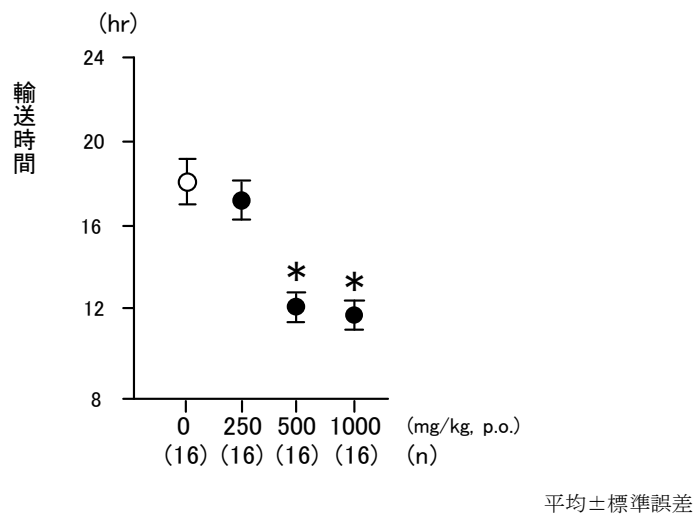


#### 正常マウスの全腸管輸送能時間に対する作用

コントロール群に対して、\* ;  $p < 0.05$  (Williams の多重比較検定)。

#### ii) 正常ラットの全腸管輸送能に対する作用<sup>21)</sup>

正常ラット (SD 系) において、消化管内容物の輸送に対する効果を検討した。マーカーとしてカルミンを経口投与後、カルミンが便中に排出されるまでの時間を測定した。ポリカルボフィルをカルミンと同時に経口投与したとき、500mg/kg 以上の用量でカルミンの排出時間を短縮する作用を示した。



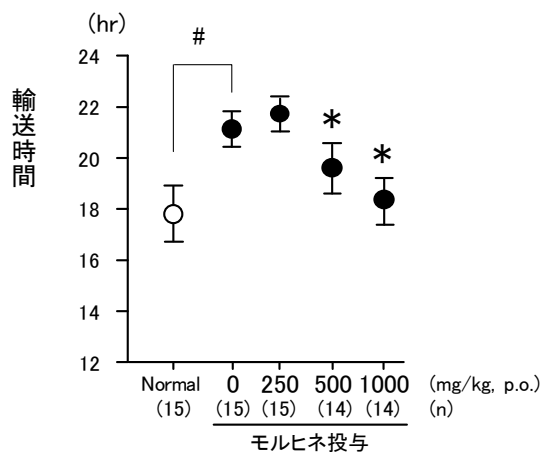
#### 正常ラットの全腸管輸送能時間に対する作用

コントロール群に対して、\* ;  $p < 0.05$  (Williams の多重比較検定)。



iii) モルヒネ抑制下におけるラットの全腸管輸送能に対する作用<sup>21)</sup>

ラット (SD 系) において、モルヒネ投与により遅延した消化管内容物の輸送に対する改善効果を検討した。ポリカルボフィルをカルミンと同時に経口投与し 1 時間後にモルヒネを経口投与したとき、500mg/kg 以上の用量でカルミンの排出時間を短縮する作用を示した。



平均±標準誤差

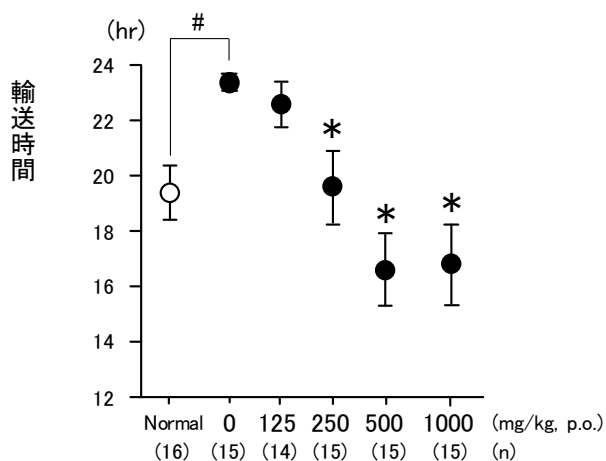
**モルヒネ抑制下におけるラットの全腸管輸送能に対する作用**

コントロール群に対して、\* ; p<0.05 (Williams の多重比較検定)。

Normal (モルヒネ無処置) に対して、# ; p<0.05 (Student の t-検定)。

iv) 低繊維食給与下におけるラットの全腸管輸送能に対する作用<sup>21)</sup>

ラット (SD 系) において、繊維成分の摂取不足により遅延した消化管内容物の輸送に対する改善効果を検討した。ポリカルボフィルをカルミンと同時に経口投与したとき、低繊維食給与によって遅延したカルミン排出時間を用量依存的に短縮させる作用を示し、その作用は 250mg/kg 以上の用量において有意であった。



平均±標準誤差

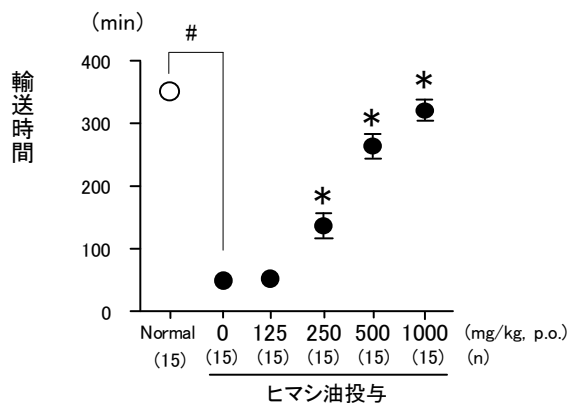
**低繊維食給与ラットの全腸管輸送能に対する作用**

コントロール群に対して、\* ; p<0.05 (Williams の多重比較検定)。

Normal (通常食給与) に対して、# ; p<0.05 (Student の t-検定)。

v) ヒマシ油亢進下におけるラットの全腸管輸送能に対する作用<sup>21)</sup>

ラット (Wistar 系) において、ヒマシ油投与により促進された消化管内容物の輸送に対する抑制効果を検討した。一夜絶食させたラットに、ポリカルボフィルをカルミンと同時に経口投与し1時間後にヒマシ油を経口投与したとき、250mg/kg 以上の用量でカルミン排出時間を延長させる作用を示した。



平均±標準誤差

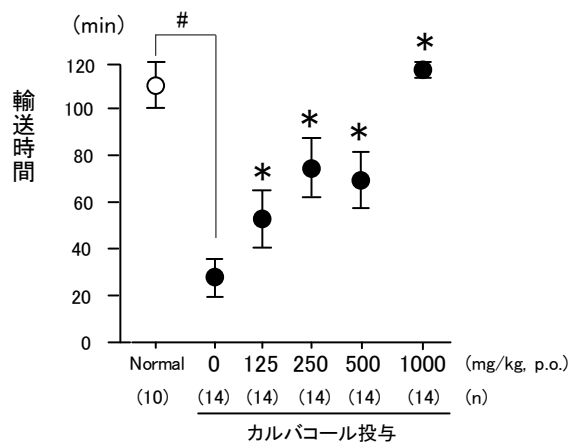
ヒマシ油亢進下におけるラットの全腸管輸送能に対する作用

コントロール群に対して、\* ; p<0.05 (Williams の多重比較検定)。

Normal (ヒマシ油無処置) に対して、# ; p<0.05 (Student の t-検定)。

vi) カルバコール亢進下におけるマウスの全腸管輸送能に対する作用<sup>21)</sup>

マウス (ICR 系) において、カルバコール投与により促進された消化管内容物の輸送に対する抑制効果を検討した。一夜絶食させたマウスに、ポリカルボフィルをカルミンと同時に経口投与し1時間後にカルバコールを皮下投与したとき、125mg/kg 以上の用量でカルミン排出時間を延長させる作用を示した。



平均±標準誤差

カルバコール亢進下におけるマウスの全腸管輸送能に対する作用

コントロール群に対して、\* ; p<0.05 (Williams の多重比較検定)。

Normal (カルバコール無処置) に対して、# ; p<0.05 (Student の t-検定)。

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) 下痢抑制効果

ポリカルボフィルはマウス、ラット及びイヌの下痢モデルに対して抑制作用を示したが、便秘を誘発しなかった。

#### i) イヌのセンノシド誘発下痢に対する抑制効果<sup>22)</sup>

イヌ（ビーグル犬）において、消化管粘膜を刺激して腸液の分泌と消化管の運動を亢進させるセンノシドによる下痢に対する効果を検討した。ポリカルボフィルカルシウムをセンノシド投与前日から食後 30 分に反復経口投与したとき、1000mg/kg/日以上の用量で下痢便の発現率を、2000mg/kg/日の用量で下痢回数と平均及び最高便水分含有率を低下させた。ロペラミドは 0.3mg/kg（センノシド投与 2 時間前に単回経口投与）で下痢回数、便湿重量、平均及び最高便水分含有率を低下させた。トリメブチンでは 200mg/kg/日（センノシド投与前後 2 時間に経口投与）の用量で便湿重量を低下させた以外には著明な作用を示さなかった。ポリカルボフィルカルシウムとロペラミドはセンノシド誘発下痢を抑制した。

#### センノシド誘発下痢抑制効果（センノシド投与後 12 時間）：イヌ

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

平均±標準誤差

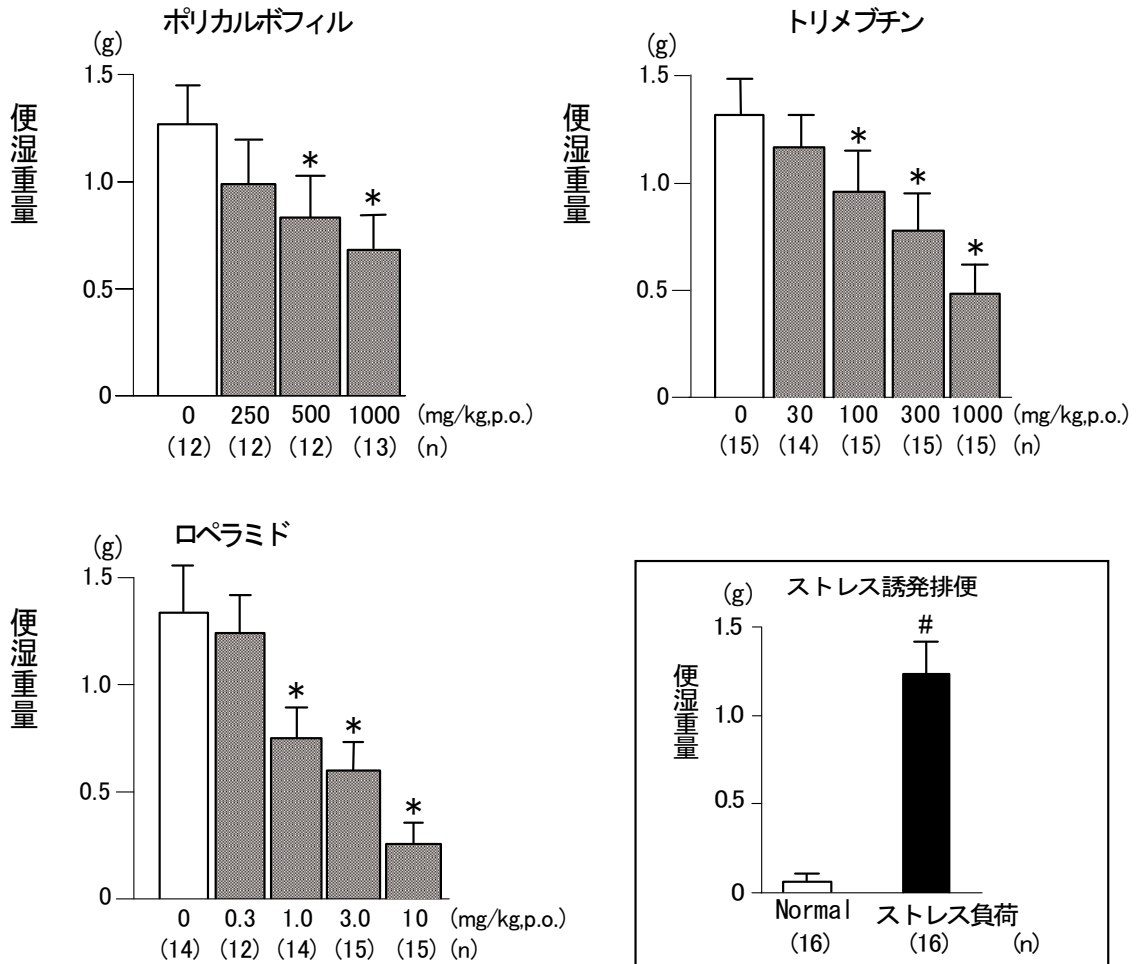
便が正常な形態を失って泥状～水様となった場合を下痢と判定した。便水分含有率は便湿重量に対する便水分含量の割合を示し、平均便水分含有率は個体毎の全ての便の平均値を、最高便水分含有率は観察時間内の便水分含有率の最高値を示す。下痢便の発現率は排便回数に対する下痢回数の割合を示す。

