

日本標準商品分類番号

872399

2023年7月改訂(第15版)

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

過敏性腸症候群治療剤
ポリカルボフィルカルシウム製剤コロネル[®]錠500mgコロネル[®]細粒83.3%Colonel[®] Tablets 500mg, Fine Granules 83.3%

剤形	フィルムコーティング錠、細粒剤		
製剤の規制区分	該当しない		
規格・含量	錠 500mg : 1錠中にポリカルボフィルカルシウム 乾燥物として 500mg を含有する。 細粒 83.3% : 1g 中にポリカルボフィルカルシウム 乾燥物として 833mg を含有する。		
一般名	和名 : ポリカルボフィルカルシウム (JAN) 洋名 : Polycarbophil Calcium (JAN)		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日		錠 500mg	細粒 83.3%
	製造販売承認年月日	2000年 7月 3日	2008年 3月 27日 (販売名変更による)
	薬価基準収載年月日	2000年 8月 25日	2008年 6月 20日 (販売名変更による)
	販売開始年月日	2000年 10月 18日	2000年 10月 18日
製造販売(輸入)・ 提携・販売会社名	製造販売 : アステラス製薬株式会社		
医薬情報担当者の連絡先			
問い合わせ窓口	アステラス製薬株式会社 メディカルインフォメーションセンター TEL 0120-189-371 医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) https://amn.astellas.jp/		

本 IF は 2023 年 7 月改訂の電子化された添付文書(電子添文)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。
なお、本文中の電子添文の表記において、電子添文が存在しない製品の場合は同梱の添付文書をご確認ください。
専用アプリ「添文ナビ」で GS1 バーコードを読み取ることで、最新の電子添文等を閲覧できます。

コロネル錠・細粒



(01)14987233139468

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の提供は電子データを基本とし、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、その取り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を活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	VI. 薬効薬理に関する項目	14
1. 開発の経緯	1	1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	14
2. 製品の治療学的特性	1	2. 薬理作用	14
3. 製品の製剤学的特性	1		
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	VII. 薬物動態に関する項目	30
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	1. 血中濃度の推移	30
6. RMPの概要	2	2. 薬物速度論的パラメータ	31
		3. 母集団（ポピュレーション）解析	31
II. 名称に関する項目	3	4. 吸収	31
1. 販売名	3	5. 分布	32
2. 一般名	3	6. 代謝	33
3. 構造式又は示性式	3	7. 排泄	33
4. 分子式及び分子量	3	8. トランスポーターに関する情報	34
5. 化学名（命名法）又は本質	3	9. 透析等による除去率	34
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	10. 特定の背景を有する患者	34
		11. その他	34
III. 有効成分に関する項目	4		
1. 物理化学的性質	4	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	35
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	1. 警告内容とその理由	35
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	2. 禁忌内容とその理由	35
		3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	35
IV. 製剤に関する項目	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	35
1. 剤形	6	5. 重要な基本的注意とその理由	36
2. 製剤の組成	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	36
3. 添付溶解液の組成及び容量	7	7. 相互作用	38
4. 力価	7	8. 副作用	39
5. 混入する可能性のある夾雑物	7	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	41
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	10. 過量投与	41
7. 調製法及び溶解後の安定性	8	11. 適用上の注意	41
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	8	12. その他の注意	42
9. 溶出性	8		
10. 容器・包装	8	IX. 非臨床試験に関する項目	43
11. 別途提供される資材類	9	1. 薬理試験	43
12. その他	9	2. 毒性試験	43
V. 治療に関する項目	10	X. 管理的事項に関する項目	46
1. 効能又は効果	10	1. 規制区分	46
2. 効能又は効果に関連する注意	10	2. 有効期間	46
3. 用法及び用量	10	3. 包装状態での貯法	46
4. 用法及び用量に関連する注意	10	4. 取扱い上の注意	46
5. 臨床成績	11	5. 患者向け資材	46
		6. 同一成分・同効薬	46
		7. 国際誕生年月日	46

目次

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	46
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	46
10.	再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	46
11.	再審査期間	47
12.	投薬期間制限に関する情報	47
13.	各種コード	47
14.	保険給付上の注意	47
X I.	文献	48
1.	引用文献	48
2.	その他の参考文献	49
X II.	参考資料	50
1.	主な外国での発売状況	50
2.	海外における臨床支援情報	50
X III.	備考	51
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	51
2.	その他の関連資料	51

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

コロネ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¹⁾。

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混合型、下痢・便秘・混合型のいずれでもない分類不能型の4つの病型に分類される²⁾。

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。本剤開発当時、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たが、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た。

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¹⁾。

本剤は、非臨床試験において、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、並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。更に、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ること、効果過剰によると考えられる下痢や便秘の発現率が低かった³⁾。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、2000年7月に承認された。

その後、細粒剤については、平成12年9月19日付医薬発第935号「医療事故を防止するための医薬品の表示事項及び販売名の取扱いについて」に基づく販売名の製造承認を2008年3月に取得し、新販売名を「コロネル細粒 83.3%」とした。

2. 製品の治療学的特性

(1)過敏性腸症候群に伴う、下痢・便秘、消化器症状に改善作用を示す。(「V. 5. 臨床成績」の項参照)

(2)本剤は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。
(「VI. 2. (1)作用部位・作用機序」の項参照)

(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。
(「VI. 2. (1)1)①ポリカルボフィルカルシウムの pH-膨潤特性」の項参照)

(4)消化管の内腔において、便性状を正常化させる。(「VI. 2. (2)薬効を裏付ける試験成績」の項参照)

(5)消化管から吸収されない(ラット)。(「VII. 4. 吸収」の項参照)

(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ている。

(再審査結果通知：2009年3月) (「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

該当しない

I. 概要に関する項目

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、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
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	

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

コロネル錠 500mg
コロネル細粒 83.3%

(2) 洋名

Colonel Tablets 500mg
Colonel Fine Granules 83.3%

(3) 名称の由来

大腸(Colon)にはたらき、便秘と下痢の釣り合いをとる(Equilibrate)という意味の下線部から、コロネル(Colonel)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)

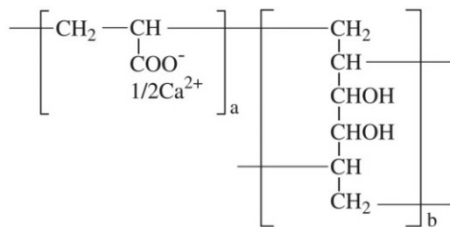
(2) 洋名(命名法)

Polycarbophil Calcium (JAN)
polycarbophil (INN)

(3) ステム(stem)

不明

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式： $(\text{C}_6\text{H}_6\text{CaO}_4)_a \cdot (\text{C}_6\text{H}_{10}\text{O}_2)_b$

5. 化学名(命名法)又は本質

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
(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)

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 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

水又はエタノール(95)にほとんど溶けない。

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℃)

溶媒名	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

(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)

(5) 酸塩基解離定数

該当しない

(6) 分配係数

該当しない

(7) その他の主な示性値

該当しない

2. 有効成分の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃、75%RH	アルミ袋	36 箇月	規格内	
苛酷試験	温度	60℃	シャーレ(ふた付き)	30 日	規格内
	湿度	25℃、91%RH	シャーレ(ふた開放)	30 日	「乾燥減量」の増加が認められた。
	温度 湿度	40℃、75%RH	シャーレ(ふた開放)	30 日	「乾燥減量」の増加が認められた。
	光	近紫外線	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルムで覆う)	2 日	規格内
		蛍光灯 5000lx	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルムで覆う)	30 日	規格内

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

3. 有効成分の確認試験法、定量法

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)

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

コロネル錠 500mg：フィルムコーティング錠

コロネル細粒 83.3%：細粒

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	剤形	色	外形・大きさ・重量			識別コード
			表	裏	側面	
コロネル錠 500mg	フィルムコーティング錠	白色				■254
			直径	厚さ	重量	
			長径 約 17.8mm 短径 約 7.6mm	約 5.9mm	約 785mg	

販売名	剤形	色	味
コロネル細粒 83.3%	細粒	白色～微黄白色	甘い

(3) 識別コード

コロネル錠 500mg 表示部位：錠剤／表示内容：■254

(4) 製剤の物性

該当しない

(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

「医薬品添加物の記載に関する申し合わせについて」(平成 13 年 10 月 1 日 日薬連発第 712 号)並びに「『医薬品添加物の記載に関する自主申し合わせ』の実施について」(平成 14 年 3 月 13 日 日薬連発第 170 号)に基づき全添加剤について記載した。添加剤は以下のとおり。

販売名	有効成分	添加剤
コロネル錠 500mg	1錠中 ポリカルボフィルカルシウム 乾燥物として 500mg	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、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
コロネル細粒 83.3%	1g 中 ポリカルボフィルカルシウム 乾燥物として 833mg 分包： 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 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	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

IV. 製剤に関する項目

(2) 電解質等の濃度

該当しない

(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

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とおりである。

類縁物質名	化学名	構造式	示性式
アクリル酸	Acrylic acid	CH ₂ =CH-COOH	C ₃ H ₄ O ₂

6. 製剤の各種条件下における安定性

コロネル錠 500mg :

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	PTP包装 ボトル密栓	36 箇月	規格内	
苛酷試験	温度	60℃	シャーレ(ふた付き)	30 日	規格内
	湿度	25℃、91%RH	シャーレ(ふた開放)	30 日	錠剤の膨張及び参考測定項目である「質量変化」で質量の増加が認められた。
	温度 湿度	40℃、75%RH	シャーレ(ふた開放)	30 日	錠剤の膨張及び参考測定項目である「質量変化」で質量の増加が認められた。
	光	近紫外線	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルムで覆う)	2 日	規格内
		蛍光灯 5000lx	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルムで覆う)	30 日	規格内

測定項目(長期保存試験)：性状、吸水能、質量偏差試験、崩壊試験、カルシウム含量

測定項目(苛酷試験)：性状、確認試験、吸水能、崩壊試験、カルシウム含量、質量変化

IV. 製剤に関する項目

コロネル細粒 83.3% :

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果	
長期保存試験	25℃、60%RH	分包 ボトル密栓	36 箇月	規格内	
苛酷試験	温度	60℃	シャーレ(ふた付き)	30 日	規格内
	湿度	25℃、91%RH	シャーレ(ふた開放)	30 日	凝集及び参考測定項目である「質量変化」で質量の増加が認められた。
	温度 湿度	40℃、75%RH	シャーレ(ふた開放)	30 日	参考測定項目である「質量変化」で質量の増加が認められた。
	光	近紫外線	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルムで覆う)	2 日	規格内
		蛍光灯 5000lx	シャーレ (ポリ塩化ビニリデン製 フィルムで覆う)	30 日	規格内

