

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

滴剤型緩下剤・大腸検査前処置用下剤
ピコスルファートナトリウム水和物製剤
ラキソベロン®内用液 0.75%
Laxoberon® Solution 0.75%

緩下剤
ピコスルファートナトリウム水和物製剤
ラキソベロン®錠 2.5mg
Laxoberon® Tablet 2.5mg

剤形	液剤	錠剤	
製剤の規制区分	該当しない		
規格・含量	1mL中に ピコスルファートナトリウム水和物 7.5mg含有	1錠中に ピコスルファートナトリウム水和物 2.5mg含有	
一般名	和名:ピコスルファートナトリウム水和物(JAN) 洋名:Sodium Picosulfate Hydrate(JAN)		
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	ラキソベロン®内用液 0.75%	ラキソベロン®錠 2.5mg	
	製造販売承認年月日	2009年6月26日(販売名変更による)	
	薬価基準収載年月日	2009年9月25日(販売名変更による)	
	販売開始年月日	1980年4月21日	1990年8月22日
製造販売(輸入)・提携・ 販売会社名	製造販売元:帝人ファーマ株式会社 提携:SANOFI		
医薬情報担当者の 連絡先			
問い合わせ窓口	帝人ファーマ株式会社 メディカル情報グループ TEL:0120-189-315 医療関係者向けホームページ https://medical.teijin-pharma.co.jp/		

本IFは2022年6月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－日本病院薬剤師会－

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、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・表現には医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の広告規則や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。

(2020 年 4 月改訂)

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯……………1
2. 製品の治療学的特性……………1
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
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項……………2
6. RMPの概要……………2

II. 名称に関する項目

1. 販売名……………3
2. 一般名……………3
3. 構造式又は示性式……………3
4. 分子式及び分子量……………3
5. 化学名(命名法)又は本質……………3
6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号……………3

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質……………4
2. 有効成分の各種条件下における安定性……………5
3. 有効成分の確認試験法, 定量法……………5

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形……………6
2. 製剤の組成……………7
3. 添付溶解液の組成及び容量……………7
4. 力価……………7
5. 混入する可能性のある夾雑物……………7
6. 製剤の各種条件下における安定性……………8
7. 調製法及び溶解後の安定性……………8
8. 他剤との配合変化(物理化学的変化)……………8
9. 溶出性……………9
10. 容器・包装……………9
11. 別途提供される資材類……………9
12. その他……………9

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果……………10
2. 効能又は効果に関連する注意……………10
3. 用法及び用量……………10
4. 用法及び用量に関連する注意……………11
5. 臨床成績……………11

VI. 薬効薬理に関する項目

1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群……………17
2. 薬理作用……………17

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移……………20
2. 薬物速度論的パラメータ……………20
3. 母集団(ポピュレーション)解析……………21
4. 吸収……………21
5. 分布……………21
6. 代謝……………23
7. 排泄……………24
8. トランスポーターに関する情報……………24
9. 透析等による除去率……………25
10. 特定の背景を有する患者……………25
11. その他……………25

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……………26
2. 禁忌内容とその理由……………26
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由……………26
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由……………26
5. 重要な基本的注意とその理由……………27
6. 特定の背景を有する患者に関する注意……………28
7. 相互作用……………29
8. 副作用……………30
9. 臨床検査結果に及ぼす影響……………36
10. 過量投与……………36
11. 適用上の注意……………36
12. その他の注意……………36

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験37
2. 毒性試験37

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分40
2. 有効期間40
3. 包装状態での貯法40
4. 取扱い上の注意40
5. 患者向け資材40
6. 同一成分・同効薬40
7. 国際誕生年月日40
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40
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41
10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその
内容41
11. 再審査期間41
12. 投薬期間制限に関する情報41
13. 各種コード41
14. 保険給付上の注意41

XI. 文献

1. 引用文献42
2. その他の参考文献43

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況44
2. 海外における臨床支援情報44

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45
2. その他の関連資料45

略 語 表

略 語	略 語 内 容
AL-P	アルカリフォスファターゼ
ALT (GPT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST (GOT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
CT	コンピューター断層撮影法
CYP	チトクローム P450
F ₁	交雑種
LD ₅₀	50%致死量
PCA	受動皮膚アナフィラキシー
pKa	酸解離定数
RH	相対湿度
RMP	医薬品リスク管理計画書

1. 開発の経緯

ラクソベロン[®]は 1964 年、イタリアのデ・アンジェリ社が、フェノール系緩下剤の緩下作用が原理的にはその構造中の遊離水酸基に基づくものであり、同時に胃腸における刺激性は同水酸基によるものであることに着目し、その水酸基を有機酸あるいは無機酸でエステル化する方法、短鎖アルキル基でエーテル化する方法により水酸基を種々ブロックして種々の化合物を合成し、その緩下作用との関連性を追求した。

その研究の結果、4,4'-(2-pyridylmethylene) diphenol の肝臓における解毒抱合体の一つである 4,4'-(2-pyridylmethylene) diphenol bis(sodium sulfate) が無味無臭、水溶性で、胃・小腸内ではほとんど加水分解されず、緩下作用が優れていることを見出した^{1~3)}。

日本においては、1980 年、滴剤型緩下剤ラクソベロン[®]液が各種便秘症、術後排便補助、造影剤(硫酸バリウム)投与後の排便促進を効能・効果として発売され、1990 年にはラクソベロン[®]錠⁴⁾も追加発売された。また、ラクソベロン[®]液について、1992 年に大腸検査(X 線・内視鏡)前処置における腸管内容物の排除、2010 年に手術前における腸管内容物の排除に対し効能追加の承認を得ている。

ラクソベロン[®]液の大腸検査(X 線・内視鏡)前処置における腸管内容物の排除の適応に対して、1,670 例の使用成績調査を実施し、1996 年 6 月に再審査申請を行った結果、1999 年 3 月薬事法第 14 条第 2 項各号(承認拒否事由)のいずれにも該当しないとの再審査結果を得た。

なお、「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(平成 12 年 9 月 19 日付、医薬発第 935 号)」に従って、販売名変更のための代替新規申請を行い、2009 年 6 月に承認された。これにより、「ラクソベロン[®]液」から「ラクソベロン[®]内用液 0.75%」に、「ラクソベロン[®]錠」から「ラクソベロン[®]錠 2.5mg」に販売名を変更した。

また、2017 年 1 月、「ラクソベロン[®]」に関するベーリンガーインゲルハイム社のライセンス契約は、サノフィ社に承継されている。

2. 製品の治療学的特性

- (1) 胃・小腸ではほとんど作用せず、大腸で加水分解を受けて初めて瀉下効果を発揮する(ラット)^{1~3)}。
(「VI. 2. (1) 作用部位・作用機序」の項参照)
- (2) 滴剤型の内用液は、患者の症状に応じた服用量の微量調節が可能である^{5~7)}。
- (3) 小児用量が設定されている(内用液)。
- (4) 注腸 X 線検査前処置、大腸内視鏡検査前処置における腸管内容物の排除に対して有効性が認められた(内用液)⁸⁾。
(「V. 5. (4) 検証的試験」の項参照)
- (5) 重大な副作用として、大腸検査前処置に用いた場合、腸閉塞、腸管穿孔、虚血性大腸炎(頻度不明)があらわれることがある(内用液)。
(「VIII. 8. 副作用」の項参照)

3. 製品の製剤学的特性

「IV. 製剤に関する項目」の項参照 (6 ページ参照)

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
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

ラキシベロン[®]内用液 0.75%、ラキシベロン[®]錠 2.5mg

(2) 洋名

Laxoberon[®] Solution 0.75%、Laxoberon[®] Tablet 2.5mg

(3) 名称の由来

特になし

2. 一般名

(1) 和名(命名法)

ピコスルファートナトリウム水和物(JAN)

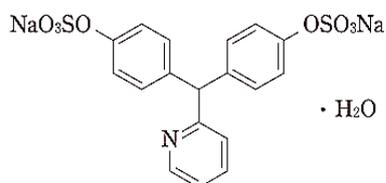
(2) 洋名(命名法)

Sodium Picosulfate Hydrate (JAN)

(3) ステム

該当資料なし

3. 構造式又は示性式



4. 分子式及び分子量

分子式 : C₁₈H₁₃NNa₂O₈S₂·H₂O

分子量 : 499.42

5. 化学名(命名法)又は本質

Disodium 4,4'-(pyridin-2-ylmethylene) bis(phenyl sulfate) monohydrate (IUPAC)

6. 慣用名, 別名, 略号, 記号番号

治験番号 ラキシベロン[®]内用液 : DA-1773

ラキシベロン[®]錠 : TL 錠

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

白色の結晶性の粉末で、におい及び味はない。

(2) 溶解性

溶媒	本品 1g を溶解するのに 要する溶媒量(mL)	日本薬局方の 溶解性表現
水	0.9	極めて溶けやすい
メタノール	16.7	やや溶けやすい
エタノール(99.5)	140	溶けにくい
アセトン	9,890	極めて溶けにくい
酢酸(100)	10,000 以上	ほとんど溶けない
クロロホルム	10,000 以上	ほとんど溶けない

(3) 吸湿性

相対湿度 80%以上では、吸湿性を示す。

(4) 融点(分解点)、沸点、凝固点

融点：約 260℃以上(分解)乾燥後

(5) 酸塩基解離定数

滴定法：pKa=5.50

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

- ・吸光度 $E_{1\text{cm}}^{1\%}$ (263nm) : 120~130(脱水物換算、4mg、水、100mL)
- ・本品 1.0g を水 20mL に溶かした液の pH は 7.4~9.4 である。

Ⅲ. 有効成分に関する項目

2. 有効成分の各種条件下における安定性

ラキソベロン(原末)の安定性試験結果

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温、室内散乱光	褐色ガラス瓶	36 ヶ月	規格内
光安定性	サンシャインカーボン アーク灯下*	無色ガラス瓶	9 日	1 日で部分的に淡褐色の 変色を認めた。その他の試 験項目は規格内

試験項目：性状、紫外可視吸光度測定法、融点、液性(pH)、溶液の透明性、溶液の色、薄層クロマトグラフィー、水分、含量

* 照射光の強さ：210 Langley/day×9 日 (22 KW-h/m²) (波長：300～400nm)