正常イヌに対して、#; p<0.05 (Student の t-検定), 0mg/kg 投与群 (空カプセルのみ投与) に対して、

\* ; p<0.05 (Williams の多重比較検定)。

ii) ラットの拘束ストレス誘発排便に対する抑制効果<sup>23)</sup>

過敏性腸症候群の動物モデルとして報告されているラット (Wistar 系) の拘束ストレス誘発排便に対する効果を検討した。各薬物はストレス負荷 1 時間前に経口投与した。ポリカルボフィルは 500mg/kg 以上の用量で拘束ストレスによって増加した排便を有意に減少させた。トリメブチンは 100mg/kg 以上で有意な抑制作用を示した。ロペラミドも 1.0mg/kg 以上の用量で有意な抑制作用を示した。



平均±標準誤差

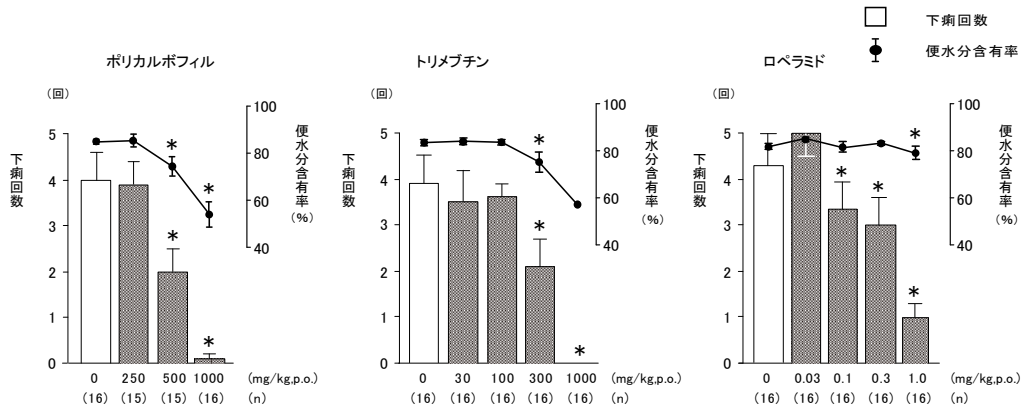
ラットの拘束ストレス誘発排便に対する各薬物の抑制作用

コントロール群に対して、\* ; p<0.05 (Williams の多重比較検定)。

Normal (麻酔のみ処置) に対して、# ; p<0.05 (Student の t-検定)。

iii) ラットのヒマシ油誘発下痢に対する抑制効果<sup>23)</sup>

ラット (Wistar 系) において、消化管粘膜を刺激して分泌性下痢を誘発するヒマシ油による下痢に対する効果を検討した。各薬物はヒマシ油投与の1時間前に経口投与した。ポリカルボフィルは500mg/kg以上の用量で下痢回数と便水分含有率を低下させた。トリメブチンは300mg/kg以上の用量で下痢回数を減少させ、ロペラミドは0.1mg/kg以上の用量で下痢回数を、1.0mg/kgの用量で便水分含有率を低下させた。



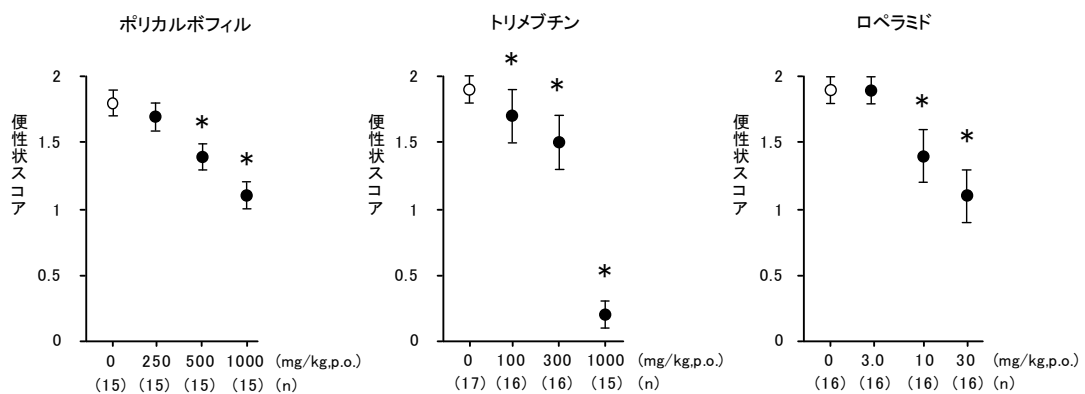
平均±標準誤差

ラットのヒマシ油誘発下痢に対する各薬物の抑制作用

下痢回数は無形便 (水様又は泥状) の排出回数。便水分含有率は便湿重量に対する便水分含量の割合を示す。コントロール群に対して、\* ; p < 0.05 (Williams の多重比較検定)。

iv) マウスの PGE<sub>2</sub> 誘発下痢に対する抑制効果<sup>23)</sup>

マウス (ICR 系) において、消化管に存在する生理活性物質であり、腸液の分泌と消化管運動に関与している PGE<sub>2</sub> による下痢に対する効果を検討した。各薬物は PGE<sub>2</sub> 投与の1時間前に経口投与した。ポリカルボフィルは500mg/kg以上の用量で有意に便性状を改善した。トリメブチンとロペラミドは各々100mg/kg、10mg/kg以上の用量で便性状を改善した。



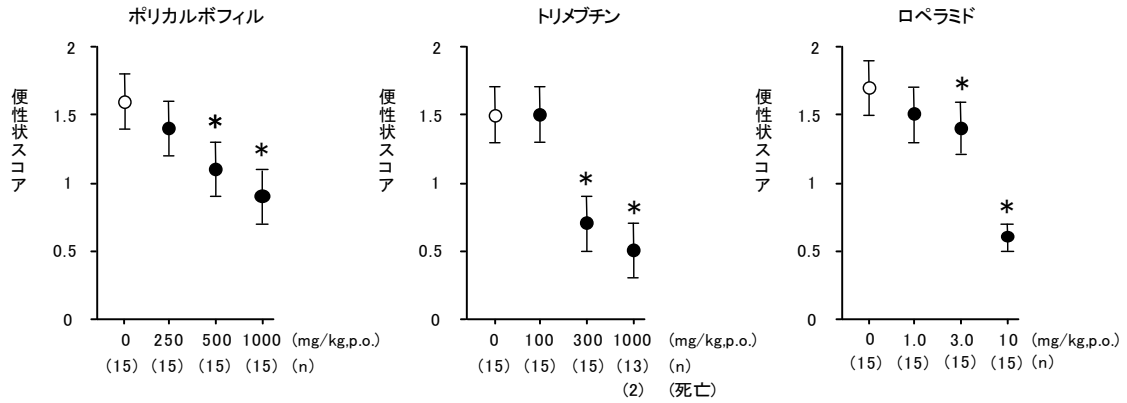
平均±標準誤差

マウスの PGE<sub>2</sub> 誘発下痢に対する各薬物の抑制作用

便性状スコアは観察時間内に排出された便のうち、最も性状が悪化したものを採用し、正常:0、軟便:1、水様便:2で表した。コントロール群に対して、\* ; p < 0.05 (Williams の多重比較検定)。

v) マウスの 5-HT 誘発下痢に対する抑制効果<sup>23)</sup>

マウス (ICR 系) において、消化管に存在する生理活性物質であり、腸液の分泌と消化管運動に関与している 5-HT による下痢に対する効果を検討した。各薬物は 5-HT 投与の 1 時間前に経口投与した。ポリカルボフィルは 500mg/kg 以上の用量で便性状を改善した。トリメブチンとロペラミドは各々 300mg/kg、3.0mg/kg 以上の用量で便性状を改善した。



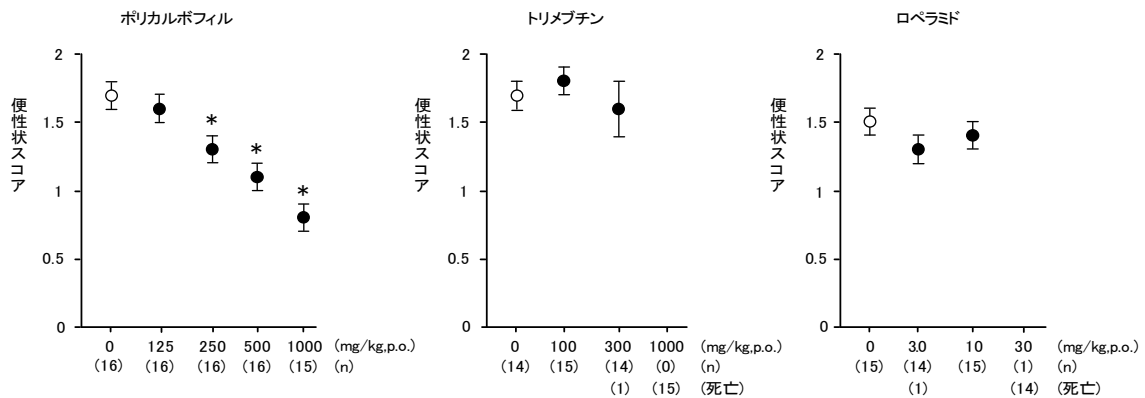
平均 ± 標準誤差

マウスの 5-HT 誘発下痢に対する各薬物の抑制作用

便性状スコアは観察時間内に排出された便のうち、最も性状が悪化したものを採用し、正常：0、軟便：1、水様便：2 で表した。コントロール群に対して、\* ; p<0.05 (Williams の多重比較検定)。

vi) マウスのカルバコール誘発下痢に対する抑制効果<sup>23)</sup>

マウス (ICR 系) において、アセチルコリン様作用により消化管の運動と分泌を促進するカルバコールによる下痢に対する効果を検討した。各薬物はカルバコール投与の 1 時間前に経口投与した。ポリカルボフィルは 250mg/kg 以上の用量で便性状を改善した。トリメブチンとロペラミドは各々 300mg/kg、10mg/kg の用量では作用を示さず、それ以上の用量では死亡例が頻発したため、評価を行わなかった。



平均 ± 標準誤差

マウスのカルバコール誘発下痢に対する各薬物の抑制作用

便性状スコアは観察時間内に排出された便のうち、最も性状が悪化したものを採用し、正常：0、軟便：1、水様便：2 で表した。コントロール群に対して、\* ; p<0.05 (Williams の多重比較検定)。