測定項目(長期保存試験)：性状、吸水能、溶出性、カルシウム含量

測定項目(苛酷試験)：性状、確認試験、吸水能、溶出性、粒度の試験、カルシウム含量、質量変化

7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

「アステラス製薬医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) <https://amn.astellas.jp/>」をご参照いただくか、弊社医薬情報担当者までご連絡ください。

9. 溶出性

<コロネル細粒 83.3%>

方法：日局 溶出試験法第2法(パドル法)

条件：回転数 50rpm

試験液：日局 溶出試験法第1液

溶出率：10 分間のカルシウムの溶出率は75%以上

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

<コロネル錠 500mg>

100 錠(10 錠×10)、500 錠(バラ)、1,000 錠(10 錠×100)

<コロネル細粒 83.3%>

600g、0.6g×105 包、1.2g×105 包

(3) 予備容量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

(4) 容器の材質

<コロネル錠 500mg>

[PTP包装]

PTP：表－ポリプロピレン 裏－アルミニウム

ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

[ボトル包装]

ボトル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

パッキン：ポリエチレン、詰め物：ポリエチレン

<コロネル細粒 83.3%>

[分包シート包装]

分包シート：内側－ポリエチレン 外側－セロファン

ピロー：アルミニウム・ポリエチレンラミネートフィルム

[ボトル包装]

ボトル：ポリエチレン

キャップ：ポリプロピレン

パッキン：ポリエチレン

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当資料なし

V. 治療に関する項目

1. 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)

本剤による治療が他の緩下剤や止痢剤と同様に対症療法であることから、緩下剤や止痢剤の電子添文を参考にして設定した⁴⁾。

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

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。

(解説)

(食後投与の理由)

本剤はカルシウム塩であり、酸性条件下でカルシウムが遊離することで薬効が発現すると考えられる。よって胃酸分泌の盛んな食後に投与することと、消化管内を順次下降していく消化管内容物と本剤がある程度以上混ざり合っている状態で最も効果を発揮すると考え、食事の度に本剤を服用する毎食後投与と設定された⁴⁾。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠⁴⁾

本剤は毎食後に服用することとし、通常は1日3回食事を摂取することから、服用のコンプライアンスも考慮して、服用回数は3回と考えた。また、米国の承認用量を参考に、過敏性腸症候群患者を対象とした前期第Ⅱ相試験(1.5g/日、3.0g/日、6.0g/日)を行い、有効性と安全性、外国での用量を勘案し、臨床用量として6.0g/日までは必要ないと判断した。臨床標準用量を決定するため、二重盲検法による後期第Ⅱ相試験(0.3g/日、1.5g/日、3.0g/日)を行い、下痢と便秘のいずれの病態においても同程度の有効性を示し、安全性においても特に問題となるものが認められなかった3.0g/日を標準用量と判断した。

更に、臨床的有用性を検証する目的で、第Ⅲ相二重盲検群間比較試験(本剤3.0g/日)を行い、有効性、安全性が認められた。以上の結果から、本剤標準用量は3.0g/日と判断したが、1.5～3.0g/日の範囲内で症状に応じて使用することとした。

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)

V. 治療に関する項目

(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⁴⁾。

病態別最終全般改善度(無作為化並行用量反応試験)⁵⁾

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)

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。

7.3 IBSの基本的な治療は、精神的要因の軽減や生活スタイルの改善であり、薬物治療の目的は、日常生活に支障がないように症状を緩和することである。したがって、IBSの症状が改善された場合は、薬剤の投与を中止し、症状が再燃したら再投与するといった間歇的な使用が中心である。症状の改善が認められない場合は、長期間にわたって漫然と使用すべきではないため、他剤の電子添文を参考にして設定した⁴⁾。

5. 臨床成績

(1) 臨床データパッケージ

該当しない

(2) 臨床薬理試験

健康成人男子19名を対象に、単回投与及び反復投与試験を行った⁶⁾。

単回投与試験では、健康成人男子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

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⁷⁾。

(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。

V. 治療に関する項目

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 無作為化並行用量反応試験：国内後期第Ⅱ相試験⁵⁾

過敏性腸症候群(IBS)の患者 270 例を対象に、本剤(錠剤)を 0.3、1.5、3.0g/日(分 3)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/日群 38.9%(28/72 例)、1.5g/日群 61.7%(37/60 例)、3.0g/日群 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。1.5g/日群と 3.0g/日群における副作用は 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。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/日群 37.3%(28/75 例)、1.5g/日群 57.1%(36/63 例)、3.0g/日群 70.0%(49/70 例)で、3.0g/日群が最も高かった。

(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。

② 比較試験：国内第Ⅲ相試験⁸⁾

過敏性腸症候群(IBS)の患者 238 例を対象に、本剤(錠剤)を 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。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、55.6%(50/90 例)であった。

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

① 使用成績調査⁹⁾

未知の副作用、使用実態下における副作用の発生状況、安全性・有効性等に影響を与えると考えられる要因を把握することを目的として実施した。2000 年 10 月から 3 年間で、全国 584 施設から 3,195 例を収集した。このうち 3,096 例を安全性解析対象とし、2,780 例を有効性解析対象とした。

安全性：

副作用発現症例率は 2.20%(68/3,096 例)であり、発現した主な副作用は、便秘 7 件(0.23%)、貧血、腹痛、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加各 5 件(0.16%)であった。このうち貧血、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、血中アルカリホスファターゼ増加は使用上の注意から予測できない副作用であった。

有効性：

有効性解析対象 2,780 例のうち、判定不能の 19 例を除く 2,761 例における改善率は 89.5%(2,471/2,761 例)であった。病型別(下痢型、便秘型、交替型)及び病態別(下痢状態、便秘状態)にみても、いずれの層も 85%以上の改善率であった。

② 特定使用成績調査(長期使用に関する調査)⁹⁾

長期使用例における安全性・有効性について確認することを目的として実施した。2000 年 10 月から 3 年 6 ヶ月間で、全国 187 施設から 1,013 例を収集した。このうち 927 例を安全性解析対象とし、843 例を有効性解析対象とした。長期使用例は、次の①~③の条件を満たす症例とした〔①本剤累積投与期間が 6 ヶ月以上、②最終観察日が本剤投与開始から 1 年後、③最終観察日は本剤投与期間中、投与終了日、投与終了日の翌日〕。

V. 治療に関する項目

安全性：

副作用発現症例率は、収集された全症例では3.88%(36/927例)であり、このうち、長期使用例では3.68%(14/380例)であった。安全性解析対象全症例927例に認められた主な副作用は、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加4件(0.43%)、腹部膨満、肝機能異常、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加、 γ -グルタミルトランスフェラーゼ増加、白血球数増加が各3件(0.32%)であった。また、長期使用例380例に認められた主な副作用は、消化不良、肝機能異常、アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加各2件(0.53%)であった。

有効性：

有効性解析対象症例843例のうち、判定不能の19例を除く824例における改善率は87.6%(722/824例)であり、このうち、長期使用例(判定不能の1例を除く360例)における改善率は94.4%(340/360例)であった。病型別(下痢型、便秘型、交替型)にみても、いずれも80%以上の高い改善率であった。

③ 特定使用成績調査（効果発現時期に関する調査）⁹⁾

効果発現時期に関する情報の収集を目的として実施した。2002年2月から1年5ヵ月間で実施し、全国30施設から239例を収集した。このうち207例を安全性解析対象とし、173例を有効性解析対象とした。

安全性：

副作用発現症例率は1.45%(3/207例)であった。発現した副作用は、下腹部痛、腸管閉塞、そう痒症の各1件(0.48%)であった。

有効性：

効果発現時期については、有効性解析対象症例のうち全般改善度で「改善」と判定された140例(下痢型85例、便秘型55例)を検討対象症例とした。効果発現時期に関する検討結果は以下のとおりである。

- ・全般的便通異常(快便感)及び全般的腹部症状(お腹のスッキリ感)を除くIBS症状(便の性状、腹痛、腹部膨満感、腹部不快感、腹鳴)に対して、下痢型では7～10日、便秘型では7～12日で50%以上の症例で効果発現が認められ、14日間の投与により下痢型、便秘型のいずれの症状でも経時的な効果発現症例の増加が認められた。
- ・腹部膨満感、腹部不快感等の腹部症状では、便秘型が下痢型より効果発現が遅れる傾向が認められたが、14日間の投与により両病型ともほぼ同様の効果発現症例率が得られた。
- ・14日間の投与により、いずれのIBS症状でも50%以上の症状消失が認められた。
- ・全般的便通異常は下痢型、便秘型ともに30%以上の症状消失症例率が得られており、即効性の緩下剤、止痢剤では困難な快便感も得られることが確認された。

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

過敏性腸症候群患者(IBS)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^{5,7,8,10-23)}。

試験別、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) ⁷⁾	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) ⁵⁾	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) ⁸⁾	—	63.6(56/ 88 例)
一般臨床試験(錠剤) ²³⁾	70.0(7/ 10 例)	61.6(114/185 例)
一般臨床試験(細粒剤) ¹⁹⁻²³⁾	—	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²⁴⁾