3. 有効成分の確認試験法, 定量法

確認試験法

日本薬局方「ピコスルファートナトリウム水和物」による。

定量法

日本薬局方「ピコスルファートナトリウム水和物」による。

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

<内用液> 液剤

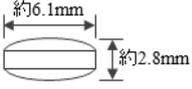
<錠> 錠剤(フィルムコーティング錠)

(2) 製剤の外観及び性状

<内用液>

色調・性状	無色～微黄色の澄明な、わずかに粘性のある液体で、においはなく、味は甘い
pH	5.0～7.5

<錠>

色調・性状	白色、円形のフィルムコーティング錠で、におい及び味はない		
外形	表面	裏面	側面
			
	質量：約 82mg		

(3) 識別コード

<内用液> なし

<錠> なし

(4) 製剤の物性

<内用液>

pH 5.0～7.5

比重 d_{20}^{20} : 1.148～1.168

<錠>

該当資料なし

(5) その他

該当しない

IV. 製剤に関する項目

2. 製剤の組成

(1) 有効成分(活性成分)の含量及び添加物

販売名		ラキソベロン [®] 内用液 0.75%	ラキソベロン [®] 錠 2.5mg
有効成分	名称	日局 ピコスルファートナトリウム水和物	
	含量	7.5mg/mL	2.5mg/錠
添加剤		パラオキシ安息香酸メチル 水酸化ナトリウム D-ソルビトール 塩酸	乳糖 トウモロコシデンプン ステアリン酸マグネシウム ヒプロメロース エチルセルロース グリセリン脂肪酸エステル 無水ケイ酸 酸化チタン カルナウバロウ

(2) 電解質等の濃度

該当資料なし

(3) 熱量

該当資料なし

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

該当しない

IV. 製剤に関する項目

6. 製剤の各種条件下における安定性

<内用液>

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温 室内散乱光下	合成樹脂製 定量滴下型容器	36ヵ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH	合成樹脂製 定量滴下型容器	6ヵ月	規格内

試験項目

長期保存試験 : 性状、確認試験、pH、比重、純度試験(溶液の色)、含量、滴量、微生物限度試験

加速試験 : 性状、確認試験、pH、比重、純度試験(溶液の色、液体クロマトグラフィー)、含量、微生物限度試験、パラオキシ安息香酸メチル量

<錠>

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	室温	無色ガラス瓶	36ヵ月	規格内
		PTP包装	36ヵ月	規格内
	25°C/60%RH	褐色ガラス瓶	36ヵ月	規格内
		PTP包装	36ヵ月	規格内
加速試験	40°C/75%RH	無色ガラス瓶	6ヵ月	規格内
		PTP包装	6ヵ月	規格内
苛酷試験	40°C	ガラス瓶(密栓)	3ヵ月	規格内
	25°C/75%RH	ガラス瓶(開栓)	3ヵ月	規格内 硬度の低下を認めた
	光源:D65	気密容器	60万 lux・hr	規格内

試験項目

長期保存試験(室温)・加速試験 : 性状、
確認試験[定性反応(硫酸塩)、紫外可視吸光度測定法]、
重量偏差試験、崩壊試験、含量

長期保存試験(25°C/60%RH) : 性状、溶出性、含量

苛酷試験 : 性状、崩壊試験、含量、硬度

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(物理化学的変化)

該当資料なし

9. 溶出性

<錠>

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 水 900mL

結果：15 分間の溶出率は 80%以上に適合する。

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

<内用液>

眼科用(点眼)として使用しないこと。

<錠>

該当しない

「VIII.11.適用上の注意」の項参照

(2) 包装

<内用液>

10mL×10(定量滴下型遮光気密容器入り)

<錠>

PTP:100錠(10錠×10)

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

<内用液>

10mL 定量滴下型容器: 白色不透明の合成樹脂製容器

(本体部: ポリエチレン製、滴下用ノズル: ポリエチレン製、栓部: ポリスチレン製)

<錠>

PTP: ポリ塩化ビニルフィルム、アルミニウム箔

11. 別途提供される資材類

該当しない

12. その他

該当しない

V. 治療に関する項目

1. 効能又は効果

<内用液>

4. 効能又は効果

- 各種便秘症
- 術後排便補助
- 造影剤(硫酸バリウム)投与後の排便促進
- 手術前における腸管内容物の排除
- 大腸検査(X線・内視鏡)前処置における腸管内容物の排除

<錠>

4. 効能又は効果

- 各種便秘症
- 術後排便補助
- 造影剤(硫酸バリウム)投与後の排便促進

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

<内用液>

6. 用法及び用量

<各種便秘症>

通常、成人に対して1日1回10～15滴(0.67～1.0mL)を経口投与する。

小児に対しては1日1回、次の基準で経口投与する。

年齢 用量	6ヵ月以下	7～12ヵ月	1～3才	4～6才	7～15才
滴数	2	3	6	7	10
(mL)	(0.13)	(0.20)	(0.40)	(0.46)	(0.67)

なお、年齢、症状により適宜増減する。

<術後排便補助>

通常、成人に対して1日1回10～15滴(0.67～1.0mL)を経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

<造影剤(硫酸バリウム)投与後の排便促進>

通常、成人に対して6～15滴(0.40～1.0mL)を経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈手術前における腸管内容物の排除〉

通常、成人に対して 14 滴 (0.93mL) を経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈大腸検査(X線・内視鏡)前処置における腸管内容物の排除〉

通常、成人に対して検査予定時間の 10～15 時間前に 20mL を経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈錠〉

6. 用法及び用量

〈各種便秘症〉

通常、成人に対して 1 日 1 回 2～3 錠を経口投与する。7～15 才の小児に対して、1 日 1 回 2 錠を経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

〈術後排便補助、造影剤(硫酸バリウム)投与後の排便促進〉

通常、成人に対して 1 日 1 回 2～3 錠を経口投与する。

なお、年齢、症状により適宜増減する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

用量反応探索試験及び検証的試験より設定した。

(「V.5.(3)用量反応探索試験」及び「V.5.(4)検証的試験」の項参照)

「手術前における腸管内容物の排除」については、臨床試験を実施せず、チャルドール内用液(現:ピコスルファート Na 内用液 0.75%「武田テバ」)添付文書に合わせた。

4. 用法及び用量に関連する注意

設定されていない

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

〈内用液〉

各種便秘症、術後排便補助、造影剤排便促進

本剤を、健康成人 4 名に 10 滴 (5mg、0.67mL)、15 滴 (7.5mg、1.0mL)、20 滴 (10mg、1.33mL) 及び 30 滴 (15mg、2.0mL) を順次 1 週間間隔で 1 回投与し、忍容性について検討した結果、被験者 1 名がいずれの服用時においても軽度の腹痛と腹部膨満感を訴えた。この症状は薬理作用に起因するものと考えられた。このほか臨床検査成績にも変動がみられなかった⁹⁾。

注) 本剤の各種便秘症、術後排便補助に対して承認されている用法・用量は、通常、成人に対して 1 日 1 回 10～15 滴 (0.67～1.0mL) である。また、造影剤(硫酸バリウム)投与後の排便促進に対して承認されている用法・用量は、通常、成人に対して 6～15 滴 (0.40～1.0mL) である。

V. 治療に関する項目

大腸検査前処置

本剤の 5、10、20mL を健康成人各 5 名ずつ計 15 名に単回投与した結果、投与後の下痢症状、自覚症状は、投与後 48 時間以内に消失した。投与後の一般臨床検査値、心電図に異常は認められなかった¹⁰⁾。

注) 本剤の大腸検査前処置に対して承認されている用法・用量は、通常、成人に対して検査予定時間の 10～15 時間前に 20mL である。

(3) 用量反応探索試験

＜内用液＞

各種便秘症

各種便秘症の成人 389 例、小児 395 例、計 784 例を対象に、投与量を一定量群(成人:5～20 滴、小児:1～15 滴)と患者各々のバラツキを考慮して症状に応じて用量調節をする変量群(初期量 成人:3～16 滴、小児:1～10 滴)に分け、投与期間 1～270 日間検討した結果、成人例の最適用量は、10～15 滴が多数をしめ、かつその用量で有用性があると判断された。小児例においても、同様に 6 ヶ月以下 2 滴、7～12 ヶ月 3 滴、1～3 才 6 滴、4～6 才 7 滴、7～15 才 10 滴が多数をしめ、かつその用量で有用性があると判断された。

副作用は、成人 389 例中 17 例 23 件、小児 395 例中 6 例 7 件に認められた。主な副作用は、成人では腹痛 13 件、下痢 3 件、腹部膨満感、腹鳴各 2 件等、小児では悪心・嘔吐、食欲不振各 2 件等が認められた^{5,11～41)}。

注) 本剤の各種便秘症に対して承認されている用法・用量は、通常、成人に対して 1 日 1 回 10～15 滴(0.67～1.0mL)である。また、小児に対しては 1 日 1 回、6 ヶ月以下 2 滴(0.13mL)、7～12 ヶ月 3 滴(0.20mL)、1～3 才 6 滴(0.40mL)、4～6 才 7 滴(0.46mL)、7～15 才 10 滴(0.67mL)である。

造影剤排便促進

腹部 X 線検査のため造影剤を服用した成人 516 例を対象に、6～15 滴を投与した結果、日常普通便あるいは日常便秘症の被験者においても 6～15 滴が適量であると判断された。なお、副作用は認められなかった^{37～39)}。

術後排便補助

痔手術後及びその他の手術後の排便補助を要する成人 65 例を対象に、一定量群及び不定量群(症状に応じ増量あるいは減量)に分け検討した結果、10～15 滴の投与例が多数をしめ、有用性もあることから、本剤の術後排便補助における用法・用量は 10～15 滴が適量であると判断された。副作用は、成人 63 例中 3 例 3 件に認められ、腹部膨満感、腹鳴、しぶりが各 1 件であった。小児 2 例では副作用は認められなかった^{40,41)}。