## 2) 便秘改善効果

ポリカルボフィルはラット及びイヌの排便量を増加し、ラット便秘モデルに対して改善作用を示したが、下痢は誘発しなかった。

### i) イヌの排便増加効果<sup>22)</sup>

正常イヌ（ビーグル犬）において排便に対する効果を検討した。ポリカルボフィルカルシウムを毎食後 30 分に経口投与したとき、1000mg/kg/日以上用量で排便回数を、2000mg/kg/日の用量で便湿重量、便水分含量を増加させたが、下痢は認められなかった。便水分含有率は 1000mg/kg/日の用量で低下したが、軽度であった。トリメブチンは 300mg/kg/日（毎食後 30 分に経口投与）の用量で排便回数と便湿重量を減少させた。カルメロースナトリウム（毎食後 30 分に経口投与）とセンノシド（食後 4 時間に単回投与）は用量依存的に便湿重量、便水分含量、便水分含有率及び下痢発現率を増加させたが、排便回数の増加は各々 2000mg/kg/日、100mg/kg/日の用量で有意であった。

### イヌの排便に及ぼす影響

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

平均±標準偏差

便水分含量は便湿重量から乾燥後の重量を差し引いた値、便水分含有率は便湿重量に対する便水分含量の割合を示す。0mg/kg 投与群（空カプセルのみ投与）に対して、\* ; p<0.05 (Williams の多重比較検定)。

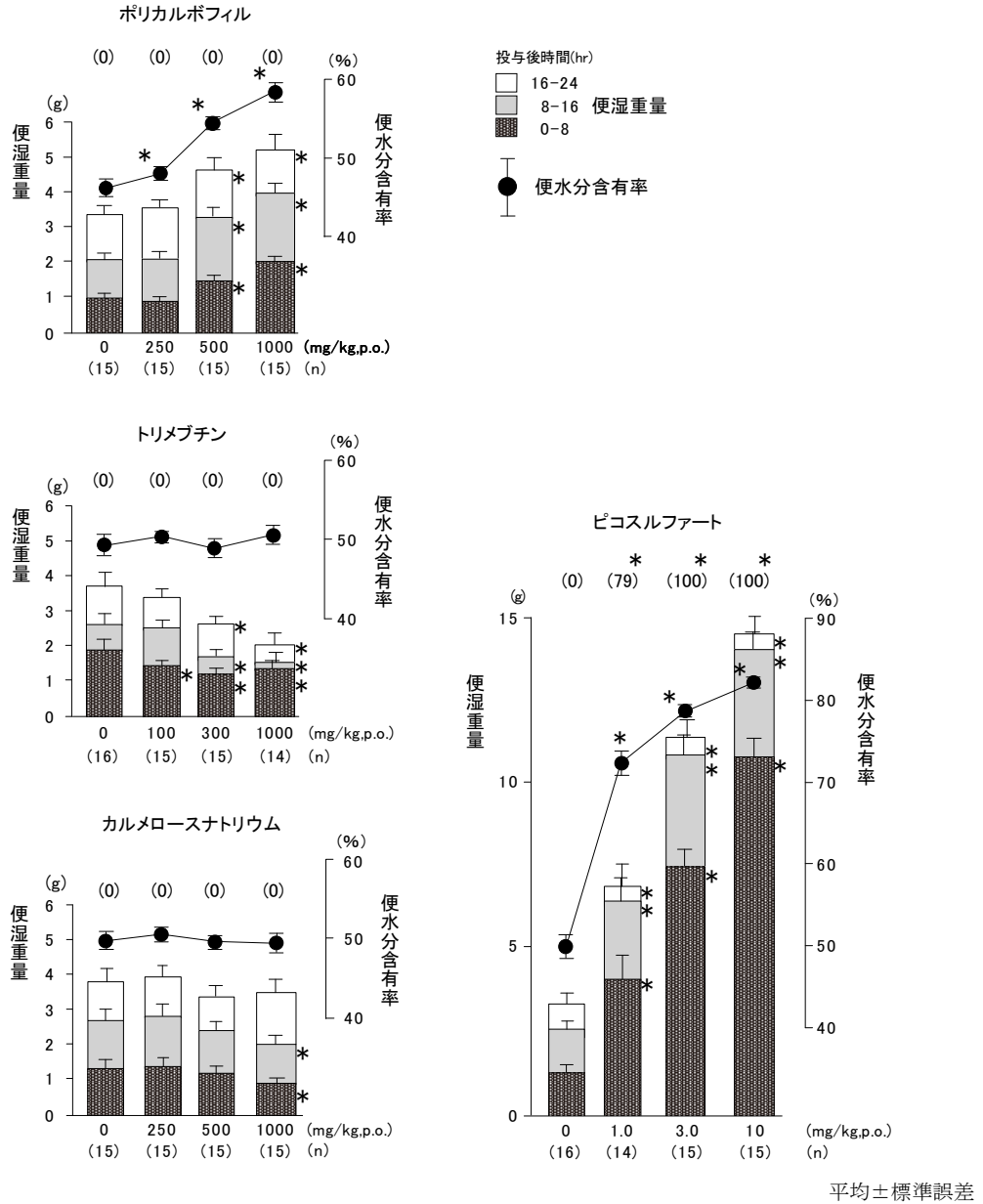
下痢発現率は観察時間内に下痢を呈した個体の発現率を示し、\* ; p<0.05 (Fisher の直接確率法)。

a) 初回投与から 2 日に評価

b) 初回投与日に評価

ii) ラットの排便増加効果<sup>23)</sup>

正常ラット (SD 系) において排便に対する効果を検討した。ポリカルボフィルをラットに経口投与したとき、500mg/kg 以上の用量で便湿重量を増加させた。また、便水分含有率を増加させたが、下痢の発現は認められなかった。ピコスルファートは 1.0mg/kg (経口投与) 以上の用量で便湿重量増加作用を示したが、著明に水分含有率を増加させ、便性状も下痢を呈していた。トリメブチンは 100mg/kg (経口投与) 以上の用量で便湿重量を減少させたが、便水分含有率及び便性状に著明な変化は認められなかった。カルメロースナトリウムは 1000mg/kg (経口投与) で便湿重量が減少したが軽度であり、便水分含有率及び便性状に著明な変化は認められなかった。



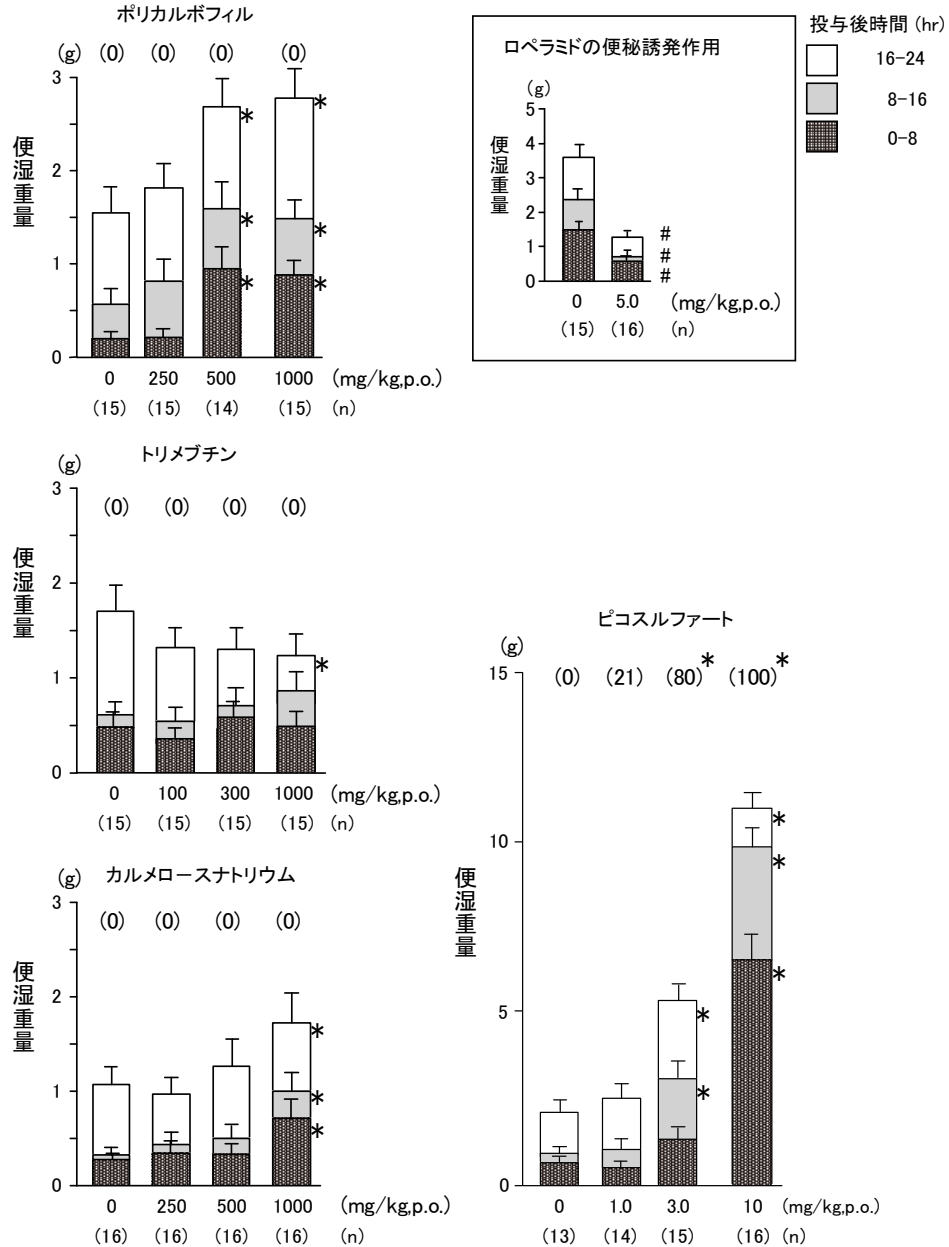
ラットの排便に及ぼす影響

便湿重量は、各時間帯の累積重量を、便水分含有率は 24 時間の平均値を表す。コントロール群に対して\* ; p<0.05 (Williams の多重比較検定)。棒グラフ上の ( ) 内の数値は下痢発現個体の百分率を示し、\* ; p<0.05 (Fisher の直接確率法)。



iii) ラットのロペラミド誘発便秘に対する改善効果<sup>23)</sup>

ラット (SD 系) において、消化管内容物の輸送能と腸液分泌を抑制するロペラミドによって誘発される便秘に対する効果を検討した。各薬物はロペラミド投与の 1 時間前に経口投与した。ポリカルボフィルはロペラミドの投与で減少した便湿重量を 500mg/kg 以上の用量で増加させる作用を示したが、下痢は誘発しなかった。トリメブチンは 1000mg/kg の用量で便湿重量を減少させた。ピコスルファートは 3.0mg/kg 以上で便湿重量を増加させたが、同用量で下痢を誘発した。カルメロースナトリウムも 1000mg/kg の用量で便湿重量増加作用を示した。