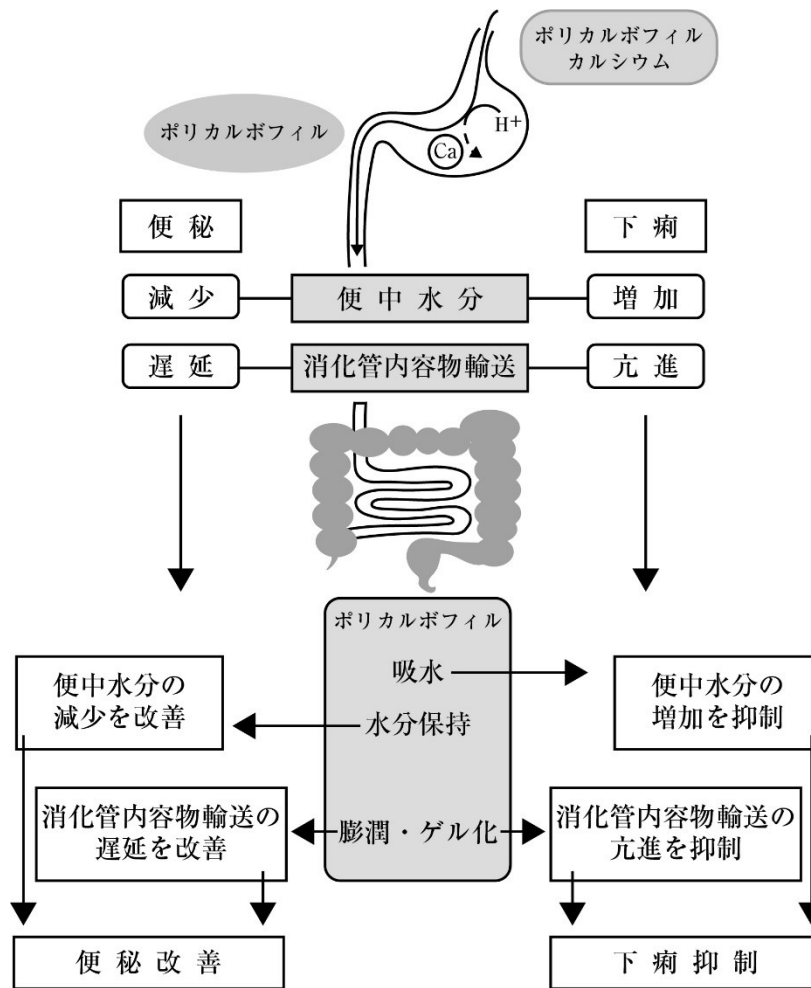
ポリカルボフィルカルシウムは、酸性条件下でカルシウムを遊離することから、胃内でカルシウムが遊離してポリカルボフィルになり、ポリカルボフィルは、小腸や大腸のような中性条件下で高い吸水性と保水性を示し、吸水に伴い膨潤・ゲル化する。

便秘時には、ポリカルボフィルが消化管内で水分を吸水保持し、減少した便の水分量を改善する。また、ポリカルボフィルが膨潤することで消化管内容物輸送の遅延を改善し、便秘に効果を発現する。

下痢時には、ポリカルボフィルが増加した水分を吸収し、便中水分の増加を抑制する。また、ポリカルボフィルがゲル化することで、消化管内容物輸送の亢進を抑制し、下痢に効果を発現する。

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物理的性状を正常化させることにより便秘と下痢を改善すると考えられる。

ポリカルボフィルカルシウムの作用機序



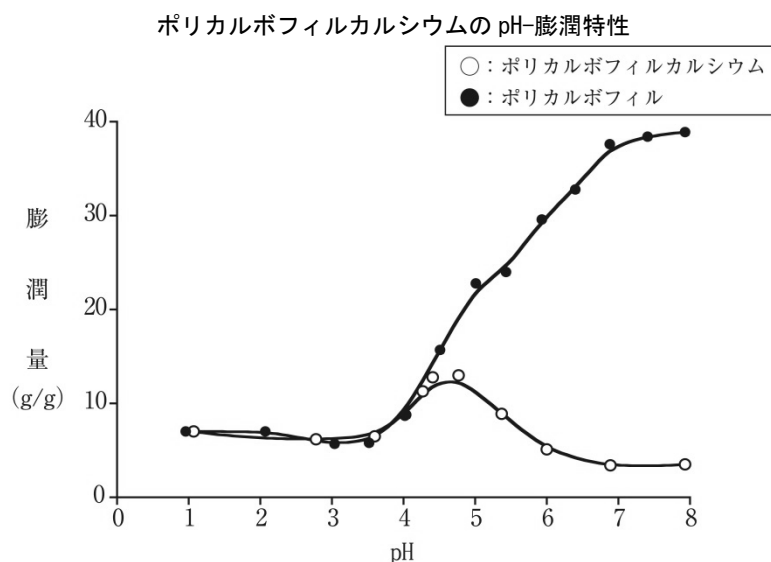
(引用文献 24 図ホー11 の一部改変)

VI. 薬効薬理に関する項目

1) ポリカルボフィルカルシウムの物理学的特性

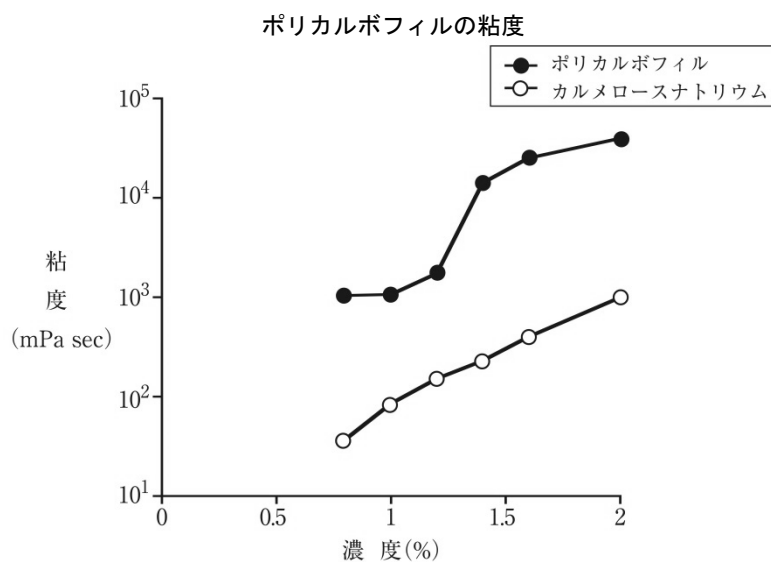
① ポリカルボフィルカルシウムの pH-膨潤特性

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²⁵⁾。



② 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²⁶⁾。



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。

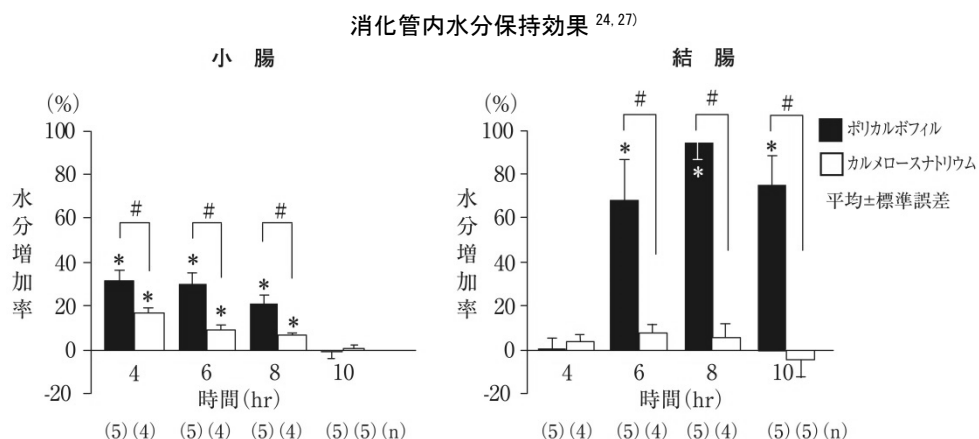
VI. 薬効薬理に関する項目

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。

① ラットの消化管内水分保持作用^{24, 27)}

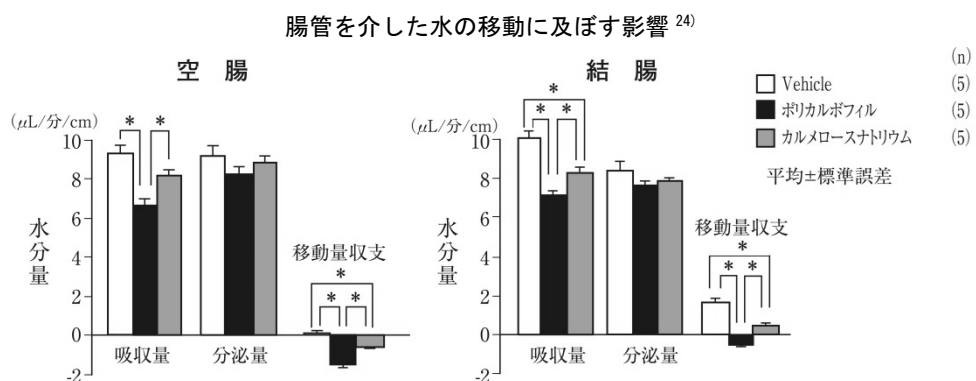
ラット(SD系)において、消化管内の水分保持作用について検討した。ポリカルボフィル及びカルメロースナトリウムを1000mg/kgの用量で経口投与して4、6、8、10時間後に小腸と結腸を摘出し、腸管内容物の水分含量を測定した。ポリカルボフィルは小腸では投与後8時間まで、結腸では投与後6時間から10時間以降まで水分含量の増加作用を示した。カルメロースナトリウムは小腸では投与後8時間まで水分含量増加作用を示したが、結腸においては水分含量に変化を及ぼさなかった。



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、Vehicleに対する各薬物の水分含量の増加率を示す。(n)は各群の例数を示す。Vehicleに対して、* ; $p < 0.05$ 、CMC-Naに対して、# ; $p < 0.05$ (Studentのt検定)

② ラットの消化管の水分吸収と分泌に及ぼす影響^{24, 28)}

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³H₂O及び¹⁴C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。



(n)は各群の例数を示す。* ; $p < 0.05$ (Schefféの多重比較検定)

