

医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会の IF 記載要領 2018（2019 年更新版）に準拠して作成

経口腸管洗浄剤

リン酸二水素ナトリウム一水和物・無水リン酸水素二ナトリウム

ビジクリア®配合錠

Visiclear® Combination Tablets

剤形	楕円形の素錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1 錠中にリン酸二水素ナトリウム一水和物 734.7mg 及び無水リン酸水素二ナトリウム 265.3mg を含有
一般名	和名：該当しない 洋名：該当しない
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2009 年 3 月 2 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：2007 年 6 月 15 日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：ゼリア新薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	ゼリア新薬工業株式会社 お客様相談室 TEL(03)3661-0277 FAX(03)3663-2352 受付時間 9：00～17：50（土日祝日・弊社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ https://medical.zeria.co.jp/

本 IF は 2022 年 2 月改訂（第 1 版）の添付文書の記載に基づき改訂した。

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

医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

—日本病院薬剤師会—

(2020 年 4 月改訂)

1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

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

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

IF 記載要領 2008 以降、IF は PDF 等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加した IF が速やかに提供されることとなった。最新版の IF は、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://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に審査・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ガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR 等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らが IF の内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IF を利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

目 次

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯	1
2. 製品の治療学的特性	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	4

III. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質	5
2. 有効成分の各種条件下における安定性	6
3. 有効成分の確認試験法、定量法	6

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形	7
2. 製剤の組成	7
3. 添付溶解液の組成及び容量	8
4. 力価	8
5. 混入する可能性のある夾雑物	8
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	14
2. 薬理作用	14

VII. 薬物動態に関する項目

1. 血中濃度の推移	16
2. 薬物速度論のパラメータ	17
3. 母集団（ポピュレーション）解析	17
4. 吸収	17
5. 分布	17
6. 代謝	18
7. 排泄	18
8. トランスポートに関する情報	18

9. 透析等による除去率	18
10. 特定の背景を有する患者	18
11. その他	18

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	19
2. 禁忌内容とその理由	20
3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	21
4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	21
5. 重要な基本的注意とその理由	22
6. 特定の背景を有する患者に関する注意	23
7. 相互作用	26
8. 副作用	26
9. 臨床検査結果に及ぼす影響	30
10. 過量投与	30
11. 適用上の注意	30
12. その他の注意	30

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験	31
2. 毒性試験	31

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分	33
2. 有効期間	33
3. 包装状態での貯法	33
4. 取扱い上の注意	33
5. 患者向け資材	33
6. 同一成分・同効薬	33
7. 国際誕生年月日	33
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	34
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	34
10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及び その内容	34
11. 再審査期間	34
12. 投薬期間制限に関する情報	34
13. 各種コード	34
14. 保険給付上の注意	34

XI. 文献

1. 引用文献	35
2. その他の参考文献	35

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況	37
2. 海外における臨床支援情報	37

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	38
2. その他の関連資料	38

略語表

略語	省略していない表現	略語の内容
Al-P	alkaline phosphatase	アルカリホスファターゼ
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC _{0-24hr}	area under the serum concentration-time curve from 0 to 24 hours	測定時間0から24までの台形法により求めた薬物濃度時間曲線下面積
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
C _{max}	maximum drug concentration	最高血中濃度
CT	computed tomography	コンピュータ断層（撮影）
LDH	lactate dehydrogenase	乳酸脱水素酵素
MedDRA	medical dictionary for regulatory activities	国際医薬用語集
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド系抗炎症薬
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
QTc	corrected QT interval	補正QT間隔
S.D.	standard deviation	標準偏差
SD（系ラット）	Sprague-Dawley	—
t _{1/2}	elimination half life	最終相での薬物消失半減期
T _{max}	time to maximum drug concentration	最高血中濃度到達時間
γ-GTP	γ-glutamyl transpeptidase	γ-グルタミルトランスペプチダーゼ

I. 概要に関する項目

1. 開発の経緯

現在、大腸内視鏡検査の前処置法としては、ポリエチレングリコール（PEG）含有電解質溶液（PEG 電解質溶液）を用いる全腸管洗浄法、マグコロール希釈液を用いた大量マグコロール法及び Brown 変法がある。Brown 変法は、過去には前処置として用いたが、現在は注腸造影（注腸 X 線検査）に用いられている。