平均±標準誤差

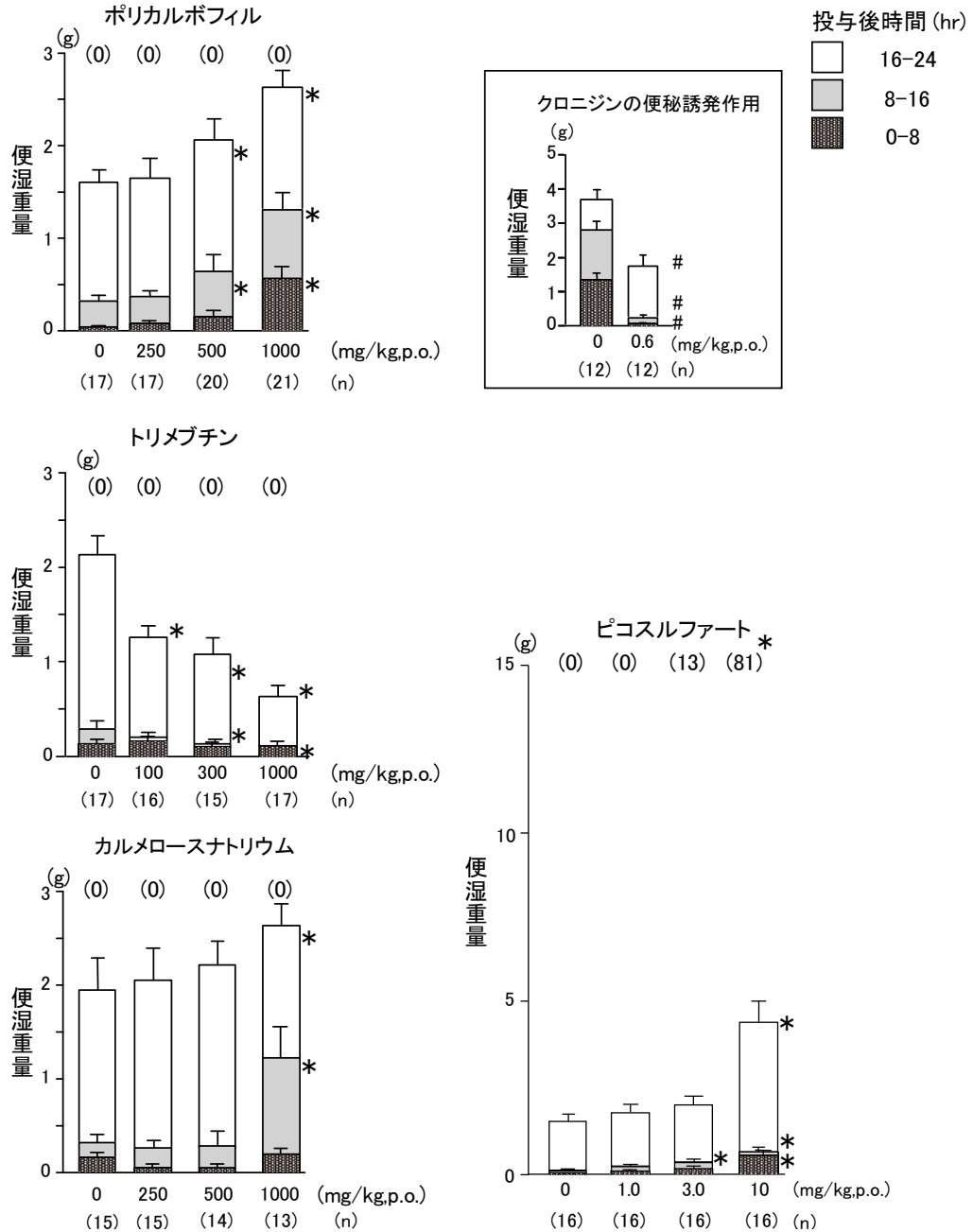
ラットのロペラミド誘発便秘に対する各薬物の作用

各時間帯の累積重量について、コントロール群に対して#;p<0.05 (Student の t-検定), \* ; p<0.05 (Williams の多重比較検定)。

棒グラフ上の ( ) 内の数値は下痢発現個体の百分率を示し、\* ; p<0.05 (Fisher の直接確率法)。

iv) ラットのクロニジン誘発便秘に対する改善効果<sup>23)</sup>

ラット (SD 系) において、結腸運動を抑制し、また、消化管の水分吸収を促進するクロニジンによって誘発される便秘に対する効果を検討した。各薬物はクロニジン投与の 1 時間前に経口投与した。ポリカルボフィルはクロニジン投与により減少した便湿重量を 500mg/kg 以上の用量で増加させる作用を示したが、下痢は誘発しなかった。トリメブチンは 100mg/kg 以上の用量で便湿重量を減少させた。ピコスルファートは 3.0mg/kg 以上の用量で下痢の増加を伴って便湿重量を増加させた。カルメロースナトリウムは 1000mg/kg の用量で便湿重量増加作用を示した。



平均±標準誤差

ラットのクロニジン誘発便秘に対する各薬物の作用

各時間帯の累積重量について、コントロール群に対して#;p<0.05 (Student の t-検定), \*; p<0.05 (Williams の多重比較検定)。  
棒グラフ上の ( ) 内の数値は下痢発現個体の百分率を示し、\* ; p<0.05 (Fisher の直接確率法)。

v) ラットの低繊維食給餌便秘モデルに対する改善効果<sup>23)</sup>

ラット (SD 系) において、繊維摂取不足により便湿重量と便水分含有率が減少した便秘状態に対する効果を検討した。低繊維食を 7 日間給餌して便秘を誘発した後、各薬物を経口投与した。ポリカルボフィルは減少した便湿重量を 250mg/kg 以上の用量で、便水分含有率を 125mg/kg 以上の用量で増加させた。トリメブチンは 300mg/kg 以上の用量で便湿重量並びに便水分含有率を有意に減少させた。カルメロースナトリウムは 500mg/kg 以上で便湿重量増加作用を、1000mg/kg で便水分含有率増加作用を示した。ピコスルファートは 0.3mg/kg 以上で便水分含有率を、1.0mg/kg 以上で便湿重量を増加させたが、同じ用量で下痢を誘発した。

ラットの低繊維食便秘に対する作用 (薬剤投与後 24 時間)

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

平均±標準誤差

コントロール群に対して、\* ; p<0.05 (Williams の多重比較検定)。

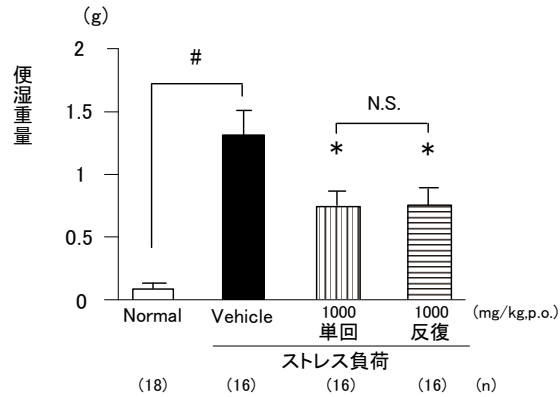
通常食に対して、# ; p<0.05 (Student の t-検定)。

下痢発現率は下痢発現個体の百分率を示し、\* ; p<0.05 (Fisher の直接確率法)。

### 3) 反復投与試験

#### i) ラットの拘束ストレス誘発排便に対する効果

ポリカルボフィル 1000mg/kg を7日間反復経口投与したときの誘発排便抑制効果は同じ用量を単回投与した場合と差がなく、ポリカルボフィルの効果は反復投与によって減弱されなかった。



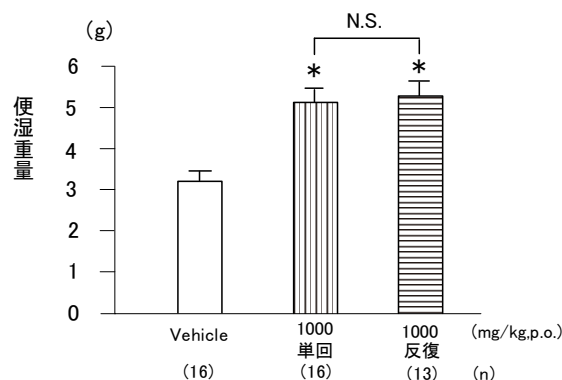
平均±標準誤差

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

Normal (麻酔のみ処置) に対して、# ;  $p < 0.05$ 、Vehicle に対して、\* ;  $p < 0.05$ 。N. S. ; 有意差なし (Student の t-検定)。

#### ii) ラットの排便増加効果

ポリカルボフィル 1000mg/kg を7日間反復経口投与したときの便湿重量増加効果は同じ用量を単回投与した場合と差がなく、ポリカルボフィルの便湿重量増加効果は反復投与によって減弱されなかった。



平均±標準誤差

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

Vehicle (コントロール群) に対して、\* ;  $p < 0.05$ 。N. S. ; 有意差なし (Student の t-検定)。

## VII. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移・測定法

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当しない（ポリカルボフィルカルシウムは吸収されて作用を示す薬剤ではない）

#### (2) 最高血中濃度到達時間

該当しない

#### (3) 通常用量での血中濃度<sup>3)</sup>

##### 1) 単回投与

該当しない

<参考>

ラットに<sup>14</sup>C標識ポリカルボフィルカルシウム 100mg/kg を経口投与したときの血中放射能濃度は、検出限界（0.2 μg eq./mL）以下であった<sup>24)</sup>。

また、メピリゾール処置により潰瘍を形成した消化管損傷ラットにおいても、同様の結果が得られた。

イヌに<sup>14</sup>C標識ポリカルボフィルカルシウム 100mg/kg を経口投与したときの血中放射能濃度は、検出限界（0.2 μg eq./mL）以下であった<sup>24)</sup>。

##### 2) 反復投与

該当しない

#### (4) 中毒症状を発現する血中濃度

該当しない

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 吸収速度定数

該当しない

#### (2) バイオアベイラビリティ

該当しない

#### (3) 消失速度定数

該当しない

#### (4) クリアランス

該当しない

#### (5) 分布容積

該当しない

#### (6) 血漿蛋白結合率

該当しない

### 3. 吸収

該当しない

<参考>

以下のような試験成績から、ポリカルボフィルカルシウムは消化管から吸収されないと考えられる。

#### 1) 血中濃度及び排泄<sup>24)</sup>

ラットに <sup>14</sup>C 標識ポリカルボフィルカルシウム 100mg/kg を経口投与したとき、血液中、組織中、尿中及び胆汁中に放射能は検出されなかった。

イヌに <sup>14</sup>C 標識ポリカルボフィルカルシウム 100mg/kg を経口投与したとき、血液中及び尿中に放射能は検出されなかった。

#### 2) 全身オートラジオグラフィー<sup>24)</sup>

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

#### 3) 消化管吸収試験<sup>24)</sup>

ラット消化管 *in situ* ループ内に <sup>14</sup>C 標識ポリカルボフィルカルシウム及び <sup>14</sup>C 標識ポリカルボフィル 100mg/kg を投与したときの放射能残存率は、ほぼ 100%であった。

##### ラットにおける消化管吸収

部位	投与後 4 時間の放射能残存率(投与量に対する%)	
	<sup>14</sup> C 標識ポリカルボフィルカルシウム	<sup>14</sup> C 標識ポリカルボフィル
胃	95.4±1.7	96.2±2.5
十二指腸	101.0±2.2	101.8±1.2
空腸	98.7±4.1	96.0±1.5
回腸	102.4±3.3	100.9±3.9
結直腸	101.1±2.3	100.7±3.9

平均±標準誤差 (n=4)

#### 4) 消化管損傷ラットにおける吸収

メピリゾール処置により潰瘍を形成した消化管損傷ラットにおいても、血液中、尿中及び胆汁中に放射能は検出されなかったことより、ポリカルボフィルカルシウムは正常な状態と同様に消化管に潰瘍などの損傷がある場合も、吸収される可能性はほとんどないものと考えられた。

#### 4. 分布

##### (1) 血液—脳関門通過性

該当しない

<参考>

ラットに  $^{14}\text{C}$  標識ポリカルボフィルカルシウム 100mg/kg を経口投与したとき、胃内容物及び腸内容物を除く全ての組織において放射能の分布は認められなかった<sup>24)</sup>。

##### (2) 胎児への移行性

該当しない

##### (3) 乳汁中への移行性

該当しない

##### (4) 髄液への移行性

該当資料なし

<参考>

ラットに  $^{14}\text{C}$  標識ポリカルボフィルカルシウム 100mg/kg を経口投与したとき、胃内容物及び腸内容物を除く全ての組織において放射能の分布は認められなかった<sup>24)</sup>。

##### (5) その他の組織への移行性

該当資料なし

<参考>

ラットに  $^{14}\text{C}$  標識ポリカルボフィルカルシウム 100mg/kg を経口投与したとき、胃内容物及び腸内容物を除く全ての組織において放射能の分布は認められなかった。また、各消化管内容物及び糞中放射能の回収率の総計は、ほぼ 100%であった<sup>24)</sup>。

#### 5. 代謝

##### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>

ラット腸内容物を採取し、 $^{14}\text{C}$  標識ポリカルボフィルカルシウムまたは  $^{14}\text{C}$  標識ポリカルボフィル 20mg と嫌気性条件下で反応させ、ラット腸内細菌による代謝について検討した結果、反応時に得られた気体及び反応液中に酢酸エチルで抽出されるような低分子化合物の生成は認められなかった<sup>24)</sup>。