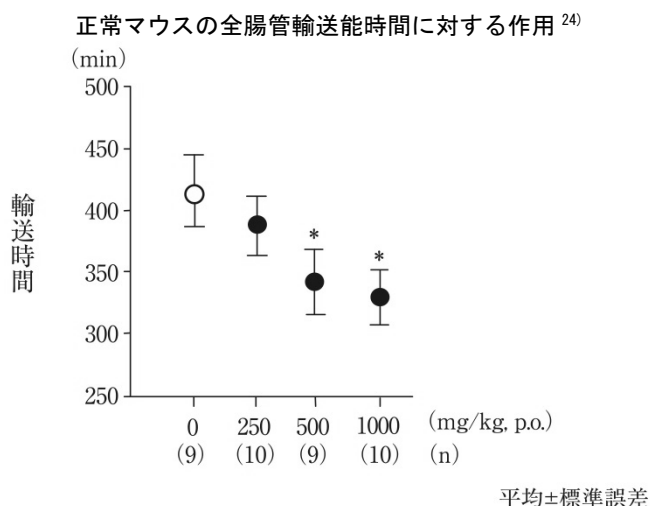
VI. 薬効薬理に関する項目

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。

① 正常マウスの全腸管輸送能に対する作用^{24, 29)}

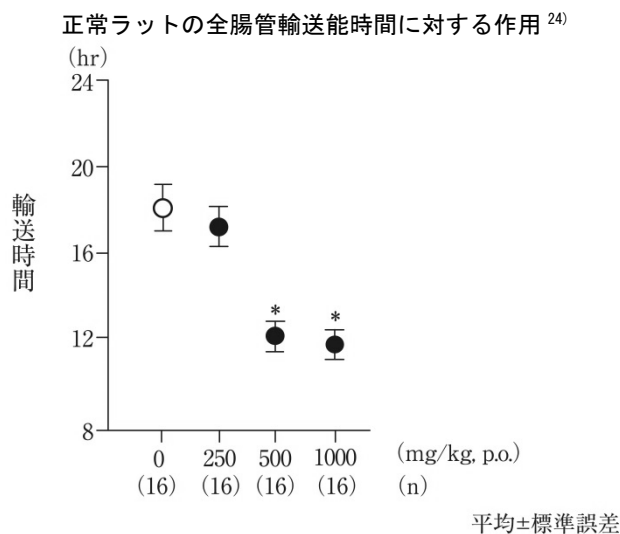
正常マウス(ICR系)において、消化管内容物の輸送に対する効果を検討した。マーカースとして硫酸バリウムを経口投与後、硫酸バリウムが便中に排出されるまでの時間を測定した。ポリカルボフィルを硫酸バリウム投与の1時間前に経口投与したとき、500mg/kg以上の用量で硫酸バリウムの排出時間を短縮する作用を示した。



(n)は各群の例数を示す。Vehicle(0mg/kg)に対して、* ; $p < 0.05$ (Williamsの多重比較検定)

② 正常ラットの全腸管輸送能に対する作用^{24, 29)}

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。マーカース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。



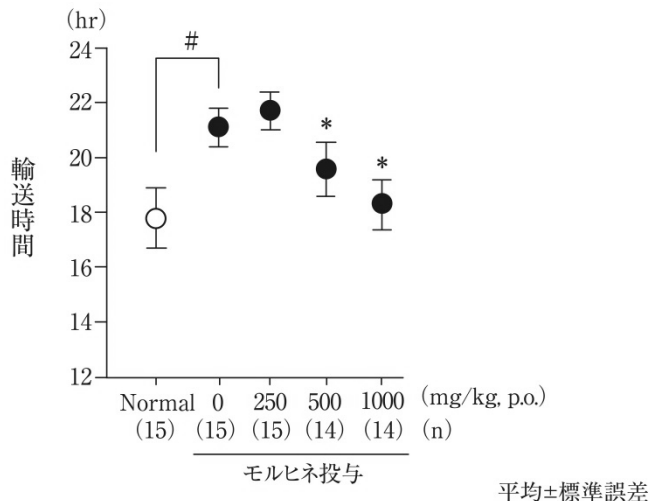
(n)は各群の例数を示す。Vehicle(0mg/kg)に対して、* ; $p < 0.05$ (Williamsの多重比較検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

③ 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^{24, 29)}

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。

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²⁴⁾

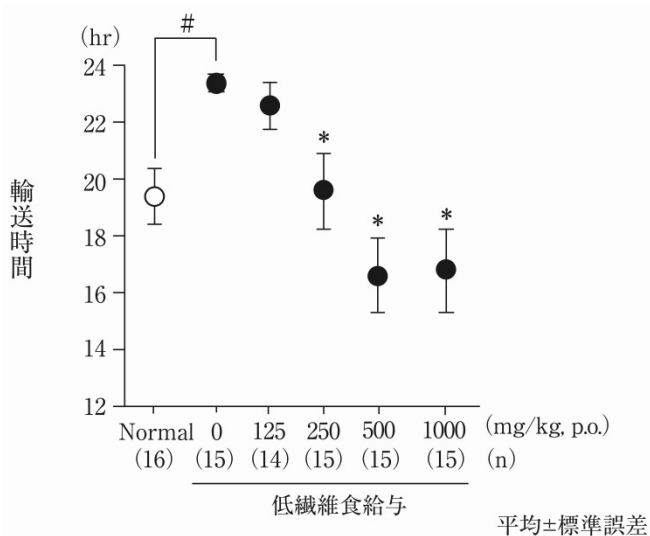


(n)は各群の例数を示す。Vehicle(0mg/kg)に対して、* ; p<0.05(Williams の多重比較検定)
Normal(モルヒネ無処置)に対して、# ; p<0.05(Student の t-検定)

④ 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^{24, 29)}

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。

低繊維食給与とラットの全腸管輸送能に対する作用²⁴⁾



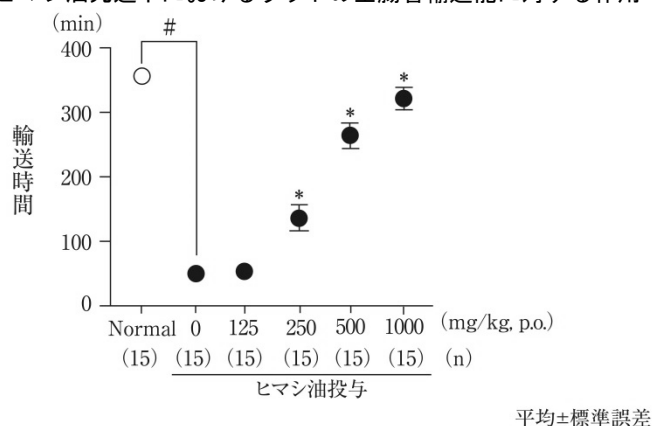
(n)は各群の例数を示す。Vehicle(0mg/kg)に対して、* ; p<0.05(Williams の多重比較検定)
Normal(通常食給与)に対して、# ; p<0.05(Student の t-検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

⑤ 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^{24, 29)}

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。

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²⁴⁾

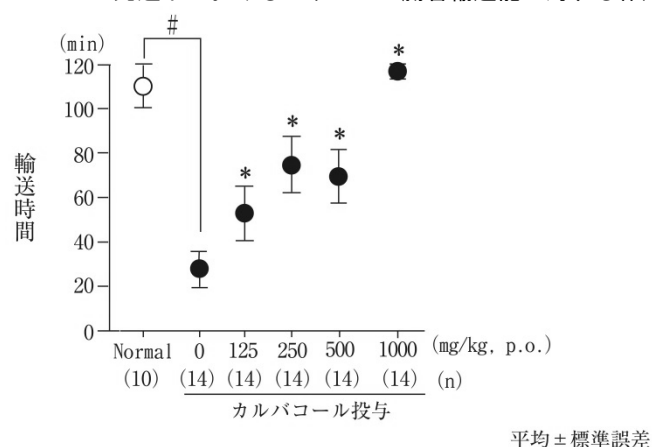


(n)は各群の例数を示す。Vehicle(0mg/kg)に対して、* ; p<0.05(Williams の多重比較検定)
Normal(ヒマシ油無処置)に対して、# ; p<0.05(Student の t-検定)

⑥ 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^{24, 29)}

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。

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²⁴⁾



(n)は各群の例数を示す。Vehicle(0mg/kg)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)

VI. 薬効薬理に関する項目

(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。

① イヌのセンノシド誘発下痢に対する抑制効果^{30, 31)}

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。

イヌのセンノシド誘発下痢抑制効果(センノシド投与後 12 時間)³¹⁾

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。

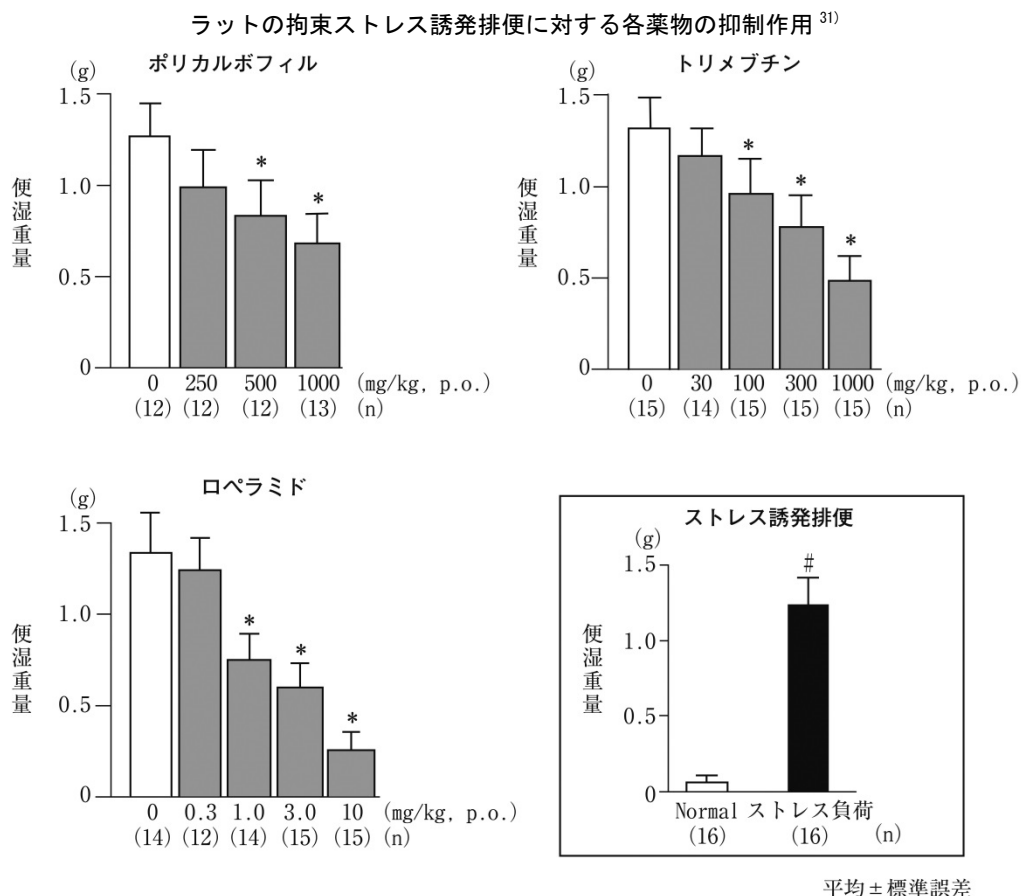
正常イヌに対して、[#]; p<0.05(Student の t-検定)