注) 本剤の術後排便補助に対して承認されている用法・用量は、通常、成人に対して 1 日 1 回 10～15 滴(0.67～1.0mL)である。

大腸検査前処置

大腸内視鏡検査時の前処置効果を対象に、本剤 10mL＋プラセボ 10mL 48 例、本剤 20mL 47 例の 2 群、計 95 例における大腸の清掃効果と安全性を指標とし至適量を検討した。その結果、内視鏡到達が上行結腸まで確認できた症例での腸管清掃効果及び効果判定

対象例における洗浄効果、安全度、患者印象による有用性において、20mL 投与群は 10mL 投与群に比し有意に優れていた ($p<0.05$ 、 χ^2 検定)。このことから、大腸内視鏡検査前処置で用いる場合の至適用量は 20mL が妥当であると判断された⁸⁾。

なお、副作用は 20mL 投与群で嘔吐とそれによる睡眠障害が 1 例に、腹部膨満感が 1 例に認められた。

注) 本剤の大腸検査前処置に対して承認されている用法・用量は、通常、成人に対して検査予定時間の 10～15 時間前に 20mL である。

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

<内用液>

各種便秘症

- ① 7施設において小児便秘症患者 112 例(各 56 例)を対象に、本剤及びプラセボを 1 日 1 回朝投与し、二重盲検比較試験により有効性及び安全性を比較検討した。なお、本剤の投与量は、6ヵ月以下 2 滴、7～12ヵ月 3 滴、1～3 才 6 滴、4～6 才 7 滴、7～15 才 10 滴である。効果判定は、治療開始後 24 時間以内に排便をみた場合を著効、48 時間以内に排便をみた場合を有効、72 時間以内に排便をみた場合をやや有効とし、排便を 72 時間以後にみたものは無効として分類した。そして最終的には著効、有効をまとめて「有効」とし、やや有効、無効をまとめて「無効」とし効果判定を行うことにした。その結果、本剤使用群の効果はプラセボ使用群に比較して統計的に有意差が認められた ($\chi_0^2=16.4 > \chi^2(1,0.005)=7.88$)。

なお、副作用は認められなかった⁴²⁾。

- ② 便秘症を有する入院あるいは外来患者を対象に、本剤及び基準薬(1錠中センノサイド A 及び B を 12mg 含有)を投与し、二重盲検比較試験により有効性及び安全性を比較検討した。本剤(及びそのプラセボ)は 12 滴、基準薬(及びそのプラセボ)は 2 錠を 1 日 1 回、就寝前に経口投与した。この量での 7 日間連続投与を原則としたが、3 日間連続投与後、効果のみられない場合は被験薬を 18 滴に、基準薬を 3 錠に増量し、効きすぎの場合は被験薬を 6 滴に、基準薬を 1 錠に減量した。その結果、本剤服用群は 59 例(20 歳以下 2 例含む)、基準薬服用群は 60 例(20 歳以下 4 例含む)であった。

3 日及び 7 日の有効性判定の検定の際には「効きすぎ」を除外し、「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」の 4 段階で行った。いずれの判定においても本剤服用群、基準薬服用群間に 5%水準で有意差を認めなかった(3 日判定時 $\alpha=0.0879$ 、7 日判定時 $\alpha=0.1761$ 、Wilcoxon の順位和検定)。

なお、副作用は 1 週間の服用では認められなかった⁴³⁾。

注) 本剤の各種便秘症に対して承認されている用法・用量は、通常、成人に対して 1 日 1 回 10～15 滴(0.67～1.0mL)である。

V. 治療に関する項目

大腸検査前処置

大腸内視鏡検査前処置の腸管内容物の排除を目的として 110 例を対象に、本剤 20mL 投与群及び対照としてクエン酸マグネシウム液 250mL とセンノサイド錠 2 錠(1 錠中センノサイド A 及び B を 12mg 含有)24mg の併用投与群を封筒法により比較検討した。その結果、本剤投与群は対照群と同等の腸管清掃効果及び有用性を有することが認められた。また、患者印象(飲みやすさ)及び服用後の状況(症状の有無)においては本剤が対照群に比し有意に優れていた(Wilcoxon 順位和検定 $P<0.01$)⁸⁾。

<錠>

各種便秘症

常習性便秘の患者を対象に本剤 2~3 錠を 7 日間投与した。その結果、改善度については中等度改善以上で、82.4%(70 例/85 例)であった。また、有用度は有用以上で、78.8%(67 例/85 例)であった。なお、副作用は認められなかった⁴⁴⁾。

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

V. 治療に関する項目

(6) 治療的使用

1) 使用成績調査

大腸検査前処置

<使用成績調査>

試験の目的	大腸 X 線検査前処置、大腸内視鏡検査前処置としてのラキシベロン内用液の有効性及び安全性を確認する。							
症例数	1,670 例(大腸 X 線検査前処置 849 例、大腸内視鏡検査前処置 821 例)							
調査機関等	調査期間:1992 年 3 月～1996 年 3 月							
主な評価項目	安全性 :副作用ほか 有効性 :①大腸 X 線検査前処置 腸管清掃度、粘膜抽出度を主体とし、網目像を参考に「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」を判定 ②大腸内視鏡検査前処置腸管清掃度を基にして「著効」、「有効」、「やや有効」、「無効」を判定							
主な試験結果	<有効性> <table border="1" style="margin-left: 20px;"> <thead> <tr> <th>対象</th> <th>有効以上</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>大腸 X 線検査</td> <td>84.3%(682/809)</td> </tr> <tr> <td>大腸内視鏡検査</td> <td>88.5%(695/785)</td> </tr> </tbody> </table> 有効性解析対象症例は、承認された用法・用量の投与を大幅に超える等の理由で有効性評価から除外すべき症例 71 例を除き、1,599 例とした。また、調査票に「判定不能」と書かれた症例を除き有効率を算出した(判定不能と書かれた症例は大腸 X 線検査 2 例、大腸内視鏡検査 3 例)。 <安全性> 「V.8.副作用頻度一覧表等」の項参照。		対象	有効以上	大腸 X 線検査	84.3%(682/809)	大腸内視鏡検査	88.5%(695/785)
対象	有効以上							
大腸 X 線検査	84.3%(682/809)							
大腸内視鏡検査	88.5%(695/785)							

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

V. 治療に関する項目

(7) その他

<内用液>

国内延べ 81 施設で実施された二重盲検試験を含む臨床試験の効果判定症例 1,679 例における有効率は次のとおりであった^{5,8,11~43,45,46)}。

疾患名	有効率(%)	有効以上
各種便秘症		83.4%(750/899)
術後排便補助		87.7%(57/65)
造影剤排便促進		94.8%(489/516)
大腸検査前処置		77.4%(154/199)

<錠>

国内 7 施設で実施された一般臨床試験の効果判定症例 85 例における有効率は次のとおりであった⁴⁴⁾。

疾患名	有効率(%)	有効以上
常習性便秘		82.4%(70/85)

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

センノシド、センナ、ピサコジル

注意：関連のある化合物の効能・効果等は、最新の添付文書を参照すること。

2. 薬理作用

(1) 作用部位・作用機序

作用部位：大腸

作用機序：ピコスルファートナトリウム水和物は、胃、小腸ではほとんど作用せず、大腸細菌叢由来の酵素アリルスルファターゼにより加水分解され、活性型のジフェノール体となる(ラット)^{3,47)}。ジフェノール体は、腸管粘膜への以下の作用により瀉下作用を示す。

1. 腸管蠕動運動の亢進作用(ラット)¹⁾
2. 水分吸収阻害作用(ラット)²⁾

(2) 薬効を裏付ける試験成績

1) 小腸及び大腸の蠕動運動に対する作用

① 炭末移送による試験³⁾

ラットを用い、確実に緩下作用を示す用量のピコスルファートナトリウム水和物 20mg/kg を経口投与し、小腸の蠕動運動に対する作用を炭末移送率から検討した結果、ラットの小腸の炭末移送をまったく促進しなかった。

② 墨汁移送による試験¹⁾

ラットを用い、小腸、大腸を含めた腸管全体の移送能に対する作用を墨汁の糞便中への排泄時間で検討した結果、ピコスルファートナトリウム水和物は 25mg/kg 以上で明らかな排泄促進作用を示した。

2) 大腸の水分吸収抑制作用²⁾

絶食又は非絶食ラットを用い、エーテル麻酔下に結腸を結紮し、結腸結紮部位に被験薬を溶かした 2mL のタイロッド液を注射し、1 時間後にエーテル麻酔でラットを安楽死させ結紮部位を切り取り残留液の容積を測定することにより、結腸部位の水分吸収に対する作用を検討した。絶食ラットにおいて、ジフェノール体 5 μ g の投与で、水分吸収に対して抑制作用を示したが、ピコスルファートナトリウム水和物 5mg 投与では、抑制作用を示さず、スルファターゼ処理したピコスルファートナトリウム水和物 2mg 投与では抑制作用を示すようになった。しかし、ラットの空腸粘膜ホモジネートで処理したピコスルファートナトリウム水和物 2mg 投与では、水分吸収抑制作用は発現しなかった。

また、非絶食ラットではピコスルファートナトリウム水和物は 0.5mg 投与から水分移動を有意に抑制し、2mg ではさらに効果的に水分移動を抑制した。さらに、ピコスルファートの分解の程度を検討するため、2 匹のラットの盲腸から採取した糞便存在下にピコスルファートナトリウム水和物 10mg を 10mL のタイロッド液に添加して 3 時間培養した結果、約 3% がジフェノール体に分解した。これらの成績から、ピコスルファートは盲腸から大腸部内の糞便中のアリルスルファターゼによってジフェノール体に分解され、これが水分吸収抑制作用を示すものと考えられた。

VI. 薬効薬理に関する項目

3) 緩下作用に及ぼす要因の検討

①無菌ラット及び抗生物質処理ラットにおける緩下作用⁴⁷⁾

無菌ラットに 5mg のピコスルファートナトリウム水和物を経口投与し、投与後 48 時間の糞便を採取した。その結果、投与後 48 時間の糞便中には未変化のピコスルファートのみが検出され、緩下作用も認められなかった。