ラットに  $^{14}\text{C}$  標識ポリカルボフィルカルシウム 100mg/kg を経口投与し、消化管内代謝について検討した結果、消化管内容物及び糞中に酢酸エチルで抽出されるような低分子化合物の生成は認められなかった<sup>24)</sup>。

以上のことから、ポリカルボフィルカルシウムは腸内細菌による代謝を受けず、消化管内での代謝も受けないものと考えられた。

##### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP450 等) の分子種

該当資料なし

##### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当しない

(4) 代謝物の活性の有無及び比率

該当資料なし

(5) 活性代謝物の速度論的パラメータ

該当資料なし

6. 排泄

(1) 排泄部位

糞中

(2) 排泄率

(3) 排泄速度

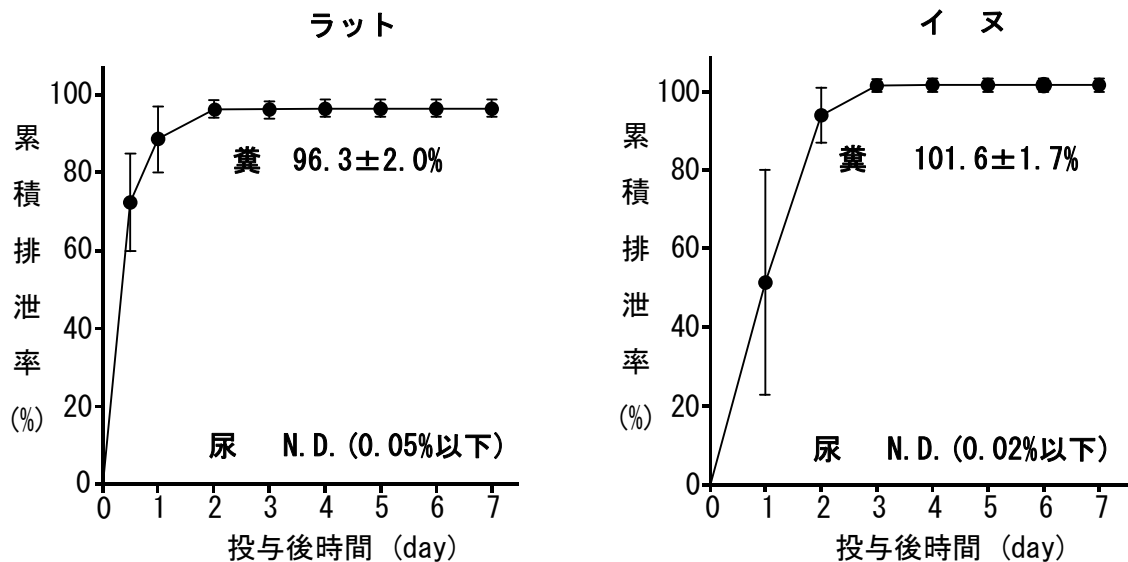
該当資料なし

<参考>

ラット及びイヌに  $^{14}\text{C}$  標識ポリカルボフィルカルシウム 100mg/kg を経口投与したときの尿糞中排泄について検討した結果、尿中に放射能の排泄は認められず、糞中に投与放射能のほぼ 100% が回収された<sup>24)</sup>。

また、ラットに  $^{14}\text{C}$  標識ポリカルボフィルカルシウム 100mg/kg を経口投与したときの胆汁中排泄について検討した結果、胆汁及び尿中にはいずれも放射能は認められず、糞及び消化管内容物中から投与放射能のほぼ 100% が回収された<sup>24)</sup>。

メピリゾール処置により潰瘍を形成した消化管損傷ラットに、 $^{14}\text{C}$  標識ポリカルボフィルカルシウム 100mg/kg を経口投与したときの尿糞中及び胆汁中排泄について検討した結果、尿・胆汁中に放射能は認められず、糞及び消化管内容物中から投与放射能のほぼ 100% が回収された。



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



## 7. 透析等による除去率

### (1) 腹膜透析

該当資料なし

### (2) 血液透析

該当しない

### (3) 直接血液灌流

該当しない

## 8. その他

### (1) 薬物の吸収に及ぼす影響

イヌに各種薬物を単独投与及びポリカルボフィルカルシウム 200mg/kg を併用投与し、各種薬物の血漿中濃度推移を指標として、ポリカルボフィルカルシウムの併用が他剤の吸収に及ぼす影響について検討した。薬物としては、トリメブチンマレイン酸塩、ジアゼパム、チキジウム臭化物、シメチジン及びジギトキシンを検討した。その結果、併用薬物の血漿中濃度はいずれの時間においても単独投与及びポリカルボフィルカルシウム併用投与時で差は認められず、薬物速度論的パラメータについても両者間に差は見られなかった。したがって、ポリカルボフィルカルシウムはこれら薬物の吸収に影響を及ぼさないものと考えられた<sup>25)</sup>。

イヌにおける各種薬物の薬物速度論的パラメータに及ぼす

ポリカルボフィルカルシウム 200mg/kg 併用投与の影響（クロスオーバー法）

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

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

## (2) 栄養物質の吸収に及ぼす影響

糖 (3-O-メチル-D-グルコース)、アミノ酸 (L-フェニルアラニン)、ビタミン (ビタミンA) 及び脂質 (ホスファチジルコリン) の吸収に及ぼすポリカルボフィルの影響について、*in situ* modified ループ法を用いて検討した。その結果、ポリカルボフィル投与後の 3-O-メチル-D-グルコース、L-フェニルアラニン、ビタミンA及びホスファチジルコリンのいずれの回収率もコントロール群と差がなく ( $p>0.05$ )、ポリカルボフィルによる影響は認められなかった。したがって、生体内においてポリカルボフィルが栄養物質の吸収に影響を及ぼす可能性は低いと考えられた<sup>26)</sup>。

### ラットを用いた *in situ* modified ループ法による [<sup>3</sup>H] 標識した栄養物質の回収率

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

平均±標準誤差、n=3~5

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

## 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

設定されていない

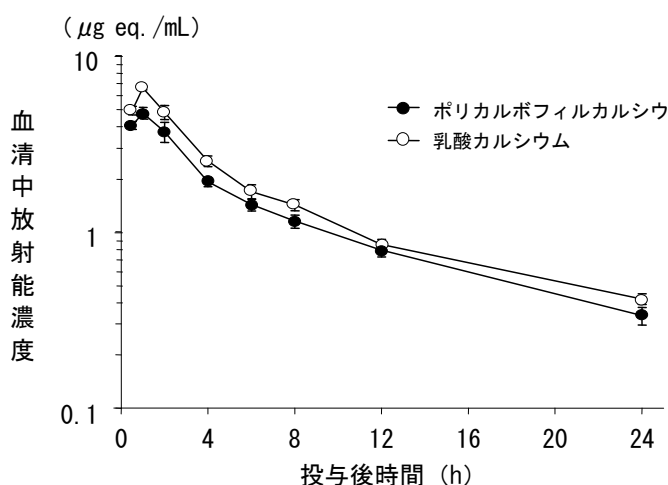
### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 2.1 急性腹部疾患（虫垂炎、腸出血、潰瘍性結腸炎等）の患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.2 術後イレウス等の胃腸閉塞を引き起こすおそれのある患者 [症状を悪化させるおそれがある。]
- 2.3 高カルシウム血症の患者 [高カルシウム血症を助長するおそれがある。]
- 2.4 腎結石のある患者 [腎結石を助長するおそれがある。]
- 2.5 腎不全（軽度及び透析中を除く）のある患者 [9.2.1 参照]
- 2.6 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

<解説>

- 2.1 このような疾患を持つ患者では本剤によって腸粘膜が刺激され、反射的に蠕動運動が亢進し、症状を悪化させるおそれがある。
- 2.2 本剤は消化管から吸収されず、消化管内で膨潤し作用を発現する。術後イレウス等の胃腸閉塞を引き起こすおそれのある患者では症状を悪化させるおそれがある。
- 2.3~2.5 動物実験（ラット、経口）においてポリカルボフィルカルシウムの投与により乳酸カルシウム投与時と同程度にカルシウムが吸収されることが確認されている（下図参照）<sup>27)</sup>。



<sup>45</sup>Ca 標識化合物をラットに経口投与した時の血清中放射能濃度

2.3～2.4 カルシウム剤と同様、高カルシウム血症の患者に投与された場合には尿細管や糸球体の機能障害などを発現又は悪化させるおそれがあり、腎結石のある患者に投与された場合には、腎結石症の悪化、腎の石灰化並びに尿管結石を誘発するおそれがある<sup>28)</sup>。

2.5 腎不全の患者では腎機能が低下しているため、重症度によってはカルシウムの排泄が十分に行われず、体内にカルシウムが蓄積し、組織への石灰沈着を助長するおそれがある。軽度腎不全のめやすとしては、第Ⅰ期（Seldin 分類：表参照）の症例が該当すると考えられるので、第Ⅱ期から第Ⅳ期については透析中の患者を除いて禁忌である。〔透析中の患者及び軽度の腎不全のある患者はⅧ-6. (2) 腎機能障害患者の項参照〕

**慢性腎不全の病期分類（Seldin 分類）<sup>29)</sup>**

第Ⅰ期	腎予備能減少期：腎機能は50%以上で、排泄機能は維持され、血中溶質の蓄積は生じない。
第Ⅱ期	代償性腎不全期：腎機能が50～30%で、尿濃縮力の低下により多尿、夜尿が生じる。軽度の高窒素血症が出現する。
第Ⅲ期	非代償性腎不全期：腎機能が30～5%に低下し、多尿期を経て次第に尿量も減少に向かう。高窒素血症も著明となり、腎不全の諸症状〔尿濃縮力の低下（多尿）、貧血、アシドーシスなど〕が出現する。
第Ⅳ期	尿毒症期：腎機能は5%以下で尿毒症に伴う多彩な症状が認められ、放置すれば早期に尿毒症性昏睡にまで進行して死亡する。

2.6 承認時までの臨床試験において発疹、そう痒感の過敏症状が認められている。従って、本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に投与した場合は、ショック、アナフィラキシー等、重篤な副作用が発現する可能性がある。

**3. 効能又は効果に関連する注意とその理由**

V-2. 効能又は効果に関連する注意の項参照

**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の項参照

## 5. 重要な基本的注意とその理由

設定されていない

## 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 高カルシウム血症があらわれやすい患者

高カルシウム血症を起こすおそれがある。

##### 9.1.2 無酸症・低酸症が推定される患者及び胃全切除術の既往のある患者

本剤の薬効が十分に発揮されない可能性がある。

<解説>

9.1.1 高カルシウム血症があらわれやすい患者では、本剤の投与により高カルシウム血症を起こすおそれがある。

9.1.2 本剤は胃内の酸性条件下でカルシウムを脱離してポリカルボフィルとなり、このポリカルボフィルが腸内の中性条件下で水分を吸収し、膨潤・ゲル化して効果を示す。従って、無酸症・低酸症が推定される患者及び胃全切除術の既往のある患者では、本剤の薬効が十分に発揮されないおそれがある。

### (2) 腎機能障害患者

#### 9.2 腎機能障害患者

##### 9.2.1 腎不全（軽度及び透析中を除く）のある患者

投与しないこと。組織への石灰沈着を助長するおそれがある。 [2.5 参照]

##### 9.2.2 透析中の患者及び軽度の腎不全のある患者

組織への石灰沈着を助長するおそれがある。

<解説>

9.2.2 腎不全（軽度及び透析中を除く）のある患者では、本剤投与によりカルシウムが吸収され、組織への石灰沈着を助長するおそれがあるため禁忌である。透析中の患者及び軽度の腎不全のある患者については以下の理由により慎重投与とした [VIII-2. 禁忌内容とその理由の項参照]。