Vehicle(0mg/kg、空カプセルのみ投与)に対して、* ; p<0.05(Williams の多重比較検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

② ラットの拘束ストレス誘発排便に対する抑制効果^{31, 32)}

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。



(n)は各群の例数を示す。Vehicle(0mg/kg)に対して、* ; p<0.05(Williams の多重比較検定)

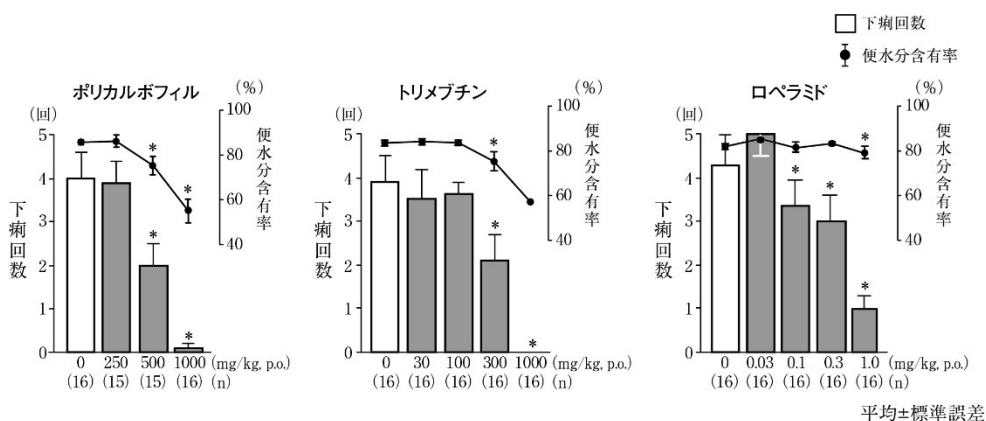
Normal(麻酔のみ処置)に対して、# ; p<0.05(Student の t-検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

③ ラットのヒマシ油誘発下痢に対する抑制効果^{31, 32)}

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。

ラットのヒマシ油誘発下痢に対する各薬物の抑制作用³¹⁾



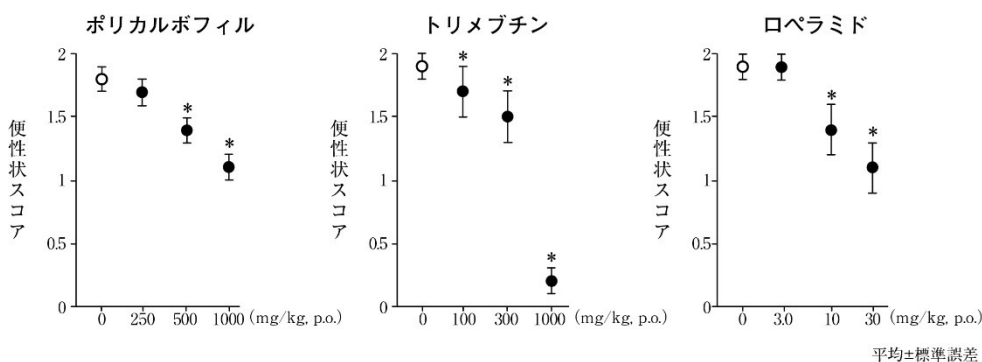
下痢回数は無形便(水様又は泥状)の排出回数。便水分含有率は便湿重量に対する便水分含量の割合を示す。

(n)は各群の例数を示す。Vehicle(0mg/kg)に対して、* ; p < 0.05(Williams の多重比較検定)

④ マウスの PGE₂ 誘発下痢に対する抑制効果³²⁾

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 PGE₂ による下痢に対する効果を検討した。各薬物は PGE₂ 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。

マウスの PGE₂ 誘発下痢に対する各薬物の抑制作用³²⁾



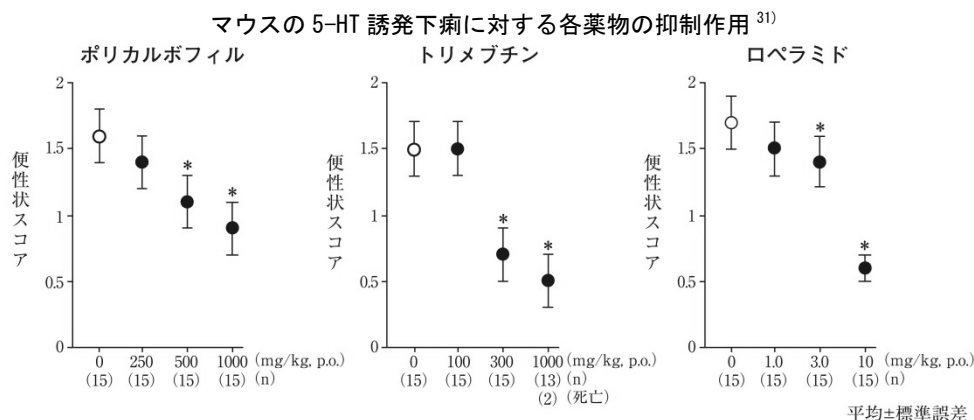
便性状スコアは観察時間内に排出された便のうち、最も性状が悪化したものを採用し、正常：0、軟便：1、水様便：2で表した。

Vehicle(0mg/kg)に対して、* ; p < 0.05(Williams の多重比較検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

⑤ マウスの 5-HT 誘発下痢に対する抑制効果^{31, 32)}

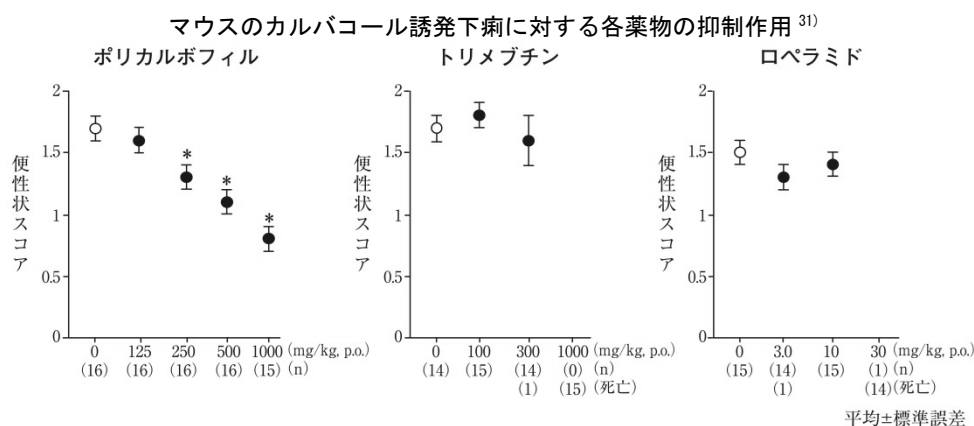
マウス(ICR 系)において、消化管に存在する生理活性物質であり、腸液の分泌と消化管運動に関与している 5-HT による下痢に対する効果を検討した。各薬物は 5-HT 投与の 1 時間前に経口投与した。ポリカルボフィルは 500mg/kg 以上の用量で便性状を改善した。トリメブチンとロペラミドは各々 300mg/kg、3.0mg/kg の用量で便性状を改善した。



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。(n)は各群の例数を示す。Vehicle(0mg/kg)に対して、* ; $p < 0.05$ (Williams の多重比較検定)

⑥ マウスのカルバコール誘発下痢に対する抑制効果^{31, 32)}

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。



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。(n)は各群の例数を示す。Vehicle(0mg/kg)に対して、* ; $p < 0.05$ (Williams の多重比較検定)

VI. 薬効薬理に関する項目

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。

① イヌの排便増加効果^{30,31)}

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³¹⁾

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 ^{a)} (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 ^{b)} (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 ^{a)} (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±標準誤差

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。

Vehicle(0mg/kg、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)

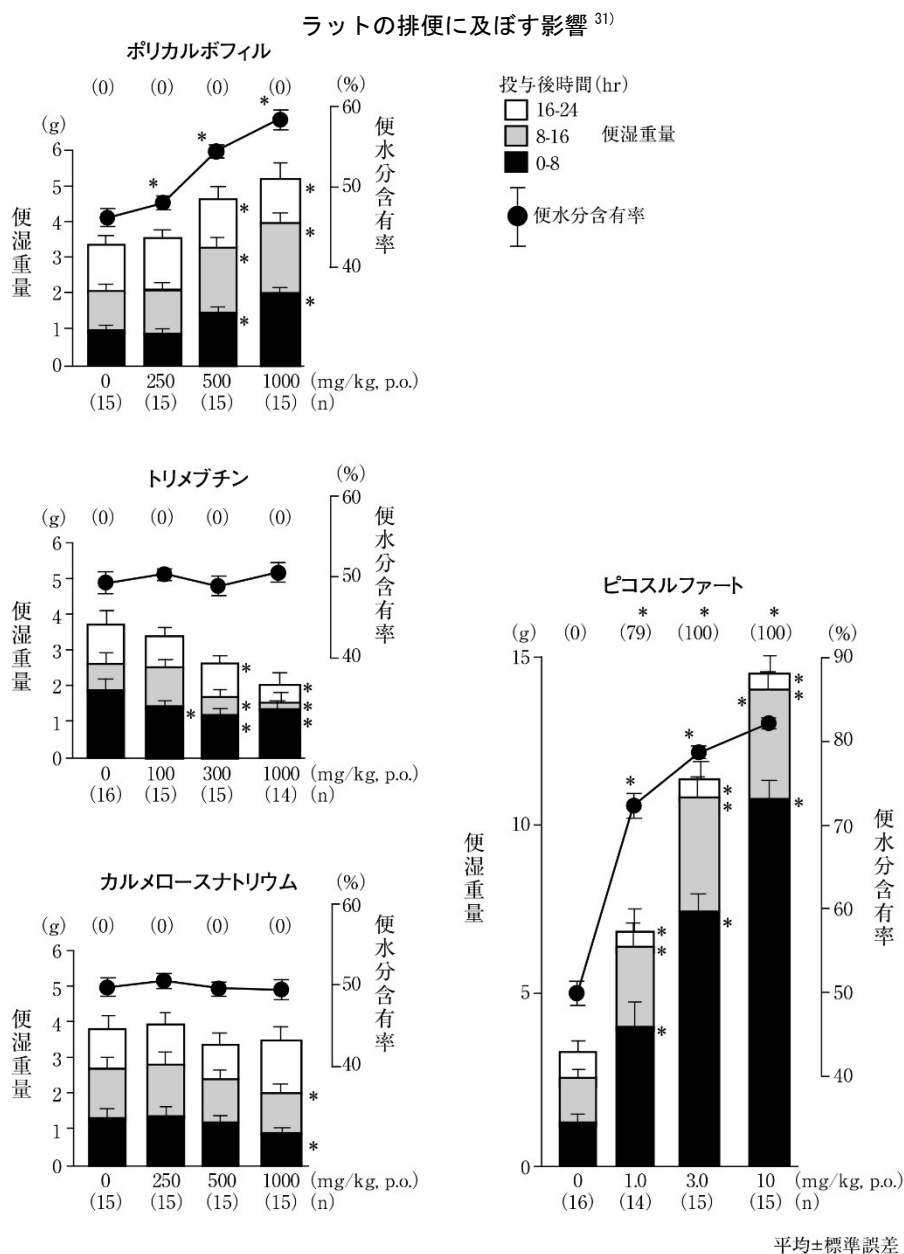
a)初回投与から2日目に評価

b)初回投与日に評価

VI. 薬効薬理に関する項目

② ラットの排便増加効果^{31, 32)}

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。



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。

(n)は各群の例数を示す。Vehicle(0mg/kg)に対して、* ; p<0.05(Williamsの多重比較検定)