また、ラットに 50mg/kg の硫酸ネオマイシンを 1 日 2 回経口投与した 5 日後、5mg/kg のピコスルファートナトリウム水和物を経口投与したが、緩下作用は認められず、糞便中にはジフェノール体は検出されなかった。1 週間休薬後、同量のピコスルファートナトリウム水和物投与により緩下作用を認め、糞便中にはジフェノール体を検出した。

②糞便中のアリスルファターゼ活性⁴⁸⁾

健康人 89 名の糞便中のアリスルファターゼ活性の有無を検討するため糞便にピコスルファートナトリウム水和物を加え、培養し、ジフェノール体に加水分解されるかどうかを調べた結果、87 名 (97.8%) がアリスルファターゼ活性を示した。

③ヒトにおける緩下作用と代謝物⁴⁷⁾

ビスコジル 25mg で緩下作用を示すが、ピコスルファートナトリウム水和物 27mg では緩下作用を示さなかったヒトの糞便中の代謝物を検討した。その結果、ビスコジル投与では糞便中に多量のジフェノール体が検出されたが、ピコスルファートナトリウム水和物ではジフェノール体がまったく検出されず、未変化体のみが糞便中に検出された。このことは、本対象者には、アリスルファターゼがないため緩下作用が発揮されず、腸内でジフェノール体に加水分解されなかったためそのほとんどがピコスルファートのまま糞便中に排泄されたためと考えられる。一方、ビスコジルは、生体内のあらゆる所に存在する酵素によって加水分解されるため緩下作用が発現し、ジフェノール体も糞便中に排泄されている。このことから、ピコスルファートは大腸内で初めて活性化されて緩下作用を発現することが裏付けられた。

(3) 作用発現時間・持続時間

<内用液>

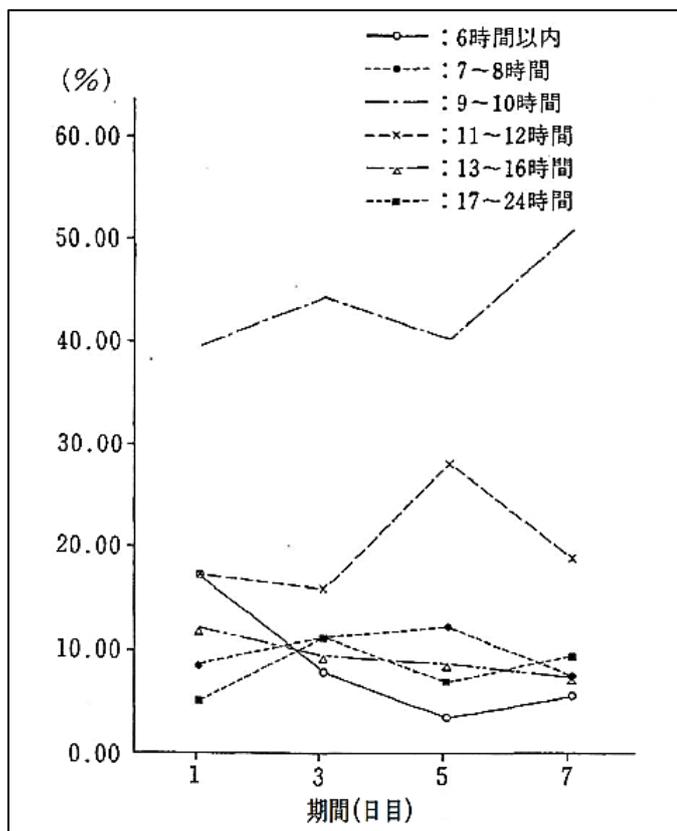
各種便秘症の患者 513 例を対象に、本剤を就寝前に成人 3～20 滴、小児 1～15 滴を投与した。その結果、約 89% の症例において投与 1 日目に排便がみられ、そのうち効果発現が明らかな 341 例の約 52% の症例において 7～12 時間後に排便がみられた。[帝人(株)承認時集計成績]

<錠>

常習性便秘の患者を対象に、本剤 2～3 錠を 7 日間投与した。解析対象 85 例における改善度は、著明改善 39 例 (45.9%)、中等度改善 31 例 (36.5%) であり、副作用は認められなかった。効果発現時間は、6 時間以内、7～8 時間、9～10 時間、11～12 時間、13～16 時間及び 17～24 時間にかけて観察した結果、投与後 9～10 時間に多く分布し、これは、投与 1～7 日においてほぼ変化はなかった⁴⁴⁾。

VI. 薬効薬理に関する項目

効果発現時間



VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移

(1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

(2) 臨床試験で確認された血中濃度

ピコスルファートナトリウム水和物 5mg、7.5mg、10mg、15mg を経口投与したが、定量限界値 (0.5 μ g/mL) 以下で検出されなかった⁹⁾。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) 吸収速度定数

該当資料なし

(3) 消失速度定数

該当資料なし

(4) クリアランス

該当資料なし

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

3. 母集団(ポピュレーション)解析

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

4. 吸収

該当資料なし

5. 分布

(1) 血液-脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液-胎盤関門通過性

該当資料なし

<参考> ラット

^{14}C -ピコスルファートナトリウム水和物 10mg/kg を、妊娠 20 日目のラットに経口投与し、全身オートラジオグラフィーにより胎盤関門通過性を検討したところ、胎盤、子宮及び羊膜に沿った部分の放射能濃度は、母獣の血中濃度とほぼ同じであり、胎仔への放射能分布は、まったく観察されなかった⁴⁹⁾。

(3) 乳汁への移行性

外国人のデータでは、5 人の産婦に対して、ラクソベロン内用液 15~25 滴(7.5~12.5mg)を投与し、翌朝母乳中のピコスルファート及び代謝物を測定した試験で、母乳中にはピコスルファート及び代謝物いずれも検出されなかった。したがってピコスルファートは、母乳中にはまったく移行しないか、移行したとしても 0.5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ の検出限界以下の濃度である⁵⁰⁾。

<参考> ラット

無投与のラットに対して、分娩後第 2 日目に ^{14}C -ピコスルファートナトリウム水和物を 10mg/kg 経口投与し、新生仔に 24 時間授乳させ、新生仔の体内放射エネルギーを測定した。この時、新生仔 1 匹あたりの放射エネルギーはピコスルファートナトリウムに換算して 0.26 μg であり、投与放射エネルギーの 0.009% に過ぎず、乳汁を介しての新生仔への移行は極めて微量であった⁴⁹⁾

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

(5) その他の組織への移行性

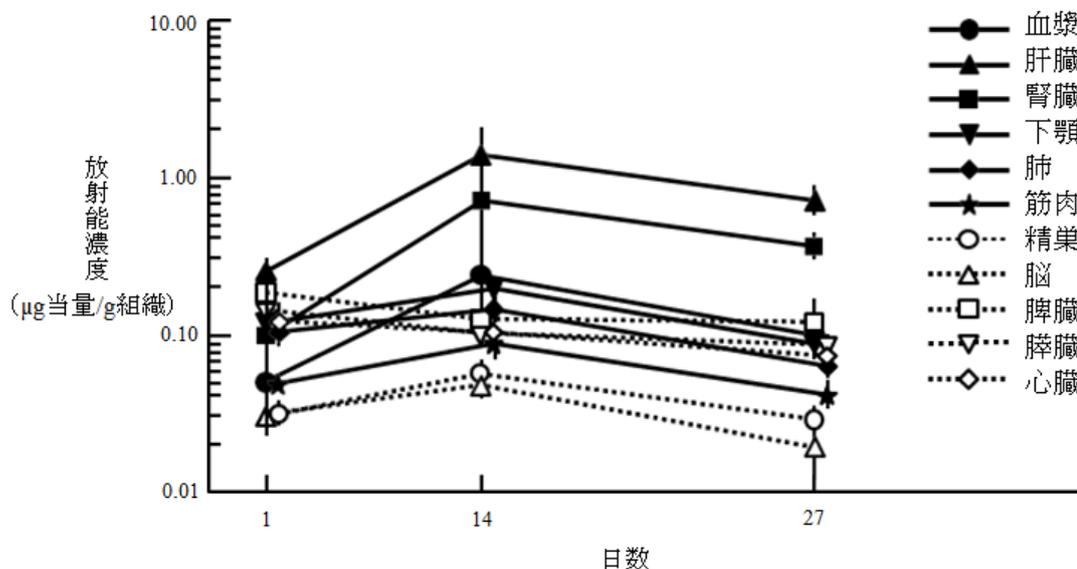
＜参考＞ ラット(単回投与)

^{14}C -ピコスルファートナトリウム水和物 5mg/kgをラットに経口投与し、放射能及び全身オートラジオグラフィにより測定した。その結果、放射能の大部分は胃腸管部に局在し、肝臓、腎臓、血液及び肺ではわずかな分布を認めた。また、繰り返し投与によってもほとんど変化がなかった^{51,52)}。

＜参考＞ ラット(連続投与)

^{14}C -ピコスルファートナトリウム水和物を 10mg/kg/day の投与量で 27 日間繰り返し投与すると、肝臓、腎臓及び血漿中の放射能濃度が1回投与の 2～4 倍に上昇するが、この上昇傾向は 27 日目には飽和に達しており、顕著な蓄積傾向は認められなかった。この時、最終投与後 24 時間目における組織内濃度はピコスルファートナトリウムに換算して、肝臓、腎臓及び血漿で、それぞれ湿重量 1 グラムあたり 0.6～0.9、0.4～0.5、0.07～0.12 μg であった。その他の臓器あるいは組織中の放射能濃度は繰り返し投与によってもほとんど変化は認められなかった⁵²⁾。