透析中の患者：透析患者では、高リン血症を起こす可能性があるため、その予防及び治療を目的としてカルシウム剤が投与されており<sup>30)</sup>、カルシウムの血中濃度チェックが行われることから、カルシウムの過剰は防止できる。

軽度腎不全のある患者：Seldin 分類（表参照）における第 I 期の症例が該当すると考えられる。これらの患者では、腎機能は 50%以上と排泄機能はある程度維持されている。

#### 慢性腎不全の病期分類（Seldin 分類）<sup>29)</sup>

第 I 期	腎予備能減少期：腎機能は 50%以上で、排泄機能は維持され、血中溶質の蓄積は生じない。
第 II 期	代償性腎不全期：腎機能が 50～30%で、尿濃縮力の低下により多尿、夜尿が生じる。軽度の高窒素血症が出現する。
第 III 期	非代償性腎不全期：腎機能が 30～5%に低下し、多尿期を経て次第に尿量も減少に向かう。高窒素血症も著明となり、腎不全の諸症状〔尿濃縮力の低下（多尿）、貧血、アシドーシスなど〕が出現する。
第 IV 期	尿毒症期：腎機能は 5%以下で尿毒症に伴う多彩な症状が認められ、放置すれば早期に尿毒症性昏睡にまで進行して死亡する。

- (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。

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

**9.7 小児等**

小児等を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

**9.8 高齢者**

減量するなど用量に留意すること。一般に高齢者では腎機能が低下していることが多く、高カルシウム血症があらわれやすい。

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

10.2 併用注意（併用に注意すること）		
薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
活性型ビタミンD製剤 アルファカルシドール カルシトリオール 等	高カルシウム血症があらわれるおそれがある。	これらの薬剤は腸管でのカルシウム吸収を促進させる。
カルシウム剤 L-アスパラギン酸カルシウム 乳酸カルシウム水和物 等	(1) 高カルシウム血症があらわれるおそれがある。 (2) 本剤の作用が減弱するおそれがある。	(1) 本剤はカルシウムを含有（ポリカルボフィルカルシウム 1.0 g 中にカルシウムとして約 200mg 含有）するため、これらの薬剤と併用するとカルシウムの過剰摂取となる。 (2) 本剤はカルシウムが脱離して薬効を発揮するが、カルシウムとの共存下では再結合により薬効が減弱する。
強心配糖体 ジゴキシン 等	これらの薬剤の作用を増強し、不整脈等を誘発するおそれがある。	カルシウムは強心配糖体の心筋収縮力増強作用を強める。
テトラサイクリン系抗生物質 テトラサイクリン ミノサイクリン 等 ニューキノロン系抗菌剤 ノルフロキサシン シプロフロキサシン塩酸塩水和物 トスフロキサシントシル酸塩水和物 等	これらの薬剤の作用を減弱するおそれがある。	カルシウムイオンはこれらの薬剤とキレートを形成し、吸収を阻害する。
プロトンポンプ阻害剤 オメプラゾール ランソプラゾール 等 H <sub>2</sub> 受容体拮抗剤 ファモチジン ラニチジン 等 制酸剤 水酸化アルミニウムゲル・水酸化マグネシウム 乾燥水酸化アルミニウムゲル 等	本剤の作用が減弱するおそれがある。	本剤は酸性条件下でカルシウムが脱離して薬効を発揮するが、これらの薬剤の胃内 pH 上昇作用によりカルシウムの脱離が抑制される。

<解説>

①活性型ビタミンD製剤・強心配糖体

本剤と活性型ビタミンD製剤、強心配糖体との併用に当たっては注意が必要である。

活性型ビタミンD製剤

活性型ビタミンD製剤を併用した場合、Ca<sup>2+</sup>の吸収並びに再吸収促進作用により血清カルシウムがさらに上昇し、高カルシウム血症がおこるおそれがある。

強心配糖体

強心配糖体の作用は、心筋細胞内のカルシウム濃度に依存すると考えられており<sup>31)</sup>、カルシウム濃度を上昇させるような薬剤と併用した場合、強心配糖体の作用が増強（心筋収縮力の増強）し、不整脈等が発現するおそれがある。

②その他

本剤が他の薬剤の吸収に及ぼす影響をトリメブチンマレイン酸塩、ジアゼパム、チキジウム臭化物、シメチジン及びジギトキシンの血漿中濃度を指標としてイヌで検討した結果、本剤はいずれの薬剤の吸収にも影響を及ぼさなかった<sup>25)</sup>。

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

設定されていない

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～2%未満	頻度不明
過敏症	発疹、そう痒感	
血液	白血球減少	
消化器	嘔気・嘔吐、口渇、腹部膨満感、 下痢、便秘、腹痛、腹鳴	
肝臓	AST上昇、ALT上昇	γ-GTP上昇、ALP上昇、総ビリル ビン上昇、LDH上昇
その他	浮腫、頭痛、尿潜血陽性、尿蛋白 陽性	



◆項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

項目	承認時迄の状況 <sup>注)</sup>	使用成績調査 (2000. 7. 3~2004. 7. 2)	合計
調査施設数	123	583	703
調査症例数	751	3096	3847
副作用等の発現症例数	66	68	134
副作用等の発現件数	87	95	182
副作用等の発現症例率 (%)	8.79	2.20	3.48
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数) 率 (%)		
感染症および寄生虫症	0	1 (0.03)	1 (0.03)
単純ヘルペス	0	1 (0.03)	1 (0.03)
血液およびリンパ系障害	0	5 (0.16)	5 (0.13)
貧血	0	5 (0.16)	5 (0.13)
代謝および栄養障害	1 (0.13)	3 (0.10)	4 (0.10)
食欲不振	1 (0.13)	2 (0.06)	3 (0.08)
高カリウム血症	0	1 (0.03)	1 (0.03)
精神障害	1 (0.13)	1 (0.03)	2 (0.05)
うつ病	0	1 (0.03)	1 (0.03)
睡眠障害	1 (0.13)	0	1 (0.03)
神経系障害	2 (0.27)	2 (0.06)	4 (0.10)
浮動性めまい	0	1 (0.03)	1 (0.03)
頭痛	2 (0.27)	1 (0.03)	3 (0.08)
眼障害	0	1 (0.03)	1 (0.03)
アレルギー性結膜炎	0	1 (0.03)	1 (0.03)
心臓障害	1 (0.13)	0	1 (0.03)
動悸	1 (0.13)	0	1 (0.03)
血管障害	1 (0.13)	0	1 (0.03)
潮紅	1 (0.13)	0	1 (0.03)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.13)	2 (0.06)	3 (0.08)
呼吸困難	1 (0.13)	0	1 (0.03)
アレルギー性鼻炎	0	1 (0.03)	1 (0.03)
上気道の炎症	0	1 (0.03)	1 (0.03)
胃腸障害	27 (3.60)	29 (0.94)	56 (1.46)
腹部膨満	2 (0.27)	4 (0.13)	6 (0.16)
腹痛	2 (0.27)	5 (0.16)	7 (0.18)
上腹部痛	0	2 (0.06)	2 (0.05)
異常便	0	1 (0.03)	1 (0.03)
裂肛	1 (0.13)	0	1 (0.03)
腸雑音異常	2 (0.27)	0	2 (0.05)
大腸炎	0	1 (0.03)	1 (0.03)
虚血性大腸炎	0	1 (0.03)	1 (0.03)
便秘	4 (0.53)	7 (0.23)	11 (0.29)
下痢	3 (0.40)	2 (0.06)	5 (0.13)
消化不良	1 (0.13)	1 (0.03)	2 (0.05)
悪心	8 (1.07)	4 (0.13)	12 (0.31)
口腔内不快感	1 (0.13)	0	1 (0.03)
急性膵炎	0	2 (0.06)	2 (0.05)
口内炎	1 (0.13)	1 (0.03)	2 (0.05)
嘔吐	5 (0.67)	2 (0.06)	7 (0.18)
胃粘膜病変	0	1 (0.03)	1 (0.03)

項目	承認時迄の状況 <sup>注)</sup>	使用成績調査 (2000.7.3~2004.7.2)	合計
副作用等の種類	副作用等の種類別発現症例 (件数)		率 (%)
肝胆道系障害	0	2 (0.06)	2 (0.05)
肝機能異常	0	2 (0.06)	2 (0.05)
皮膚および皮下組織障害	15 (2.00)	5 (0.16)	20 (0.52)
湿疹	1 (0.13)	0	1 (0.03)
紅斑	1 (0.13)	0	1 (0.03)
多汗症	0	1 (0.03)	1 (0.03)
そう痒症	5 (0.67)	1 (0.03)	6 (0.16)
発疹	10 (1.33)	1 (0.03)	11 (0.29)
蕁麻疹	0	2 (0.06)	2 (0.05)
筋骨格系および結合組織障害	0	1 (0.03)	1 (0.03)
筋痛	0	1 (0.03)	1 (0.03)
腎および尿路障害	2 (0.27)	2 (0.06)	4 (0.10)
血尿	2 (0.27)	0	2 (0.05)
頻尿	0	1 (0.03)	1 (0.03)
蛋白尿	0	1 (0.03)	1 (0.03)
尿閉	0	1 (0.03)	1 (0.03)
全身障害および投与局所様態	15 (2.00)	1 (0.03)	16 (0.42)
胸部不快感	1 (0.13)	0	1 (0.03)
顔面浮腫	2 (0.27)	0	2 (0.05)
冷感	0	1 (0.03)	1 (0.03)
浮腫	2 (0.27)	0	2 (0.05)
末梢性浮腫	2 (0.27)	0	2 (0.05)
口渇	9 (1.20)	0	9 (0.23)
臨床検査	11 (1.46)	23 (0.74)	34 (0.88)
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	5 (0.67)	2 (0.06)	7 (0.18)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.13)	4 (0.13)	5 (0.13)
血中ビリルビン増加	1 (0.13)	2 (0.06)	3 (0.08)
血中カルシウム減少	0	1 (0.03)	1 (0.03)
血中カリウム増加	0	1 (0.03)	1 (0.03)
血中尿素増加	0	1 (0.03)	1 (0.03)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0	5 (0.16)	5 (0.13)
ヘマトクリット減少	1 (0.13)	2 (0.06)	3 (0.08)
ヘモグロビン減少	1 (0.13)	3 (0.10)	4 (0.10)
赤血球数減少	1 (0.13)	2 (0.06)	3 (0.08)
白血球数減少	2 (0.27)	1 (0.03)	3 (0.08)
白血球数増加	1 (0.13)	4 (0.13)	5 (0.13)
尿中白血球陽性	0	1 (0.03)	1 (0.03)
尿中蛋白陽性	2 (0.27)	0	2 (0.05)
血中アルカリホスファターゼ増加	0	5 (0.16)	5 (0.13)

注) : 「承認時迄の状況」の集計方法について

承認申請の添付資料概要では、臨床検査値の異常変動は、副作用と別集計されていたが、本表ではこれらの事象を加算表示し、「副作用等の発現症例数、発現件数及び発現症例率 (%)」の集計に含めた。

## 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 薬剤交付時の注意

##### 〈製剤共通〉

14.1.1 本剤は、服用後に途中でつかえた場合に、膨張して喉や食道を閉塞する可能性がある  
ので、十分量（コップ1杯程度）の水とともに服用させること。

##### 〈錠〉

14.1.2 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、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

#### 〈解説〉

14.1.1 外国でポリフル錠より大きいポリカルボフィルカルシウム錠（FiberCon®※；長径：約19mm、短径：約8mm）を喉に詰まらせ死亡した症例が1例報告されていることから、注意喚起のため設定している（症例概要参照）。本剤は、服用後に途中でつかえた場合、膨張して喉や食道を閉塞する可能性があるため、コップ1杯程度の水とともに服用するよう指導する必要がある。