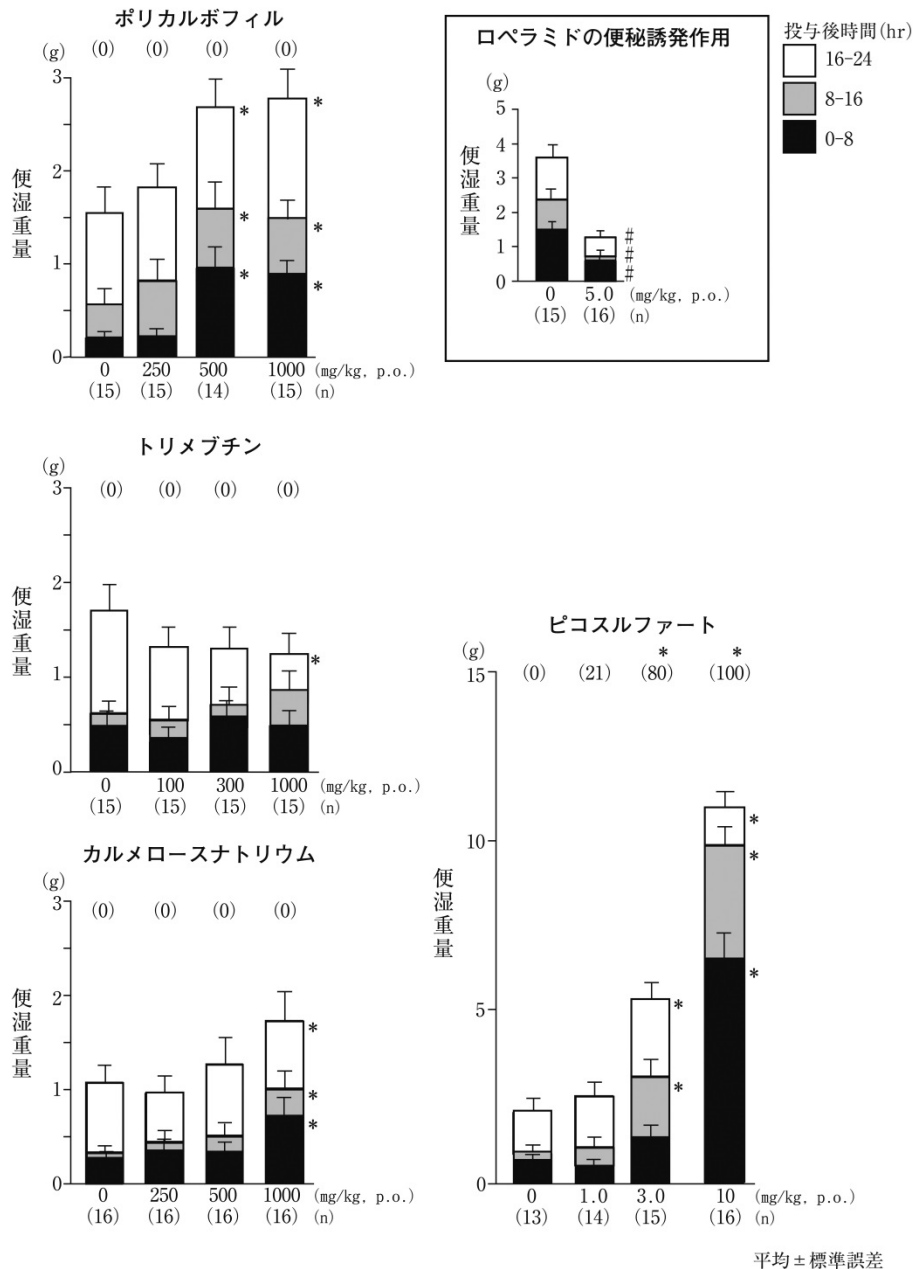
棒グラフ上の()内の数値は下痢発現個体の百分率を示し、* ; p<0.05(Fisherの直接確率法)

VI. 薬効薬理に関する項目

③ ラットのロペラミド誘発便秘に対する改善効果^{31,32)}

ラット(SD系)において、消化管内容物の推進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。

ラットのロペラミド誘発便秘に対する各薬物の作用³¹⁾



(n)は各群の例数を示す。各時間帯の累積重量について、Vehicle(0mg/kg)に対して# ; p<0.05(Studentのt-検定)、

* ; p<0.05(Williamsの多重比較検定)

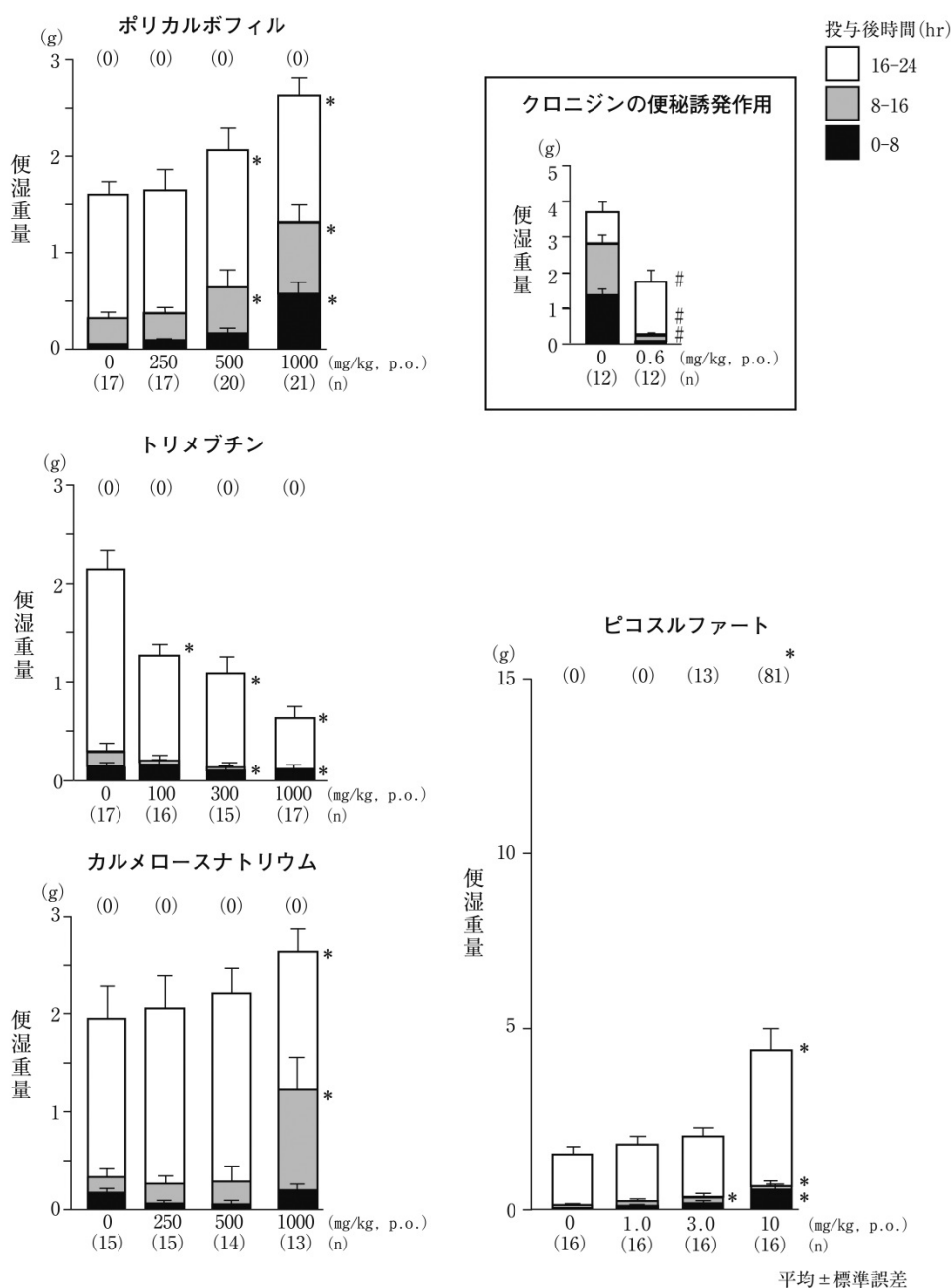
棒グラフ上の()内の数値は下痢発現個体の百分率を示し、* ; p<0.05(Fisherの直接確率法)

VI. 薬効薬理に関する項目

④ ラットのクロニジン誘発便秘に対する改善効果^{31,32)}

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。

ラットのクロニジン誘発便秘に対する各薬物の作用³¹⁾



(n)は各群の例数を示す。各時間帯の累積重量について、Vehicle(0mg/kg)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)

VI. 薬効薬理に関する項目

⑤ ラットの低繊維食給与便秘モデルに対する改善効果³³⁾

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日間給与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

Vehicle(0mg/kg)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)