繰り返し経口投与後の放射能の分布



(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

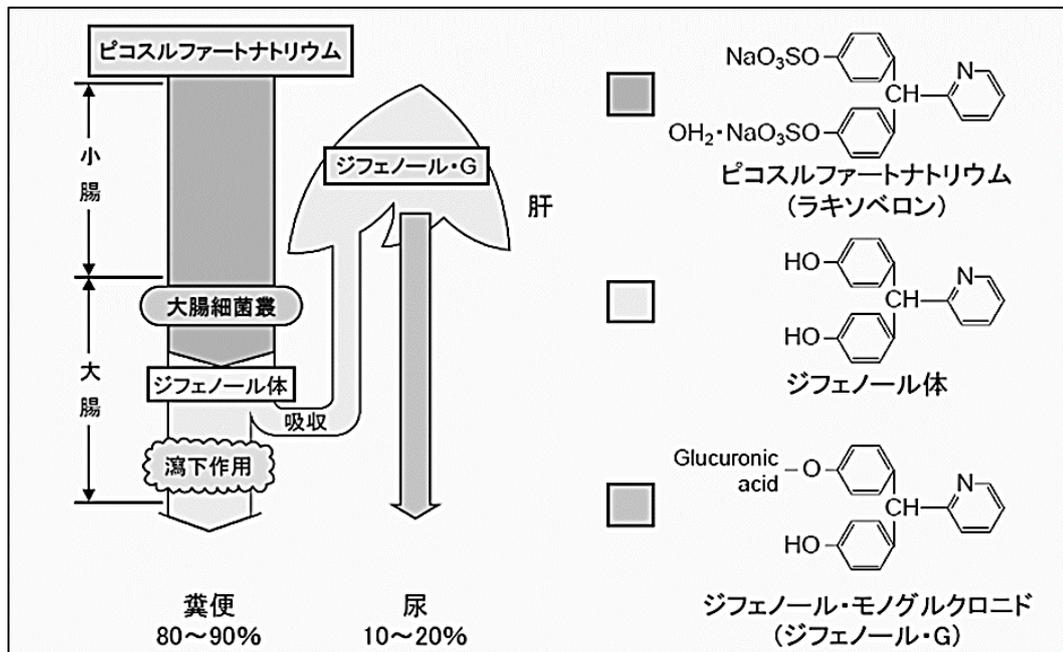
(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

<参考>ラット

ラットに経口投与されたピコスルファートナトリウム水和物は、小腸内で加水分解されず大腸に移行し、大腸細菌叢由来の酵素アリルスルファターゼによりジフェノール体に加水分解される。ジフェノール体の一部は吸収され肝臓でグルクロン酸抱合を受けジフェノール G (ジフェノール・モノグルクロニド) となり、尿中に排泄されるか、再度十二指腸内に分泌され、モノグルクロニダーゼによってジフェノール体になり腸管を経由して糞便中に排泄される^{51,53)}。

ラキソベロンの代謝



(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

VII. 薬物動態に関する項目

(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

<参考>ラット

ラットに経口投与されたピコスルファートナトリウム水和物は、大腸において大腸細菌叢由来の酵素アリルスルファターゼによりジフェノール体に代謝され、このジフェノール体が大腸の蠕動運動の亢進、大腸内の水分吸収抑制作用を発揮する。代謝前のピコスルファートナトリウム水和物には、これらの活性(作用)はない^{1~3,47,53)}。

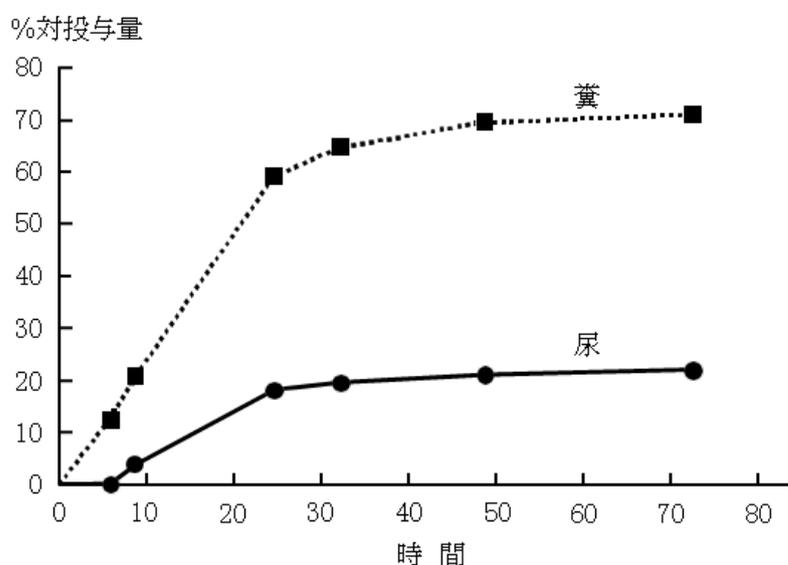
7. 排泄

大腸で加水分解を受け生成したジフェノール体の大部分は、そのまま糞便中に排泄される。一部吸収されたジフェノール体は、肝臓でグルクロン酸抱合を受け、尿中に排泄されるか、胆汁とともに再度十二指腸内に分泌され腸管を経由して糞便中に排泄される^{51,53)}。

<参考>ラット

ラットに ¹⁴C-ピコスルファートナトリウム水和物 5mg/kg を経口投与し、72 時間までの尿中、糞便中排泄量を測定した。その結果、体内からの放射能の排泄は、投与後 48 時間でほとんど終了した。更に 72 時間では投与量の 21%が尿中に、72%が糞便中に排泄された⁵¹⁾。

ラキシベロンの排泄



8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

VII. 薬物動態に関する項目

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)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

<内用液>

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

<効能共通>

2.1 急性腹症が疑われる患者[腸管蠕動運動の亢進により、症状が増悪するおそれがある。]

2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

<大腸検査(X線・内視鏡)前処置における腸管内容物の排除>

2.3 腸管に閉塞のある患者又はその疑いのある患者[腸管蠕動運動の亢進により腸管の閉塞による症状が増悪し、腸管穿孔に至るおそれがある。]

<錠>

2. 禁忌(次の患者には投与しないこと)

2.1 急性腹症が疑われる患者[腸管蠕動運動の亢進により、症状が増悪するおそれがある。]

2.2 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

(解説)

2.1 緩下剤は、一般に急性腹症の患者には禁忌とされている。

2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に本剤を投与した場合、過敏反応を起こす可能性があるため、これらの患者には投与しないこと。

2.3 腸管に閉塞のある患者又はその疑いのある患者にラキソベロン内用液を用いて大腸検査前処置を行った場合、腸管蠕動運動の亢進により腸管の閉塞による症状が増悪し、腸管穿孔に至るおそれがあることから、「腸管に閉塞のある患者又はその疑いのある患者」を禁忌として注意喚起した。

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

設定されていない

VIII. 安全性(使用上の注意)に関する項目

5. 重要な基本的注意とその理由

<内用液>

8. 重要な基本的注意

<手術前における腸管内容物の排除>

8.1 必要に応じて浣腸を併用すること。

<大腸検査(X線・内視鏡)前処置における腸管内容物の排除>

8.2 腸管蠕動運動の亢進により腸管内圧の上昇を来し、虚血性大腸炎を生じることがある。また、腸管に狭窄のある患者では、腸閉塞を生じて腸管穿孔に至るおそれがあるので、投与に際しては次の点を留意すること。[11.1.1、11.1.2 参照]

8.2.1 患者の日常の排便状況を確認し、本剤投与前日あるいは投与前に通常程度の排便があったことを確認してから投与すること。

8.2.2 本剤投与後に腹痛等の異常が認められた場合には、腹部の診察や画像検査(単純 X 線、超音波、CT 等)を行い、適切な処置を行うこと。

8.3 自宅で行う際には、副作用があらわれた場合に対応が困難なことがあるので、ひとりでの服用は避けるよう指導すること。

8.4 水を十分に摂取させること。

(解説)

8.1 患者の疾患や排便状況等により、必要に応じて浣腸を併用すること。

8.2 重大な副作用(虚血性大腸炎、腸閉塞、腸管穿孔)を回避するための共通の注意事項として記載した。患者の日常排便の確認は腸管の閉塞や狭窄、重度な便秘の有無等を把握する上で重要であり、本剤投与前日あるいは投与前に通常程度の排便があったことを確認してから投与する必要がある。また、ラキソベロン内用液を大腸検査前処置を目的として投与し「腸閉塞」「腸管穿孔」を生じた症例において、初期症状として腹痛が発現しており、虚血性大腸炎の初期症状としても腹痛がある。また、これらの症例において腹痛のほか嘔吐を発現していることも多く、これらの症状が現れた場合には、腹部の診察や画像検査(単純 X 線、超音波、CT 等)を行い、速やかな対応、処置が必要である。

8.3 ラキソベロン内用液を大腸検査前処置に用いる場合には、検査前日に自宅で投与することが多いため、自宅で服用した際、重篤な副作用が発現したときに適切な対応ができるよう、自宅での服用に関する注意書きを記載した。

8.4 ラキソベロン内用液を大腸検査前処置として投与した後は、水様の便が頻回に出るので、脱水症状を予防するため、また、下剤の効果を高めるため水分を十分摂取させることが必要である。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

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

<内用液>

9.1 合併症・既往歴等のある患者

<大腸検査(X線・内視鏡)前処置における腸管内容物の排除>

9.1.1 腸管狭窄及び重度な便秘の患者

腸管蠕動運動の亢進により虚血性大腸炎又は腸閉塞を生じることがある。また、腸閉塞を生じた場合には腸管穿孔に至るおそれがある。

9.1.2 腸管憩室のある患者

腸管蠕動運動の亢進により病態が増悪するおそれがある。

(解説)

- 9.1.1 腸管狭窄及び重度な便秘の患者に大腸検査前処置としてラキシベロン内用液が投与された症例において「虚血性大腸炎」が報告されている。また、腸管狭窄のあった患者に大腸検査前処置としてラキシベロン内用液が投与された症例において、腸閉塞を生じた症例及び、腸閉塞から腸管穿孔に至った症例が報告されている。このように、腸管狭窄のある患者や排便コントロールが十分なされていない重度な便秘の患者に、大腸検査前処置を目的に高用量のラキシベロン内用液が投与された場合、腸管蠕動運動の亢進により虚血性大腸炎や腸閉塞を生じるおそれがあること、腸閉塞を生じた場合には腸管穿孔に至るおそれがあることから設定した。
- 9.1.2 腸管憩室のある患者に本剤を大腸検査前処置に用いた場合、腸管蠕動運動の亢進により病態が悪化する可能性が考えられるため設定した。

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(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)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。

(解説)

9.5 妊婦又は妊娠している可能性のある女性に関しては、国内臨床試験での使用例はなく、非臨床試験結果を考慮して設定した。 (「IX.2.(5)生殖発生毒性試験」の項参照)