#### 症例概要：FiberCon®服用中に喉に錠剤を詰まらせ、心停止し、死亡した1例

発生国	米国				
副作用名	嚥下障害、無呼吸、心停止		転帰	死亡	
性・年齢	女・67歳		経過	投与開始8日目、FiberCon®半錠2個を水とともに服用。喉に錠剤を詰まらせ、心停止し、死亡に至った。	
服用薬剤	商品名	一般名	使用目的	投与期間	用法
	FiberCon®	calcium polycarbophil	緩下作用	8日間	1250mg/日（分2）
	Paxil®	paroxetine HCl	抗うつ作用	不明	10mg/日（就寝時）
	Digoxin®	digoxin	心不全*	不明	0.125mg/日
	ISM0®	isosorbide mononitrate	狭心症予防*	不明	20mg/日
Micro-K®	potassium chloride	代謝性アルカローシス*	不明	20mEq/日（分2）	

\*添付文書記載の適応症 ※FiberCon®:1錠中にポリカルボフィルカルシウム625mgを含有する錠剤

## 12. その他の注意

設定されていない

## Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

### 1. 一般薬理

一般薬理試験として一般症状及び行動、中枢神経系、呼吸・循環器系、消化器系、腎機能について試験を行った結果、1000mg/kg 及び 2000mg/kg 投与で、ポリカルボフィルカルシウムは問題となるような一般薬理作用を示さなかった。

#### (1) 一般症状及び行動、中枢神経系に対する作用

マウスに 1000mg/kg 及び 2000mg/kg 経口投与後、一般症状及び行動、自発運動量、麻酔及び痙攣誘発作用、麻酔に及ぼす作用、痙攣増強及び抗痙攣作用、痛覚に及ぼす作用について検討した結果、いずれの項目においても特記すべき作用は認められなかった。

ラットに 1000mg/kg 及び 2000mg/kg 経口投与した試験で、正常体温に対して特記すべき作用は認められなかった。

#### (2) 呼吸・循環器系に対する作用

イヌに 1000mg/kg 及び 2000mg/kg 経口投与した試験で、呼吸数、血圧、心拍数、心電図に対して特記すべき作用は認められなかった。

#### (3) 消化器系に対する作用

ラットに 1000mg/kg 及び 2000mg/kg 経口投与した試験で、唾液分泌、胃液分泌に対して特記すべき作用は認められず、胃粘膜障害作用も認められなかった。また、同量を十二指腸内投与した試験で、膵液分泌、胆汁分泌に対して特記すべき作用は認められなかった。

#### (4) 腎機能に対する作用

ラットに 1000mg/kg 及び 2000mg/kg 経口投与した試験で、尿量及び尿中電解質に対して特記すべき作用は認められなかった。

## 2. 毒性

### (1) 単回投与毒性試験

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

#### ポリカルボフィルカルシウムの急性毒性試験成績

動物種	投与経路	投与量 (mg/kg)	性	概略の致死量 (mg/kg)
ラット	経口	1000	♂	♂ : >2000 ♀ : >2000
			♀	
		2000	♂	
			♀	
イヌ	経口	1000	♂	♂ : >2000 ♀ : >2000
			♀	
		2000	♂	
			♀	

### (2) 反復投与毒性試験

#### 1) 亜急性毒性

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

#### ポリカルボフィルカルシウムの亜急性毒性試験成績

動物種	投与経路 期間	投与量 (mg/kg/日)	性	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	経口 1ヵ月 (1ヵ月回復性)	500	♂	2000
			♀	
		1000	♂	
			♀	
		2000	♂	
			♀	
イヌ	経口 1ヵ月 (1ヵ月回復性)	500	♂	2000
			♀	
		1000	♂	
			♀	
		2000	♂	
			♀	

## 2) 慢性毒性

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

### ポリカルボフィルカルシウムの慢性毒性試験成績

動物種	投与経路 期間	投与量 (mg/kg/日)	性	無毒性量 (mg/kg/日)
ラット	経口 6 ヶ月	500	♂	2000
			♀	
		1000	♂	
			♀	
		2000	♂	
			♀	
イヌ	経口 6 ヶ月	500	♂	2000
			♀	
		1000	♂	
			♀	
		2000	♂	
			♀	

### (3) 生殖発生毒性試験

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

#### ポリカルボフィルカルシウムの生殖発生毒性試験成績

	動物種	投与経路 期間	投与量 (mg/kg/日)	無毒性量 (mg/kg/日)
Segment I	ラット	経口 ♂：交配前 9 週間 ～交尾成立 ♀：交配前 2 週間 ～妊娠 7 日	500、1000、2000	親動物 2000 胎児 2000
Segment II	ラット	経口 妊娠 7～17 日	500、1000、2000	親動物 2000 胎児 2000 出生児 2000
	ウサギ	経口 妊娠 6～18 日	500、1000、2000	親動物 1000 胎児 2000
Segment III	ラット	経口 妊娠 17 日～ 分娩後 21 日	500、1000、2000	親動物 2000 出生児 2000

### (4) その他の特殊毒性

#### 1) 抗原性

モルモットを用いた抗原性試験で、能動全身性アナフィラキシー (ASA: Arthus systemic anaphylaxis) 反応及び受身皮膚アナフィラキシー (PCA: Passive cutaneous anaphylaxis) 反応を行ったが、いずれの試験においても抗原性は認められなかった。

また、マウスを用いた抗原性試験で、受身皮膚アナフィラキシー (PCA: Passive cutaneous anaphylaxis) 反応を行ったが、抗原性は認められなかった。

#### 2) 変異原性

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

## X. 取扱い上の注意等に関する項目

### 1. 有効期間又は使用期限

有効期間：3年

### 2. 貯法・保存条件

室温保存

### 3. 薬剤取扱い上の注意点

#### 〈錠〉

PTP品はアルミ袋により品質保持をはかっているため、アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

#### 〈細粒〉

分包品はアルミ袋により品質保持をはかっているため、アルミ袋開封後は湿気を避けて保存すること。

### 4. 承認条件

該当しない

### 5. 包装

#### 〈ポリフル錠 500 mg〉

100錠 [10錠 (PTP) ×10]

1,000錠 [10錠 (PTP) ×100]

500錠 [瓶、バラ]

#### 〈ポリフル細粒 83.3%〉

600g [瓶]

105包 [0.6g×105]

105包 [1.2g×105]

1,050包 [1.2g×1,050]

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：コロネル錠 500 mg、コロネル細粒 83.3%

同効薬：トリメブチンマレイン酸塩

### 7. 国際誕生年月日

不明<sup>注)</sup>

注) ポリカルボフィルカルシウムは1964年頃、初めて米国でFDAにより承認され現在も販売されているが、具体的な誕生年は不明である。



## 8. 製造販売承認年月日及び承認番号

製造販売承認年月日：ポリフル錠 500mg : 2000 年 7 月 3 日  
ポリフル細粒 83.3% : 2008 年 2 月 28 日  
承認番号：ポリフル錠 500mg : 21200AMZ00462  
ポリフル細粒 83.3% : 22000AMX00219

<参考：ポリフル細粒（旧販売名）が製造販売承認年月日及び承認番号>  
製造販売承認年月日：ポリフル細粒：2000 年 7 月 3 日  
承認番号：ポリフル細粒：21200AMZ00463000

## 9. 薬価基準収載年月日

ポリフル錠 500 mg : 2000 年 8 月 25 日  
ポリフル細粒 83.3% : 2008 年 6 月 20 日

<参考：ポリフル細粒（旧販売名品）の薬価基準収載年月日：2000 年 8 月 25 日>

## 10. 効能・効果追加、用法・用量変更追加等の年月日及びその内容

該当しない

## 11. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査の結果、本剤は薬事法第 14 条第 2 項第 3 号（承認拒否事由）のいずれにも該当しないとされ、平成 21 年 3 月 30 日付厚生労働省医薬食品局長通知（薬食発第 0330002 号）「新医薬品の再審査結果 平成 20 年度（その 4）について」にて公示されました。  
なお、「効能・効果」、「用法・用量」に変更はありません。

## 12. 再審査期間

2000 年 7 月 3 日～2006 年 7 月 2 日（終了）

## 13. 長期投与の可否

厚生労働省告示第 99 号（平成 14 年 3 月 18 日付）で定められた「投与期間に上限が設けられている医薬品」には該当しない。

ただし、添付文書には以下の記載がある。

### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.3 症状の改善が認められない場合、長期にわたって漫然と使用しないこと。（通常 2 週間）

## 14. 厚生労働省薬価基準収載医薬品コード

ポリフル錠 500mg : 2399011F1030  
ポリフル細粒 83.3% : 2399011C1050

<参考：ポリフル細粒（旧販売名品）のコード：2399011C1034>

15. 保険給付上の注意

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

- 1) 社内資料：ポリフル錠の無包装状態での安定性
- 2) 社内資料：ポリフル細粒の無包装状態での安定性
- 3) 正宗 研 他：薬理と治療, 26 (S-5), 41 (1998)
- 4) 野見山哲 他：薬理と治療, 26 (S-5), 5 (1998)
- 5) 正宗 研 他：薬理と治療, 26 (S-5), 21 (1998)
- 6) 正宗 研 他：薬理と治療, 26 (S-5), 945 (1998)
- 7) 正宗 研 他：薬理と治療, 26 (S-5), 63 (1998)
- 8) 正宗 研 他：薬理と治療, 26 (S-5), 967 (1998)
- 9) 齋藤 治 他：薬理と治療, 26 (S-5), 93 (1998)
- 10) 荻原達雄 他：薬理と治療, 26 (S-5), 109 (1998)
- 11) 福土 審 他：薬理と治療, 26 (S-5), 123 (1998)
- 12) 板坂 哲 他：薬理と治療, 26 (S-5), 141 (1998)
- 13) 佐々木大輔 他：薬理と治療, 26 (S-5), 157 (1998)
- 14) 堤 幹宏 他：薬理と治療, 26 (S-5), 177 (1998)
- 15) 齋藤 治 他：薬理と治療, 26 (S-5), 189 (1998)
- 16) 伊藤 誠 他：薬理と治療, 26 (S-5), 205 (1998)
- 17) 和田友則 他：薬理と治療, 26 (S-5), 219 (1998)
- 18) 武田弘明 他：薬理と治療, 26 (S-5), 233 (1998)
- 19) T. Yamada et al. : J. Pharm. Pharmacol., 48, 665 (1996)
- 20) T. Yamada et al. : Pharm. Sci., 2, 149 (1996)
- 21) A. Yasumori et al. : Jpn. J. Pharmacol., 76 (S-1), 296 (1998)
- 22) T. Saito et al. : Jpn. J. Pharmacol., 83 (3), 206 (2000)
- 23) T. Saito et al. : Jpn. J. Pharmacol., 89, 133 (2002)
- 24) 山田健久 他：医薬品研究, 28 (1), 23 (1997)
- 25) 山田健久 他：医薬品研究, 28 (1), 33 (1997)
- 26) T. Yamada et al. : Biol. Pharm. Bull., 19 (5) 771 (1996)
- 27) T. Yamada et al. : Biol. Pharm. Bull., 20 (3) 275 (1997)
- 28) 厚生省薬務局研究開発振興課監修：日本薬局方医薬品情報 13th, p.1055 (1996)
- 29) 成清卓二 他編集：別冊・医学のあゆみ 腎疾患 (医歯薬出版株式会社), p. 339 (1992)
- 30) 平沢由平監修：透析療法マニュアル 改訂第5版. 日本メディカルセンター, p. 313 (1999)
- 31) 米国薬剤師会編：医薬品相互作用とその評価 第2版 (薬事日報社), p. 66 (1978)

### 2. その他の参考文献

該当資料なし

## X II. 参考資料

### 主な外国での発売状況

米国（出典：Drug Facts & Comparisons、2015）

販売名	会社名	剤形・含量	備考
Equalactin	Numark Laboratories	チュアブル錠：ポリカルボフィルカルシウムとして 625 mg含有 (ポリカルボフィルとして 500 mg含有)	OTC
Konsyl Fiber	KONSYL PHARMACEUTICALS	錠：ポリカルボフィルカルシウムとして 625 mg含有 (ポリカルボフィルとして 500 mg含有)	OTC
Fiber-Lax	RUGBY LABORATORIES		OTC
FiberGen	NEIL LABS		OTC
FiberCon	PFIZER CONSUMER HEALTHCARE		OTC
Fiber	AURORA HEALTHCARE, MAJOR PHARMACEUTICALS		OTC
Fiber Laxative	AURORA HEALTHCARE, GERI-CARE, PERRIGO PHARMACEUTICALS		OTC