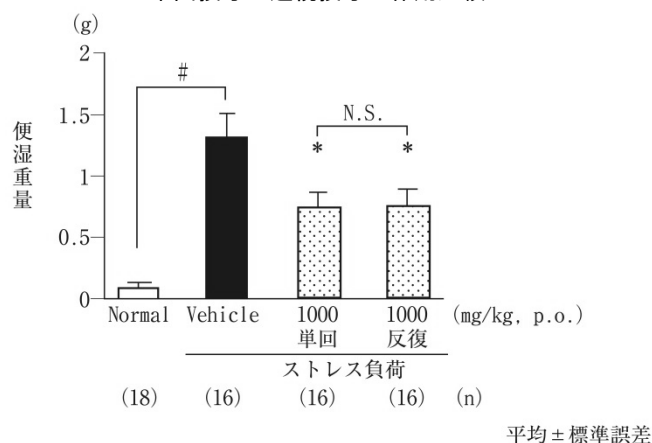
VI. 薬効薬理に関する項目

3) 反復投与試験

① ラットの拘束ストレス誘発排便に対する抑制効果^{31,34)}

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。

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³¹⁾



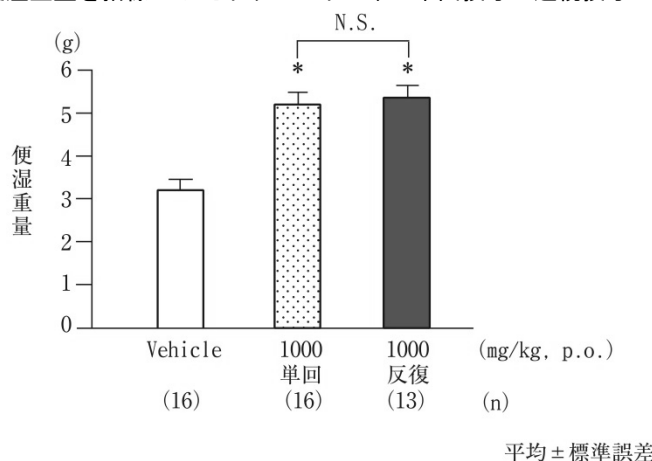
Normal(麻酔のみ処置)に対して、# ; $p < 0.05$

(n)は各群の例数を示す。Vehicle(0mg/kg)に対して、* ; $p < 0.05$ 、N.S. ; 有意差なし(Student の t -検定)

② ラットの排便増加効果^{31,34)}

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。

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³¹⁾



(n)は各群の例数を示す。Vehicle(0mg/kg)に対して、* ; $p < 0.05$ 、N.S. ; 有意差なし(Student の t -検定)

(3) 作用発現時間・持続時間

「VI. 2. (1)2)①ラットの消化管内水分保持作用」の項参照

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(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) 臨床試験で確認された血中濃度

ラットに ^{14}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³⁵⁾。

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³⁶⁾。
イヌに ^{14}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³⁵⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

1) 食事の影響

該当資料なし

2) 併用薬の影響

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

薬物の吸収に及ぼす影響(イヌ)³⁷⁾

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、薬物動態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。

イヌにおける各種薬物の薬物動態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_{\max} (ng/mL)	t_{\max} (hr)	$AUC_{0-\infty}$ (ng · hr/mL)	$t_{1/2}$ (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 ^{a)}	1.20±0.20	317.0±10.1 ^{c)}	2.15±0.11
		併用	81.27±3.04 ^{a)}	1.00±0.00	323.7±11.2 ^{c)}	2.02±0.07
ジギトキシン (0.04mg/kg)	RI 法	単独	43.69±2.48 ^{b)}	0.45±0.15	661.4±91.7 ^{d)}	24.70±2.64
		併用	41.64±2.21 ^{b)}	0.75±0.34	747.6±136.5 ^{d)}	23.53±0.94

平均値±標準誤差、n=5、a) : $\mu\text{g}/\text{mL}$ 、b) : ng eq./mL、c) : $\mu\text{g} \cdot \text{hr}/\text{mL}$ 、d) : ng eq. · hr/mL

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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>ラット

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³⁵⁾

ラットに ^{14}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 ^{14}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³⁵⁾

ラットに ^{14}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。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

(3) 消化管吸収試験³⁵⁾

ラット消化管 *in situ* ループ内に ¹⁴C 標識ポリカルボフィルカルシウム及び ¹⁴C 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%)	
	¹⁴ C 標識ポリカルボフィルカルシウム	¹⁴ 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³⁶⁾

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。

5. 分布

(1) 血液—脳関門通過性³⁵⁾

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットに ¹⁴C 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。

(2) 血液—胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性³⁵⁾

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットに ¹⁴C 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。

(5) その他の組織への移行性³⁵⁾

該当資料なし

<参考：ラット>

ラットに ¹⁴C 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。

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路³⁵⁾

該当資料なし

<参考：ラット>

ラット腸内容物を採取し、¹⁴C 標識ポリカルボフィルカルシウム又は ¹⁴C 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。

ラットに ¹⁴C 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。

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（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

(1) 排泄部位及び経路

糞中

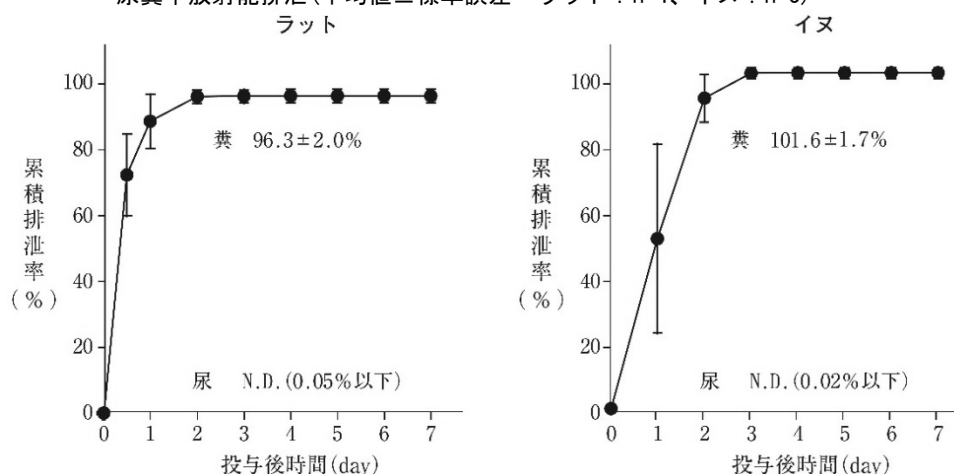
(2) 排泄率

該当資料なし

<参考：ラット、イヌ>

ラット及びイヌに ¹⁴C 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^{35,38)}。

ラット及びイヌに ¹⁴C 標識ポリカルボフィルカルシウムを 100mg/kg 経口投与したときの尿糞中放射能排泄(平均値±標準誤差 ラット：n=4、イヌ：n=3)^{35,38)}



また、ラットに ¹⁴C 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³⁵⁾。

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、¹⁴C 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³⁶⁾。

Ⅶ. 薬物動態に関する項目

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

設定されていない

11. その他

該当資料なし

<参考：ラット>

栄養物質の吸収に及ぼす影響³⁹⁾

糖(3-O-メチル-D-グルコース：3-OMG)、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。

ラットを用いた *in situ modified* ループ法による [³H] 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

平均値±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 μ mol/L [³H]-3-OMG、30 μ mol/L [³H]-L-フェニルアラニン、50 μ mol/L [³H]-ビタミン A 又は 50 μ mol/L [³H]-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

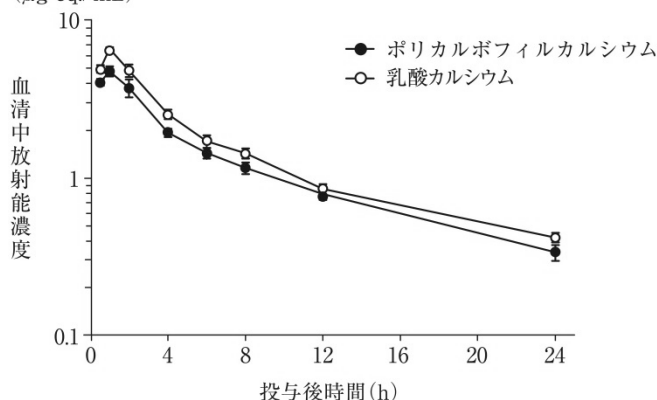
2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

- 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 本剤による治療は対症療法であることから、このような疾患では症状を悪化させるおそれがあるため、他の緩下剤や止瀉剤の電子添文を参考にして設定した⁴⁾。
- 2.2 本剤による治療は対症療法であることから、このような疾患では症状を悪化させるおそれがあるため、他の緩下剤や止瀉剤の電子添文を参考にして設定した⁴⁾。
- 2.3 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)⁴⁰⁾。

⁴⁵Ca 標識化合物をラットに経口投与したときの血清中放射能濃度
($\mu\text{g eq./mL}$)



- 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高カルシウム血症を助長し、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ため設定した⁴⁾。
- 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ため設定した⁴⁾。
(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)
- 2.6 承認時までの臨床試験において発疹が認められている。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、アナフィラキシー様症状等、重篤な副作用が発現する可能性があるため設定した⁴⁾。

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」を参照すること。

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。

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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 本剤はカルシウムを含有することから、カルシウム剤の電子添文を参考にして設定した⁴⁾。

9.1.2 本剤は酸性条件下でカルシウムを脱離して薬効を発揮することから、胃酸分泌が十分でないと考えられる無酸症・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ため設定した⁴⁾。

(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)

9.2.1 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(「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」2.5の項参照)⁴⁾。

9.2.2 本剤は過敏性腸症候群(IBS)治療薬であり、服用時に頻繁な血中カルシウム濃度の測定が行われな可能性もあり、軽度の腎不全患者では高カルシウム血症が起こる可能性を考え、注意を必要とする患者に設定された。また、透析患者では頻繁な血中カルシウム濃度の測定が可能のため、禁忌ではなく、注意を必要とする患者に設定された⁴⁾。

(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

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

(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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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の吸収を促進させる。
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 1.0g 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 ₂ 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)

活性型ビタミンD製剤

活性型ビタミンD製剤は腸管でのカルシウムの吸収を促進させることから、本剤を併用すると、高カルシウム血症が起こるおそれがあるため、カルシウム剤の電子添文を参考にして設定した⁴⁾。

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⁴²⁾、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。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

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

承認時及び使用成績調査における副作用発現状況一覧

項目	承認時迄の状況 ^{注)}	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	3,096	3,847
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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

承認時及び使用成績調査における副作用発現状況一覧(つづき)

項目	承認時迄の 状況 ^{注)}	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(%)		
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(0.06)
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)
急性腭炎	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)
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)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