PEG 電解質溶液及び大量マグコロール法とも液剤であり、患者受容性（患者にとっての服薬のしやすさ）の観点から錠剤の腸管洗浄剤が望まれていた¹⁾。そこで、米国のサリックス社（Salix Pharmaceuticals, Inc.）より販売されていた錠剤の Visicol®をゼリア新薬工業株式会社が導入し、2007 年 4 月にビジクリア®錠として承認を取得した。その後「医薬品関連医療事故防止対策・徹底について」に基づき販売名を変更し 2009 年 3 月にビジクリア®配合錠として承認を取得した。その後、大腸内視鏡検査時には製剤由来の不溶成分が認められないことが望ましいとの臨床現場の要望を受け、錠剤化に用いた結晶セルロースを水溶性のヒドロキシプロピルセルロースに変更した製剤を開発し、一部変更承認を 2010 年 12 月に取得した。承認後は使用成績調査を実施し、再審査申請を行った結果、2015 年 6 月 25 日付で再審査結果が通知された。本剤は Visicol®の有効成分である 2 種類のリン酸ナトリウム塩（リン酸二水素ナトリウム一水和物及び無水リン酸水素二ナトリウム）の配合比を変えずに小型化し、日本人に適した用法・用量に変更した大腸内視鏡検査の前処置のための腸管洗浄剤である。

2. 製品の治療学的特性

1. 第Ⅲ相比較臨床試験の主要評価項目である全般的腸管洗浄効果において、本剤の有効率は 93.7%を示した。
(12 ページ参照)
2. 第Ⅲ相比較臨床試験における、被験者の受容性において「受け入れやすい」及び「まあまあ受け入れやすい」の合計は 80.3%であった。
(12 ページ参照)
3. 第Ⅲ相比較臨床試験で、有害事象による中止症例数は 239 例中 1 例（悪心）であった。
(12 ページ参照)

3. 製品の製剤学的特性

ビジクリア®配合錠は、大腸内視鏡検査の前処置における腸管内容物の排除を目的として開発された医薬品で、国内で初めて承認された錠剤タイプの経口腸管洗浄剤である。

ビジクリア®配合錠は有効成分であるリン酸二水素ナトリウム一水和物及び無水リン酸水素二ナトリウムの配合により pH 緩衝能を有し、消化管の局所刺激の低減とともに腸管洗浄効果を示す。更に、従来の経口腸管洗浄剤は液剤のみであったが、新たに錠剤を提供するものである。

1. 本邦で経口腸管洗浄剤として初めての錠剤である。
2. 医薬品や食品の添加剤として広く用いられている 2 種類のリン酸ナトリウム塩からなる配合剤である。
(7 ページ参照)
3. 本剤は水で服用でき、既存の経口腸管洗浄剤（粉末又は散剤）で必要な投与の際の水溶液調製が不要である。
(10 ページ参照)
4. 本剤は、糖質を含まないため、爆発性の水素ガス発生の心配がない。
(7 ページ参照)
5. 本剤は、服薬錠数及び飲水量が一定で用法・用量が遵守される。
(10 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料、 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 作成されている資料	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	有	診療報酬の算定方法の一部改正に伴う実施上の留意事項について（平成 24 年 3 月 5 日保医発 0305 第 1 号） （「X. 14. 保険給付上の注意」の項参照）

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

ビジクリア®配合錠

(2) 洋名

Visiclear® Combination Tablets

(3) 名称の由来

visual（目に見える）と clear（はっきりする、鮮明）を組み合わせ、大腸内視鏡の視野が鮮明になるという意味で名付けた。

2. 一般名

(1) 和名（命名法）

該当しない

(2) 洋名（命名法）

該当しない

(3) ステム（stem）

不明

3. 構造式又は示性式

リン酸二水素ナトリウム一水和物	無水リン酸水素二ナトリウム
$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Na_2HPO_4