(6) 授乳婦

設定されていない

(7) 小児等

設定されていない

(8) 高齢者

9.8 高齢者

減量するなど注意すること。一般に生理機能が低下している。

(解説)

9.8 一般に高齢者では生理機能が低下しているといわれている。本剤を高齢者に投与する際は、減量するなど注意が必要である旨を記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)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

<内用液>

11.1 重大な副作用

<大腸検査(X線・内視鏡)前処置における腸管内容物の排除>

11.1.1 腸閉塞、腸管穿孔(いずれも頻度不明)

腸管に狭窄のある患者において腸閉塞を生じ、腸管穿孔に至るおそれがあるので、観察を十分に行い、腹痛等の異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。[8.2 参照]

11.1.2 虚血性大腸炎(頻度不明)

[8.2 参照]

(2) その他の副作用

<内用液>

11.2 その他の副作用

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	頻度不明
消化器	腹痛、悪心、嘔吐、腹鳴、腹部膨満感、下痢等	腹部不快感
皮膚		蕁麻疹、発疹等
肝臓		AST上昇、ALT上昇等
精神神経系		めまい ^{注1)} 、一過性の意識消失 ^{注2)}

注1) 副作用の頻度は承認時までの臨床試験及び使用成績調査を含む。

注2) 大腸検査前処置に用いた場合、排便や腹痛による血管迷走神経反射に伴い症状があらわれることがある。

<錠>

11.2 その他の副作用

種類 \ 頻度	0.1～5%未満	頻度不明
消化器	腹痛、悪心、嘔吐、腹鳴、腹部膨満感、下痢等	腹部不快感
皮膚		蕁麻疹、発疹等
肝臓		AST上昇、ALT上昇等

注) 副作用の頻度はラキソベロン内用液承認時(1979年)までの臨床試験及び使用成績調査を含む。

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

◆副作用頻度一覧表等

項目別副作用発現頻度及び臨床検査値異常一覧

<内用液>

①各種便秘症、術後排便補助、造影剤投与後の排便促進

ラキソベロン内用液の承認時及び使用成績調査における安全性評価対象 7,561 例中 92 例 (1.2%) に 112 件の副作用が認められ、主なものは腹痛 57 件 (0.8%)、腹鳴 15 件 (0.2%)、悪心・嘔吐 12 件 (0.2%) 等の消化器症状であった。また、副作用とされた臨床検査値の変動はなかった。(使用成績調査終了時)

対象 \ 時期	承認時までの調査	使用成績調査 (昭和 58 年 1 月 31 日まで)	計
調査施設数 ①	61	689	750
調査症例数 ②	1,480	6,081	7,561
副作用発現症例数③	29	63	92
副作用発現件数④	37	75	112
副作用発現症例率 (③/②×100)	1.96%	1.04%	1.22%
副作用の種類	副作用発現件数 (%)		
消化器	37 (2.50)	75 (1.23)	112 (1.48)
腹痛	15 (1.01)	42 (0.69)	57 (0.75)
腹部膨満感	3 (0.20)	5 (0.08)	8 (0.11)
悪心・嘔吐	3 (0.20)	9 (0.15)	12 (0.16)
腹鳴	3 (0.20)	12 (0.20)	15 (0.20)
しぶり	1 (0.07)	4 (0.07)	5 (0.07)
下痢(頻回排便)	7 (0.47)	2 (0.03)	9 (0.12)
鼓腸	1 (0.07)	—	1 (0.01)
胸やけ	1 (0.07)	—	1 (0.01)
食欲不振	2 (0.14)	—	2 (0.03)
むづかり	1 (0.07)	—	1 (0.01)
心窩部痛	—	1 (0.02)	1 (0.01)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

②大腸検査前処置

承認時及び使用成績調査における安全性評価対象 1,920 例中 97 例(5.1%)に 120 件の副作用が認められ、主なものは腹痛 50 件(2.6%)、腹部膨満感 26 件(1.4%)、悪心 17 件(0.9%)等の消化器症状であった。(再審査終了時)

対象	時期	承認時までの調査	使用成績調査 (平成 8 年 3 月 26 日まで)	計
調査施設数 ①		18	226	235
調査症例数 ②		250	1,670	1,920
副作用発現症例数③		7	90	97
副作用発現件数④		10	110	120
副作用発現症例率 (③/②×100)		2.80%	5.39%	5.05%
副作用の種類		副作用発現件数(%)		
中枢・末梢神経系障害		—	2(0.12)	2(0.10)
頭痛		—	1(0.06)	1(0.05)
手足のしびれ(感)		—	1(0.06)	1(0.05)
ふらつき		—	1(0.06)	1(0.05)
精神障害		1(0.40)	—	1(0.05)
睡眠障害		1(0.40)	—	1(0.05)
消化管障害		7(2.80)	83(4.97)	90(4.69)
悪心(嘔気)		2(0.80)	15(0.90)	17(0.89)
嘔吐		3(1.20)	4(0.24)	7(0.36)
下痢		—	1(0.06)	1(0.05)
腹痛		3(1.20)	47(2.81)	50(2.60)
腹部膨満感		1(0.40)	25(1.50)	26(1.35)
腹鳴		—	5(0.30)	5(0.26)
残便感		—	3(0.18)	3(0.16)
虚血性大腸炎		—	1(0.06)	1(0.05)
肝臓・胆管系障害		—	4(0.24)	4(0.21)
AST(GOT)上昇		—	1(0.06)	1(0.05)
ALT(GPT)上昇		—	1(0.06)	1(0.05)
血清ビリルビン上昇		—	3(0.18)	3(0.16)
代謝・栄養障害		—	1(0.06)	1(0.05)
AL-P 上昇		—	1(0.06)	1(0.05)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

基礎疾患, 合併症, 重症度及び手術の有無等背景別の副作用発現頻度

＜内用液＞

①各種便秘症、術後排便補助、造影剤投与後の排便促進⁵⁴⁾

合併症(基礎疾患)別

対象 \ 合併症	消化器・ 肛門疾患	肝・膵疾患	性器・ 泌尿器 疾患	心・循環器 疾患	呼吸器 疾患	精神科 疾患
調査症例数①	1,051	200	96	764	131	247
副作用発現症例数②	4	3	1	7	1	2
副作用発現件数③	4	3	1	9	1	4
副作用発現症例率 (②/①×100)	0.38%	1.50%	1.04%	0.92%	0.76%	0.81%
副作用の種類	副作用発現件数(%)					
消化器	4(0.38)	3(1.50)	1(1.04)	9(1.18)	1(0.76)	4(1.62)
腹痛	2(0.19)	1(0.50)	1(1.04)	5(0.65)	—	1(0.40)
腹部膨満感	—	—	—	—	—	1(0.40)
悪心・嘔吐	1(0.10)	—	—	—	—	—
腹鳴	—	—	—	4(0.52)	1(0.76)	2(0.81)
しぶり	1(0.10)	1(0.50)	—	—	—	—
下痢(頻回排便)	—	1(0.50)	—	—	—	—
心窩部痛	—	—	—	—	—	—

対象 \ 合併症	代謝・ 栄養障害	膠原病	悪性腫瘍	その他	合併症 あり(小計)	合併症なし
調査症例数①	191	38	437	746	3,901	2,180
副作用発現症例数②	1	2	6	5	32	31
副作用発現件数③	2	2	7	5	38	37
副作用発現症例率 (②/①×100)	0.52%	5.26%	1.37%	0.67%	0.82%	1.42%
副作用の種類	副作用発現件数(%)					
消化器	2(1.05)	2(5.26)	7(1.60)	5(0.67)	380(0.97)	37(1.70)
腹痛	1(0.52)	1(2.63)	3(0.69)	3(0.40)	18(0.46)	24(0.10)
腹部膨満感	1(0.52)	—	—	—	2(0.05)	3(0.14)
悪心・嘔吐	—	1(2.63)	1(0.23)	1(0.13)	4(0.10)	5(0.23)
腹鳴	—	—	1(0.23)	1(0.13)	9(0.23)	3(0.14)
しぶり	—	—	1(0.23)	—	3(0.08)	1(0.05)
下痢(頻回排便)	—	—	1(0.23)	—	2(0.05)	—
心窩部痛	—	—	—	—	—	1(0.05)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

適用疾患別

対象 \ 適応疾患	各種便秘症	術後排便補助	造影剤排便促進 など	計
調査施設数①	4,359	367	1,355	6,081
副作用発現症例数②	59	4	—	63
副作用発現件数③	70	5	—	75
副作用発現症例率 (②/①×100)	1.35%	1.09%	—	1.04%
副作用の種類	副作用発現件数(%)			
消化器	70(1.61)	5(1.37)	—	75(1.23)
腹痛	40(0.92)	2(0.54)	—	42(0.69)
腹部膨満感	5(0.11)	—	—	5(0.08)
悪心・嘔吐	9(0.21)	—	—	9(0.15)
腹鳴	11(0.25)	1(0.27)	—	12(0.20)
しぶり	3(0.07)	1(0.27)	—	4(0.07)
下痢(頻回排便)	1(0.02)	1(0.27)	—	2(0.03)
心窩部痛	1(0.02)	—	—	1(0.02)