承認時及び使用成績調査における副作用発現状況一覧(つづき)

項目	承認時迄の 状況 ^{注)}	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(%)		
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

<p>14. 適用上の注意</p> <p>14.1 薬剤交付時の注意</p> <p><製剤共通></p> <p>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ため、分量(コップ1杯程度)の水とともに服用させること。</p> <p><錠></p> <p>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。</p>

(解説)

14.1.1 外国でコロネル錠より大きいポリカルボフィルカルシウム錠(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⁴³⁾。

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

症例概要：服用中に喉に錠剤を詰まらせ、心停止し、死亡した1例⁴³⁾

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・60歳代	経過	投与開始8日目、X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	一般名	使用目的	投与期間	用法
	Calcium polycarbophil	緩下作用	8日間	1000mg/日(分2)
	Paroxetine HCl	抗うつ作用	不明	10mg/日(就寝時)
	Digoxin	心不全*	不明	0.125mg/日
	Isosorbide mononitrate	狭心症予防*	不明	20mg/日
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

14.1.2 日薬連発第240号(平成8年3月27日付)及び第304号(平成8年4月18日付)「PTP誤飲対策について」に従い設定した。

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

Ⅹ. 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

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⁴⁴⁾。

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⁴⁴⁾。

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⁴⁴⁾。

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、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⁴⁴⁾。

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⁴⁴⁾。

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⁴⁴⁾。

(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

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⁴⁵⁾。

ポリカルボフィルカルシウムの急性毒性

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	♂	
			♀	

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(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⁴⁵⁾。

ポリカルボフィルカルシウムの亜急性毒性

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 ♀ : 2000
			♀	
		1000	♂	
			♀	
		2000	♂	
			♀	
イヌ	経口 1ヵ月 (1ヵ月回復性)	500	♂	♂ : 2000 ♀ : 2000
			♀	
		1000	♂	
			♀	
		2000	♂	
			♀	

2) 慢性毒性

ラット及びイヌに6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⁴⁵⁾。

ポリカルボフィルカルシウムの慢性毒性

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ヵ月	500	♂	♂ : 2000 ♀ : 2000
			♀	
		1000	♂	
			♀	
		2000	♂	
			♀	
イヌ	経口 6ヵ月	500	♂	♂ : 2000 ♀ : 2000
			♀	
		1000	♂	
			♀	
		2000	♂	
			♀	

(3) 遺伝毒性試験⁴⁵⁾

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、遺伝毒性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

IX. 非臨床試験に関する項目

(5) 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⁴⁵⁾。

ポリカルボフィルカルシウムの生殖発生毒性

	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

(6) 局所刺激性試験

該当資料なし

(7) その他の特殊毒性

抗原性⁴⁵⁾

モルモットを用いた抗原性試験で、能動的全身性アナフィラキシー(ASA：Active systemic anaphylaxis)反応及び受動的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、受動的皮膚アナフィラキシー反応を行ったが、抗原性は認められなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製 剤：コロネル錠 500mg、コロネル細粒 83.3%
該当しない
有効成分：ポリカルボフィルカルシウム
該当しない

2. 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

<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。

5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし
くすりのしおり：あり

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：ポリフル錠 500mg、ポリフル細粒 83.3%
同 効 薬：セレキノン錠 100mg

7. 国際誕生年月日

不明^{注)}

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、具体的な承認日は不明である。

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

販売名	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
コロネル錠 500mg	2000年7月3日*	21200AMZ00467	2000年8月25日	2000年10月18日
コロネル細粒 83.3% (旧製品名)コロネル細粒	2008年3月27日 2000年7月3日*	22000AMX01455 21200AMZ00461	2008年6月20日 2000年8月25日	2000年10月18日†

※製造承認年月日、†旧販売名

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

該当しない

10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容

再審査結果公表年月日：2009年3月30日
内容：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

X. 管理的事項に関する項目

11. 再審査期間

6年：2000年7月3日～2006年7月2日(終了)

12. 投薬期間制限に関する情報

「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揭示事項等」(厚生労働省告示第107号：平成18年3月6日付)とその一部改正(厚生労働省告示第97号：平成20年3月19日付)により「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。

ただし、「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」には以下の記載がある。

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)

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
コロネル錠 500mg	2399011F1022	2399011F1022	112815402	610443028
コロネル細粒 83.3%	2399011C1042	2399011C1042	112813002	620006913

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) 社内報告書：イ.起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等>1.起原又は発見の経緯及び開発の経緯 (DIR200209)
- 2) 日本消化器病学会編：機能性消化管疾患診療ガイドライン2020 過敏性腸症候群(IBS) 改訂第2版；フローチャート IBSの型分類 xixページ [R-08452]
- 3) 社内報告書：イ.起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等>2.特徴及び有用性(DIR200210)
- 4) 社内報告書：効能・効果、用法・用量、使用上の注意（案）及びその設定根拠(DIR200211)
- 5) 正宗 研 他：薬理と治療 1998；26(Suppl 5)：S945-S965 [COL-00007]
- 6) 野見山 哲 他：薬理と治療 1998；26(Suppl 5)：S909-S923 [COL-00005]
- 7) 正宗 研 他：薬理と治療 1998；26(Suppl 5)：S925-S943 [COL-00006]
- 8) 正宗 研 他：薬理と治療 1998；26(Suppl 5)：S967-S996 [COL-00008]
- 9) 社内報告書(DIR170016)
- 10) 齊藤 治 他：薬理と治療 1998；26(Suppl 5)：S997-S1012 [COL-00009]
- 11) 荻原 達雄 他：薬理と治療 1998；26(Suppl 5)：S1013-S1025 [COL-00010]
- 12) 福土 審 他：薬理と治療 1998；26(Suppl 5)：S1027-S1043 [COL-00011]
- 13) 板坂 哲 他：薬理と治療 1998；26(Suppl 5)：S1045-S1059 [COL-00012]
- 14) 佐々木 大輔 他：薬理と治療 1998；26(Suppl 5)：S1061-S1080 [COL-00013]
- 15) 社内報告書(DIR000038)
- 16) 社内報告書(DIR000037)
- 17) 堤 幹宏 他：薬理と治療 1998；26(Suppl 5)：S1081-S1091 [COL-00014]
- 18) 社内報告書(DIR000035)
- 19) 齊藤 治 他：薬理と治療 1998；26(Suppl 5)：S1093-S1107 [COL-00015]
- 20) 伊藤 誠 他：薬理と治療 1998；26(Suppl 5)：S1109-S1122 [COL-00016]
- 21) 和田 友則 他：薬理と治療 1998；26(Suppl 5)：S1123-S1136 [COL-00017]
- 22) 武田 弘明 他：薬理と治療 1998；26(Suppl 5)：S1137-S1147 [COL-00018]
- 23) 社内報告書：ト.臨床試験>1.臨床試験成績(5)一般臨床試験(DIR200212)
- 24) 社内報告書：ホ.薬理作用>1.効力を裏付ける試験(2)作用機序(DIR200213)
- 25) 社内報告書(DIR000044)
- 26) Yamada, T. et al. : J. Pharm. Pharmacol. 1996；48(7)：665-668 (PMID：8866325) [COL-00024]
- 27) 社内報告書：ポリカルボフィルのラットにおける消化管内水分保持作用(DIR000033)
- 28) Yamada, T. et al. : Pharm. Sci. 1996；2：149-152 [COL-00173]
- 29) Yasumori, A. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 1998；76(Suppl 1)：296 [COL-00027]
- 30) Saito, T. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 2000；83(3)：206-214 (PMID：10952069) [COL-00028]
- 31) 社内報告書：ホ.薬理作用>1.効力を裏付ける試験(1)効力を裏付ける薬理作用(DIR200214)
- 32) Saito, T. et al. : Jpn. J. Pharmacol. 2002；89(2)：133-141 (PMID：12120755) [COL-00174]
- 33) 社内報告書(DIR000042)
- 34) 社内報告書(DIR000034)
- 35) 山田 健久 他：医薬品研究 1997；28(1)：23-32 [COL-00003]
- 36) 社内報告書(DIR000036)
- 37) 山田 健久 他：医薬品研究 1997；28(1)：33-39 [COL-00004]
- 38) 社内報告書：へ.吸収、分布、代謝、排泄(DIR200216)
- 39) Yamada, T. et al. : Biol. Pharm. Bull. 1996；19(5)：771-773 (PMID：8741594) [COL-00001]
- 40) Yamada, T. et al. : Biol. Pharm. Bull. 1997；20(3)：275-277 (PMID：9084886) [COL-00002]
- 41) 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. 薬業時報社 1996；p.1055-1056 [R-03008]
- 42) 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 1978；p.66-67 [R-03012]
- 43) 社内報告書：イ.起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等>4.外国における使用状況(DIR200215)
- 44) 社内報告書(DIR000031)
- 45) 社内報告書(DIR000043)

X I. 文献

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

米国において OTC 薬として販売されている。(2023 年 6 月現在)
商品名：FIBER CAPLETS、FIBERCON、FIBER LAXATIVE 等

本邦における効能又は効果、用法及び用量は以下のとおりであり、外国での承認状況とは異なる。

4. 効能又は効果

下痢型過敏性腸症候群過敏性腸症候群における便秘異常(下痢、便秘)及び消化器症状

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。

注) 国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

2. 海外における臨床支援情報

(1) 妊婦への投与に関する海外情報

該当しない

(2) 小児等に関する記載

日本の電子添文における小児等の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

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。

米国における OTC 添付文書の記載を以下にまとめた。

出典

米国の OTC の添付文書 (商品名：FIBER CAPLETS、FIBERCON、FIBER LAXATIVE、2023 年 6 月現在)

記載内容

<成人・12 歳以上の小児>

- ・ポリカルボフィルカルシウム 1g を 1 日 1 回から 4 回投与する。
- ・医師の指示がない限り、7 日間以上使用しない。
- ・24 時間以内に 4g を超えないこと。

<12 歳未満>

- ・医師に相談すること。

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

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。

(1) 粉砕

【錠】

「VIII. 11. 適用上の注意」を参照すること。

以下の医療従事者向け情報サイト(Astellas Medical Net) 製品 Q&A のページ参照

<https://amn.astellas.jp/jp/di/qa/index.html>

キーワード：粉砕

【細粒】

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

【錠・細粒共通】

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売

アステラス製薬株式会社

東京都中央区日本橋本町2丁目5番1号