適 応 症：便秘/下痢：IBS や憩室症、急性非特異的下痢時のような便秘または下痢の治療

用法及び用量：成人・12歳以上の小児；1gを1日1から4回または必要時投与。24時間以内に4gを超えてはいけない。

6から12歳未満；500mgを1日4回以内または必要時投与。1日に2gを超えてはいけない。

6歳未満；製品によって異なる。製品ラベルの指示に従うこと。

重篤な下痢の場合、30分毎の投与ができるが1日最大用量を超えてはいけない。

下痢として使用する場合、8オンス（約コップ1杯）の水または他の飲み物と一緒に服用すること。

※本邦における承認内容と異なる。

## XIII. 備 考

### その他の関連資料

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

(掲載根拠：「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する Q&A について (その3)」令和元年9月6日付厚生労働省医薬・生活衛生局監視指導・麻薬対策課事務連絡)

本剤の粉碎後の安定性並びに経管投与法（簡易懸濁法）の報告を以下に示す。

なお、本剤を粉碎あるいは簡易懸濁しての投与は、承認された剤形での投与ではなく、体内動態や安全性及び有効性の検討を行っていないため、適正使用の観点から、弊社としては推奨していない。

本剤を粉碎あるいは簡易懸濁しての投与については、医師の裁量と判断により行うこと。

#### (1) 粉碎時の安定性

##### 【試験項目及び試験方法】（社内資料）

本剤をステンレス製ボールミルにて粉碎後、粉碎品を以下の条件にて保存後、試験した。

保存条件：①室温散光 シャーレ開放

②30℃/75%RH シャーレ開放

③D65：60万 lux・hr、120万 lux・hr

保存期間：①及び②は、開始時、1、3、5、7、14、21、28、35日

試験項目：性状、重量変化率、吸水能、カルシウム含量

##### 【試験結果】（社内資料）

本剤粉碎品は、室温及び30℃/75%RHに4週間保存すると、カルシウム含量が経時的に低下したが、いずれも規格内の変化であった。これは、本剤の高い吸湿性によるものであり、保存4週間の重量増加は室温で約4%、30℃/75%RHで約9%であった。

吸水能はいずれの保存条件においても経時的に低下したが、規格内の値であった。

条件	期間	試験項目				
		性状	重量変化率(%)	吸水能* (g/g)	カルシウム含量†	
					含量(%)	残存率(%)‡
室温 § (散乱光下)	開始時	白色の粉末	0.0	39.6	19.2	100.0
	1日	変化なし	1.9	—	—	—
	3日	変化なし	3.1	—	—	—
	5日	変化なし	3.4	—	—	—
	7日	変化なし	3.4	37.3 (38.6)	18.5 (19.1)	96.4 (99.5)
	14日	変化なし	3.6	36.7 (38.0)	18.5 (19.1)	96.4 (99.5)
	21日	変化なし	3.7	36.8 (38.2)	18.3 (19.0)	95.3 (99.0)
	28日	変化なし	4.3	37.0 (38.6)	18.3 (19.1)	95.3 (99.5)
30℃/ 75%RH	開始時	白色の粉末	0.0	39.6	19.2	100.0
	1日	変化なし	3.7	—	—	—
	3日	変化なし	4.8	—	—	—
	5日	変化なし	5.6	—	—	—
	7日	変化なし	6.2	34.8 (37.1)	17.8 (18.9)	92.7 (98.4)
	14日	変化なし	7.2	34.3 (36.9)	17.4 (18.7)	90.6 (97.4)
	21日	変化なし	7.8	34.2 (37.1)	17.7 (19.2)	92.2 (100.0)
	28日	変化なし	8.3	35.6 (38.8)	17.7 (19.3)	92.2 (100.5)
D65	開始時	白色の粉末	0.0	39.6	19.2	100.0
	60万lux・hr	変化なし	1.0	38.4 (38.8)	19.1 (19.3)	99.5 (100.5)
	120万lux・hr	変化なし	1.0	38.2 (38.5)	19.1 (19.2)	99.5 (100.0)

( ) 内の数値は重量変化換算値を示す

\* 吸水能 [規格 : 33g/g 以上]

† カルシウム含量 [規格 : 17~23%]

‡ 残存率 : 開始時の値を 100% とした時のカルシウム残存率

§ 室温 : 温度 19.0~24.8℃、湿度 37.0~75.0%、シャーレ開放

|| 30℃/75%RH、シャーレ開放

## (2) 簡易懸濁法での投与

【試験方法】 (社内資料)

2 試験を以下の倉田式経管投与方法 Ver. 2<sup>注1)</sup>にて実施した。

倉田式経管投与方法 Ver. 2<sup>注1)</sup>

- ① 注射筒のプランジヤを外し、外筒内に 1 錠/1 包入れる。
- ② プランジヤを外筒へ挿入し、水を 20mL 吸い取る<sup>注2)</sup>。
- ③ 5 往復横転させ、放置する。
- ④ 放置時間経過後、注射筒を 15 往復横転させ、懸濁状態 (分散性) を観察する。
- ⑤ チューブの注入端より 2~3mL/秒で注入して通過性を確認する。チューブは挿入端から 2/3 を水平にし、注入端は 30cm の高さにセットする。
- ⑥ 投与後は水 20mL をチューブに通しフラッシュする。

注 1) 水剤瓶の代わりに注射筒の中に直接製剤を入れて懸濁させて投与する方法

注 2) 細粒の場合、水を吸い取るために逆さにした際に注射筒の先から多少こぼれるため、手早く操作する。

【試料及び試験条件】

試験 1：細粒及び錠剤の分散性／通過性を検討した試験

試料：ポリフル細粒 83.3%、ポリフル錠 500mg

試験液の温度：55℃、20℃、冬場水（15℃）

放置時間：直後、5分、10分

チューブ径：14Fr.

試験 2：細粒の分散性／通過性を検討した試験

試料：ポリフル細粒 83.3%

試験液の温度：20℃、冬場水（15℃）

放置時間：直後、5分、10分

チューブ径：8Fr.、10Fr.、12Fr.、14Fr.

【評価対象項目】（社内資料）

分散性及びチューブの通過性

【試験結果】（社内資料）

試験 1：細粒及び錠剤の分散性／通過性を検討した試験

試験結果を以下の表に示す。チューブ径が一番大きい 14Fr. を使用し、細粒及び錠の各 1 ロットで実施した試験結果を以下に示す。錠剤は水に崩壊させるため 5 分以上は放置しなければならず、短時間での注入はできず、いずれの条件においてもチューブの先が詰まる。細粒は 14Fr. のチューブ径で、液温が低く（15、20℃）、放置せず分散直後に注入したものは、チューブの詰まりがなく、通過性が良かった。液温が高いと（55℃）、通過性が悪くなった。

錠剤及び最終の分散性／通過性

チューブ径	剤形	放置時間	液温					
			15℃		20℃		55℃	
			分散性	通過性	分散性	通過性	分散性	通過性
14Fr.	細粒	直後	○	○	○	○	△	×
		5分	△	○	△	△	△	×
		10分	△	△	△	△	—	—
	錠剤	直後	—	—	—	—	—	—
		5分	△	△	△	△	△	△
		10分	△	△	△	△	△	△

<分散性>

- ：やや固まるが振ると分散、すぐに固まらない
- △：固まるが振ると分散、放置ですぐに固まる
- ×
- ：試験未実施

<通過性>

- ：経管投与可能、フラッシングでチューブ内洗浄可能
- △：経管投与可能、ただしチューブ内はフラッシングできないため連続使用不可
- ×
- ：試験未実施

試験 2：細粒の分散性／通過性を検討した試験

試験 (1) の結果をもとに、細粒、液温 15℃、20℃に限定し、3 種類のチューブ径、各 3 ロットで実施した分散性の試験結果を表 2 に、通過性の試験結果を表 3 に示す。チューブ径 12Fr. 以上で液温が低く (15～20℃)、分散直後に注入したものは、チューブの通過性が良かった。

細粒の分散性

		液温					
		15℃			20℃		
放置時間	検体	ロットA	ロットB	ロットC	ロットA	ロットB	ロットC
		直後	○	○	○	○	○
	5分	△	△	△	△	△	△
	10分	△	△	△	△	△	△

○：やや固まるが振ると分散、すぐに固まらない

△：固まるが振ると分散、放置ですぐに固まる

×：固まりになる

－：試験未実施

細粒の通過性

		液温					
		15℃			20℃		
チューブ径	検体	ロットA	ロットB	ロットC	ロットA	ロットB	ロットC
	14Fr.	直後	○	○	○	○	○
5分		△	△	△	○	○	△
10分		△	×	×	△	△	△
12Fr.	直後	○	○	○	○	○	○
	5分	○	△	△	△	○	△
	10分	○	×	△	△	○	△
10Fr.	直後	△	△	△	△	△	△
	5分	△	△	△	×	×	△
	10分	△	△	△	×	×	×
8Fr. *	－	－	－	－	－	－	－

\* 10Fr. で詰まりが確認されたため、8Fr. では実施しなかった

○：経管投与可能、フラッシングでチューブ内洗浄可能

△：経管投与可能、ただしチューブ内はフラッシングできないため連続使用不可

×：経管投与不可

－：試験未実施



[添付資料]

ポリフル細粒 83.3%配合変化試験結果まとめ（1997年、2000年実施）

試験方法

ポリフル細粒 83.3%1.2g に対し各種配合薬剤を 1 回服用量の比で配合し、配合直後、28 日後の性状、吸水能を試験した。

保存条件：25℃75%RH

試験結果

ビオフェルミン R、マーズレン S 顆粒、ベリチーム顆粒、アローゼン（顆粒）で性状に変化を認めましたが、各配合剤単独でも同様の変化を示したことから、ポリフル細粒 83.3%との配合によるものではないと考えられた。また、吸水能においてはいずれの薬剤を配合した場合でも変化を認めなかった。

試験実施年

a) 2000年 b) 1997年

配合薬剤	ポリフル細粒 83.3% 1.2g に対する配合量	性状
コレミナル細粒 1% a)	0.4g	—
セルシン散 1% a)	0.5g	—
メイラックス細粒 1% a)	0.2g	—
デパス細粒 1% b)	0.1g	—
リーゼ顆粒 10% b)	0.1g	—
ドグマチール細粒 b)	0.2g	—
チアトン顆粒 2% b)	0.5g	—
ラックビー b)	2.0g	—
ビオフェルミン配合散 b)	3.0g	—
ビオフェルミン R 散 a)	1.0g	わずかに色調が変化*1
ロペミン細粒 0.1% b)	2.0g	—
ガスコン散 10% b)	0.8g	—
セルベックス細粒 10% b)	0.5g	—
マーズレン S 配合顆粒 b)	0.67g	ごくわずかに色調が変化*1
ベリチーム配合顆粒 b)	1.0g	わずかに色調が変化*1
硫酸マグネシウム b)	15g*2	—
アローゼン 顆粒 b)	1.0g	わずかに色調が変化*1
セレキノン細粒 20% b)	1.0g	—

—：変化なし

\*1：各配合剤単独でも同様の変化を認めた

\*2：1/4 量（硫酸マグネシウム：3.75g、ポリフル細粒 83.3%：0.3g）で試験を行った

**文献請求先・製品情報お問い合わせ先**

---

ヴィアトリス製薬株式会社　メディカルインフォメーション部  
〒105-0001　東京都港区虎ノ門5丁目11番2号  
フリーダイヤル　0120-419-043

**製造販売**

---

ヴィアトリス製薬株式会社  
〒105-0001　東京都港区虎ノ門5丁目11番2号