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

②大腸検査前処置⁵⁴⁾

合併症(基礎疾患)別

対象	基礎疾患	感染症及び 寄生虫症	新生物	内分泌、栄養及 び代謝疾患なら びに免疫障害	精神障害	神経系及 び感覚器 の疾患	循環器系 の疾患	呼吸器系 の疾患	消化器系 の疾患
調査症例数 ①		29	82	96	11	7	139	15	142
副作用発現症例数 ②		1	6	2	4	1	6	2	8
副作用発現件数 ③		1	7	2	4	1	7	2	13
副作用発現症例率 (②/①×100)		3.45%	7.32%	22.08%	36.36%	14.29%	4.32%	13.33%	5.63%
副作用の種類		副作用発現件数(%)							
中枢・末梢神経系障害		—	—	—	—	—	—	—	—
頭痛		—	—	—	—	—	—	—	—
手足のしびれ		—	—	—	—	—	—	—	—
ふらつき感		—	—	—	—	—	—	—	—
消化管障害		1(3.45)	6(7.32)	2(2.08)	4(36.36)	1(14.29)	6(4.32)	2(13.33)	8(5.63)
嘔気		—	2(2.44)	—	1(9.09)	1(14.29)	1(0.72)	—	4(2.82)
嘔吐		—	—	—	—	—	1(0.72)	—	—
下痢		—	1(1.22)	—	3(27.27)	—	—	1(6.67)	1(0.70)
腹痛		1(3.45)	2(2.44)	2(2.08)	—	—	3(2.16)	1(6.67)	4(2.82)
腹部膨満感		—	2(2.44)	—	—	—	2(1.44)	—	3(2.11)
腹鳴		—	—	—	—	—	—	—	—
残便感		—	—	—	—	—	—	—	1(0.70)
虚血性大腸炎		—	—	—	—	—	—	—	—
肝臓・胆管系障害		—	—	—	—	—	—	—	—
AST(GOT)上昇		—	—	—	—	—	—	—	—
ALT(GPT)上昇		—	—	—	—	—	—	—	—
血清ビリルビン上昇		—	—	—	—	—	—	—	—
代謝・栄養障害		—	—	—	—	—	—	—	—
AL-P上昇		—	—	—	—	—	—	—	—

対象	基礎疾患	泌尿生殖器系 の疾患	筋骨格系及 び結合組織 の疾患	術後	その他	合併症あり (小計)	合併症 なし	未記載
調査症例数 ①		27	16	9	17	471	1,196	3
副作用発現症例数 ②		4	2	2	1	29	59	2
副作用発現件数 ③		4	2	3	1	36	71	3
副作用発現症例率 (②/①×100)		14.81%	12.50%	22.22%	5.88%	6.16%	4.93%	66.67%
副作用の種類		副作用発現件数(%)						
中枢・末梢神経系障害		—	—	—	—	—	2(0.17)	—
頭痛		—	—	—	—	—	1(0.08)	—
手足のしびれ		—	—	—	—	—	1(0.08)	—
ふらつき感		—	—	—	—	—	1(0.08)	—
消化管障害		4(14.81)	2(12.50)	2(22.22)	1(5.88)	29(6.16)	59(4.93)	2(66.67)
嘔気		—	—	2(22.22)	1(5.88)	7(1.49)	8(0.67)	—
嘔吐		—	—	—	—	1(0.21)	3(0.25)	—
下痢		—	1(6.25)	—	—	1(0.21)	—	—
腹痛		3(11.11)	1(6.25)	1(11.11)	—	18(3.82)	27(2.26)	2(66.67)
腹部膨満感		—	—	—	—	7(1.49)	18(1.51)	—
腹鳴		1(3.70)	—	—	—	1(0.21)	3(0.25)	1(33.33)
残便感		—	—	—	—	1(0.21)	2(0.17)	—
虚血性大腸炎		—	—	—	—	—	1(0.08)	—
肝臓・胆管系障害		—	—	—	—	—	2(0.17)	—
AST(GOT)上昇		—	—	—	—	—	1(0.08)	—
ALT(GPT)上昇		—	—	—	—	—	1(0.08)	—
血清ビリルビン上昇		—	—	—	—	—	3(0.25)	—
代謝・栄養障害		—	—	—	—	—	1(0.08)	—
AL-P上昇		—	—	—	—	—	1(0.08)	—

Ⅷ. 安全性(使用上の注意)に関する項目

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

<内用液>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤投与時の注意

眼科用(点眼)として使用しないこと。

(解説)

14.1 本剤は緩下剤であり、水等に滴下して服用する内服薬である。点眼して使用しないこと。

<錠>

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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 本剤には Press Through Package(以下 PTP)包装の仕様があるので、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 の誤飲対策について」に従い設定した。

錠剤やカプセル剤の PTP シートの誤飲、すなわち患者が PTP シートから薬剤を取り出さず、分割したシートごとに飲み込み、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔を起こして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発するという誤飲事故が報告されている。こうした事故を防ぐため記載した。

12. その注意

(1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

(2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

Ⅸ. 非臨床に関する項目

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実施)

ピコスルファートナトリウム水和物及びその代謝物である 4,4'-(2-ピリジルメチレン)ジフェノールの一般薬理作用として、中枢神経系に及ぼす作用、呼吸・循環器系に及ぼす作用、自律神経系に及ぼす作用、生殖器系に及ぼす作用、消化器系に及ぼす作用、尿量及び尿中電解質に及ぼす作用、その他血糖、肝グリコーゲン貯留、抗炎症作用などにつき検討した⁵⁵⁾。

その結果、動物の一般行動に及ぼす作用について中枢への影響を示唆する作用は認められなかったことから、ピコスルファートナトリウム水和物は薬物依存性がないものと考えられる。その他の一般薬理作用についても影響は認められなかった。

(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

マウス、ラットともいずれの投与経路においても、性差は認められなかった。経口投与での LD₅₀は低毒性を示し、致死量に近い量を投与すると直後に鎮静、筋弛緩がみられたのみで、それ以下の量では主作用による下痢症状が認められるのみであった。

ピコスルファートナトリウム水和物の急性毒性(LD₅₀値)⁵⁶⁾

動物	投与経路	性	LD ₅₀ (g/kg)	95%信頼限界	S
マウス	経口	雄	14.8	13.9~15.7	1.12
		雌	15.8	14.8~16.9	1.12
	腹腔	雄	3.37	3.14~3.79	1.16
		雌	3.17	2.94~3.40	1.14
	皮下	雄	6.42	6.03~6.85	1.14
		雌	6.58	6.10~7.16	1.21
ラット	経口	雄	11.3	9.98~12.7	1.18
		雌	12.2	10.7~13.8	1.23
	腹腔	雄	3.62	3.38~4.00	1.13
		雌	3.51	3.13~3.93	1.14
	皮下	雄	6.98	6.40~7.52	1.25
		雌	6.98	5.65~8.36	1.11

Ⅸ. 非臨床に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

1) 亜急性毒性

ピコスルファートナトリウム水和物を、SD 系ラット⁵⁶⁾に 10、100、1,000、5,000mg/kg/day 35 日間、またビーグル犬⁵⁷⁾に 1、10、100、1,000、3,000mg/kg/day 1 ヶ月間経口投与した。

ラットにおいては、10mg/kg 以下の投与群では軽度の下痢以外の異常は認められなかった。100mg/kg 以上の群では下痢に伴って体重増加抑制、摂水量の増加を認めた。5,000mg/kg 群の雌雄各 1 例は衰弱死した。胃・腸粘膜刺激による充・出血に伴って白血球の増加傾向が 1,000mg/kg 以上の群で認められ、組織学的にも腸管粘膜のびらん、腸間膜リンパ小節の過形成がみられたが、100mg/kg 以下では認められなかった。

ビーグル犬においては、100mg/kg 以下の投与群ではなんら異常を認めなかった。3,000mg/kg 群は衰弱が著しく体重減少、食欲減退、胃・腸管の粘膜の充・出血が顕著で全例死亡した。1,000mg/kg 群では腸粘膜の軽度剥離及びうっ血を認めたが投与中止により正常に回復した。(最大無作用量:100mg/kg/day)

2) 慢性毒性

ピコスルファートナトリウム水和物を SD 系ラット⁵⁸⁾に 1、10、100mg/kg/day 6 ヶ月間、ビーグル犬⁵⁷⁾に、2、14、98、1,000mg/kg/day 6 ヶ月間経口投与した。ラットにおいては、10mg/kg 以上の群で下痢、体重増加抑制、摂餌量の減少及び摂水量の増加が認められた。また、100mg/kg 群で、胃・腸管粘膜への影響とそれに伴った白血球の増加を認めたが、回復試験の結果、正常に回復した。(最大無作用量:1mg/kg/day)

ビーグル犬においては、1,000mg/kg/day の 1 例は軽度の下痢を示したが、回復期間中に正常に回復した。(最大無作用量:98mg/kg/day)

(3) 遺伝毒性試験⁵⁹⁾

復帰突然変異試験において、突然変異原性は認められなかった。

(4) がん原性試験

該当資料なし

(5) 生殖発生毒性試験

ピコスルファートナトリウム水和物の生殖試験として、ラットの妊娠前及び妊娠初期投与試験、ラット及びウサギの器官形成期投与試験、ラットの妊娠後期及び授乳期投与試験について実施した^{60~62)}。

1) ラットの親動物に対しては 10mg/kg 以上の投与でピコスルファートナトリウム水和物の主作用である下痢及びこれに起因すると思われる症状が認められた。

2) 胎仔に対する影響として妊娠初期投与のラットでは 10mg/kg 以上の投与で吸収胚数の若干の増加が、器官形成期投与のラットでは、1,000mg/kg 以上で胎仔体重の低下が、ウサギでは、1,000mg/kg で胎仔死亡の増加が、周産期投与のラットでは 100mg/kg で死産仔数の増加と 10mg/kg 以上で胎仔体重減少がみられた。

Ⅸ. 非臨床に関する項目

- 3) ウサギ及びラットに対する催奇形性作用は認められなかった。
- 4) ピコスルファートナトリウム水和物 10mg/kg 以上で出生 1 週間以内の哺育率が低下した。その後授乳中の発育はやや遅延したが、離乳後は急速に体重を増し、対照群と同様の生育を示した。1 週間以内に死亡した新生仔の胃内にはミルクは検出されず、下痢も認められなかったこと、また代謝試験の結果からもピコスルファートナトリウム水和物の乳汁移行がほとんどないことが確認されていることより、哺育中の早期死亡の原因は、母動物が下痢によって栄養障害をもたらし、授乳能力と乳汁分泌量を低下させたためと考えられた。
- 5) 妊娠前の投与での雌雄及び F₁ 仔の生殖機能には異常は認められなかった。

(6) 局所刺激性試験⁶³⁾

動物実験(ウサギ)で、粘膜刺激作用は認められていない。

(7) その他の特殊毒性

溶血性試験⁵⁵⁾

ラットの赤血球を用いてピコスルファートナトリウム水和物の 10^{-6} ~ 10^{-3} M 濃度における 30~60 分後に溶血反応を検討したが、溶血作用は全く認められなかった。

抗原性試験⁵⁹⁾

- 1) 能動感作実験で、アナフィラキシー性ショック反応は認められなかった。
- 2) 摘出回腸による実験(Schulz Dale 反応)では、ピコスルファートナトリウム水和物感作モルモットの回腸にピコスルファートナトリウム水和物を作用させても、アナフィラキシーに基づく収縮はみられなかった。
- 3) PCA 反応では、正常血清及びピコスルファートナトリウム水和物感作血清投与部位での色素沈着は認められなかった。

以上の結果よりピコスルファートナトリウム水和物には抗原性はないものとする。

依存性試験⁵⁵⁾

一般薬理試験における中枢神経系に及ぼす作用を検討した結果、中枢への影響を示唆する作用が認められなかったことから、本剤は中枢神経系に作用しないものと判断したため、薬物依存性試験を実施しなかった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

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

該当しない

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

その他の患者向け資材 : なし

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬 : ピコスルファートナトリウム内用液 0.75% (各社)、ピコスルファートナトリウム錠 2.5mg (各社)、
ピコスルファートナトリウムカプセル 2.5mg (各社)、
ピコスルファートナトリウム顆粒 1% (各社)、
ピコスルファートナトリウムドライシロップ 1% (各社)

同効薬 : センノシド、センナ・センナ実、ピサコジル

7. 国際誕生年月日

1967年10月1日

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

<内用液>

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 ラキソベロン [®] 液	1979年8月27日	15400AMY00335000	1980年2月1日	1980年4月21日
販売名変更 ラキソベロン [®] 内用液 0.75%	2009年6月26日 (代替新規承認)	22100AMX01299000	2009年9月25日	—

X. 管理的事項に関する項目

<錠>

履歴	製造販売承認 年月日	承認番号	薬価基準収載 年月日	販売開始 年月日
旧販売名 ラキソベロン [®] 錠	1990年3月9日	20200AMZ00446000	1990年7月13日	1990年8月22日
販売名変更 ラキソベロン [®] 錠 0.25mg	2009年6月26日 (代替新規承認)	22100AMX01300000	2009年9月25日	—

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

<内用液>

効能・効果追加(手術前における腸管内容物の排除) : 2010年3月12日

効能・効果追加(大腸検査前処置における腸管内容物の排除): 1992年3月27日

10. 再審査結果, 再評価結果公表年月日及びその内容

<内用液>

再審査結果(大腸検査前処置における腸管内容物の排除): 1999年3月3日

薬事法(昭和35年法律第145号)第14条第2項各号のいずれにも該当しない。

11. 再審査期間

<内用液>

大腸検査前処置における腸管内容物の排除 4年: 1992年3月27日~1996年3月26日

12. 投薬期間制限に関する情報

本剤は、投薬(あるいは投与)期間に関する制限は定められていない。

13. 各種コード

販売名	厚生労働省薬価 基準収載医薬品 コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT(9桁)番号	レセプト電算処理 システム用コード
ラキソベロン [®] 内用液 0.75%	2359005S1240	2359005S1240	104914502	620491401
ラキソベロン [®] 錠 2.5mg	2359005F1218	2359005F1218	104887202	620488701

14. 保険給付上の注意

該当しない

XI. 文献

1. 引用文献

- 1) Pala G, et al : Arch Int Pharmacodyn. 1966; 164(2) : 356-69.
- 2) Forth W, et al : Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1972; 274(1) : 46-53.
(PMID:4262724)
- 3) 鶴見介登ほか : 応用薬理. 1977; 14(4) : 549-55.
- 4) 鶴見介登ほか : 薬理と治療. 1990; 18(7) : 2579-82.
- 5) 小野 猛ほか : 新薬と臨牀. 1977; 26(3) : 465-69.
- 6) 内田純一ほか : 新薬と臨牀. 1979; 28(9) : 1577-84.
- 7) 名尾良憲ほか : 臨牀成人病. 1979; 9(9) : 1631-40.
- 8) 笹川 力ほか : Therapeutic Research. 1990; 11(9) : 3207-15.
- 9) 藤本元尚ほか : 帝人(株)生物医学研究所報告
- 10) 平塚秀雄ほか : 帝人(株)承認申請資料 1988 年
- 11) 赤坂裕三ほか : 新薬と臨牀. 1977; 26(3) : 429-33.
- 12) 河 正訓ほか : 新薬と臨牀. 1977; 26(3) : 435-38.
- 13) 浅野 浩 : 新薬と臨牀. 1977; 26(3) : 451-54.
- 14) 辻野博之 : 新薬と臨牀. 1977; 26(3) : 457-62.
- 15) 内田純一ほか : 新薬と臨牀. 1977; 26(3) : 439-50.
- 16) 北 昭一ほか : 新薬と臨牀. 1977; 26(4) : 613-18.
- 17) 松岡信夫ほか : 新薬と臨牀. 1977; 26(4) : 631-34.
- 18) 井上幹夫ほか : 新薬と臨牀. 1977; 26(4) : 619-24.
- 19) 井上十四郎ほか : 新薬と臨牀. 1977; 26(4) : 607-12.
- 20) 宮崎 学 : 新薬と臨牀. 1977; 26(6) : 1174-77.
- 21) 中川哲也ほか : 新薬と臨牀. 1977; 26(4) : 627-30.
- 22) 長瀬行之ほか : 基礎と臨牀. 1973; 7(4) : 980-82.
- 23) 広島清一ほか : 小児科臨牀. 1977; 30(6) : 1117-20.
- 24) 小崎 武 : 新薬と臨牀. 1976; 25(6) : 1009-12.
- 25) 岡本健治ほか : 新薬と臨牀. 1977; 26(3) : 471-74.
- 26) 富沢貞造ほか : 小児科臨牀. 1977; 30(5) : 899-903.
- 27) 高橋謙太郎ほか : 小児科臨牀. 1977; 30(5) : 894-98.
- 28) 浜本虎太ほか : 新薬と臨牀. 1976; 25(5) : 829-32.
- 29) 木寺克彦ほか : 小児科臨牀. 1977; 30(6) : 1113-16.
- 30) 国分義行ほか : 小児科臨牀. 1972; 25(6) : 821-24.
- 31) 今野金裕ほか : 小児科臨牀. 1973; 26(1) : 107-110.
- 32) 中島春美 : 小児科臨牀. 1972; 25(12) : 1625-27.
- 33) 初野克彦ほか : 小児科臨牀. 1973; 26(5) : 757-59.
- 34) 根本紀夫ほか : 小児の精神と神経. 1972; 12(4)(49) : 56-59.

- 35) 川村幸悦ほか：小児科臨床. 1973; 26(9): 1221-25.
- 36) 堀 誠ほか：小児科臨床. 1973; 26(11): 1550-54.
- 37) 有田良治：基礎と臨床. 1976; 10(3): 753-56.
- 38) 米満 賛ほか：新薬と臨床. 1977; 26(4): 639-44.
- 39) 三宅一郎：新薬と臨床. 1972; 21(12): 2227-29.
- 40) 北原哲夫ほか：新薬と臨床. 1977; 26(3): 477-79.
- 41) 木村正治：新薬と臨床. 1977; 26(4): 635-38.
- 42) 国分義行ほか：小児科診療. 1977; 40(4): 490-95.
- 43) 川井啓市ほか：新薬と臨床. 1977; 26(4): 593-604.
- 44) 平塚秀雄ほか：基礎と臨床. 1988; 22(11): 3517-24.
- 45) 笹川 力ほか：Therapeutic Research. 1990; 11(9): 3199-205.
- 46) 笹川 力ほか：Therapeutic Research. 1990; 11(9): 3217-28.
- 47) Jauch R, et al : Arzneim-Forsch. 1975; 25(11): 1796-800. (PMID:1243088)
- 48) 内藤俊一ほか：Chem. Pharm. Bull. 1976; 24(8): 1943-47. (PMID:975443)
- 49) 大沼規男ほか：帝人(株)生物医学研究所報告
- 50) Weist, F.R : Med. Mschr. 1972; 26(11): 534-35. (PMID:4649531)
- 51) Jauch R, et al : Arzneim-Forsch. 1977; 27(5): 1045-50. (PMID:577869)
- 52) 大沼規男ほか：医薬品研究. 1977; 8(4): 485-90.
- 53) 大沼規男ほか：医薬品研究. 1977; 8(4): 474-84.
- 54) 厚生省薬務局安全課：医薬品副作用情報 No.66(1984)
- 55) 石田行雄ほか：大阪大学医学雑誌. 1977; 29(5-8): 401-33.
- 56) 蒔田徳太郎ほか：奈良医学雑誌. 1977; 28(2): 258-74.
- 57) 蒔田徳太郎ほか：奈良医学雑誌. 1977; 28(2): 275-306.
- 58) Kast, A. et al : 医薬品研究. 1977; 8(3): 341-65.
- 59) 上野光一ほか：医薬品研究. 1977; 8(3): 397-401.
- 60) 西村未知代ほか：医薬品研究; 1977; 8(3): 366-96.
- 61) 西村未知代ほか：応用薬理. 1976; 12(1): 67-78.
- 62) 蒔田徳太郎ほか：帝人(株)生物医学研究所報告
- 63) 上野光一ほか：帝人(株)生物医学研究所報告

2. その他の参考文献

- 慢性便秘症診療ガイドライン 2017 編集 日本消化器病学会関連研究会 慢性便秘の診断・治療研究会
- 小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン 2013 編集 日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児消化管機能研究

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

ドイツ、イタリア、イギリス等 60 カ国以上(2022 年 3 月現在)。

ほとんどの国で一般用医薬品(OTC)として販売されている。

なお、医療用医薬品として販売されているのは、チリ、コスタリカ、ドミニカ共和国、エルサルバドル、グアテマラ、インドネシア、パキスタン、パナマのみである。

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

該当資料なし

2. その他の関連資料

該当資料なし

製造販売元 **帝人ファーマ株式会社**

東京都千代田区霞が関3丁目2番1号 ☎0120-189-315
文献請求先及び問い合わせ先：メディカル情報グループ

提携

SANOFI 