4. 分子式及び分子量

	リン酸二水素ナトリウム一水和物	無水リン酸水素二ナトリウム
化学名	Monobasic sodium phosphate monohydrate	Dibasic sodium phosphate anhydrous
分子式	$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$	Na_2HPO_4
分子量	137.99	141.96

5. 化学名（命名法）又は本質

該当しない

Ⅱ. 名称に関する項目

6. 慣用名、別名、略号、記号番号

慣用名：該当しない

別 名：該当しない

略 号：該当しない

治験番号：Z-205、Z-209

Ⅲ. 有効成分に関する項目

1. 物理化学的性質

(1) 外観・性状

リン酸二水素ナトリウム一水和物：無色又は白色の結晶又は結晶性の粉末

無水リン酸水素二ナトリウム：白色の粉末

(2) 溶解性

リン酸二水素ナトリウム一水和物：

0℃の水 100g に 71g が溶解し 83℃の水 100g に 390g が溶解する。メタノールに極めて溶けにくく、エタノール（99.5）にはほとんど溶けない。

無水リン酸水素二ナトリウム：

0℃の水 100g に 1.63g が溶解し、25℃の水 100g に 12.14g が溶解する。エタノール（99.5）にはほとんど溶けない。

(3) 吸湿性

リン酸二水素ナトリウム一水和物：潮解性がある。

無水リン酸水素二ナトリウム：吸湿性で、空気に触れると約 2～7 モルの水分を吸収する。

(4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

融点：リン酸二水素ナトリウム一水和物：225℃～250℃（分解）

無水リン酸水素二ナトリウム：240℃（分解）

(5) 酸塩基解離定数

リン酸二水素ナトリウム一水和物：pKa=2.15（25℃）

無水リン酸水素二ナトリウム：pKa1=2.15、pKa2=7.20、pKa3=12.38（25℃）

(6) 分配係数

該当資料なし

(7) その他の主な示性値

比重：

リン酸二水素ナトリウム一水和物：2.064g/cm³（結晶の比重）

無水リン酸水素二ナトリウム：2.54g/cm³（結晶の比重）

pH：

リン酸二水素ナトリウム一水和物：5%水溶液の pH は 4.1～4.5（25℃）である。

無水リン酸水素二ナトリウム：1%水溶液の pH は 9.1（25℃）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

各種条件下における安定性（2 有効成分）

試験項目：含量、性状及び吸湿性等

		条 件			保存形態	保存期間	結 果	
		温度	湿度	光			NaH ₂ PO ₄ ・H ₂ O	Na ₂ HPO ₄
長期 保存 試験		25℃	60%RH	暗所	一次包装：2 重にした ポリエチレン袋 二次包装： ファイバードラム	3、6、9、12、18、24、 36 箇月	規格内 (36 箇月間)	規格内 (36 箇月間)
加速 試験		40℃	75%RH	暗所	一次包装：2 重にした ポリエチレン袋 二次包装： ファイバードラム	1、3、6 箇月	規格内 (6 箇月間)	規格内 (6 箇月間)
苛 酷 試 験	温度	60℃	－	暗所	褐色ガラス瓶/密栓	1、2、3 箇月	規格内 (3 箇月間)	規格内 (3 箇月間)
	湿度	25℃	75%RH	暗所	褐色ガラス瓶/開放	1、2、4 週間	1 週間後に水分増 加を認め、規格外 となった。	1 週間後に乾燥減 量増加を認め、規 格外となった。
	光	－	－	D65 蛍光 ランプ、 2,500lx	ガラス製秤量瓶/密栓 (共通擦り合わせ付き)	総照度 120 万 lx・hr 及び総近紫外放射エ ネルギー 200Wh/m ² 以上	規格内	規格内
					ガラス製シャーレ/開放	同上	曝光試料に水分低 下を認め、規格外 となった。	規格内

3. 有効成分の確認試験法、定量法

確認試験法

リン酸二水素ナトリウム一水和物及び無水リン酸水素二ナトリウム共に日局 一般試験法の定性反応で確認

- (1) ナトリウム塩の定性反応
- (2) リン酸塩の定性反応

定量法

リン酸二水素ナトリウム一水和物及び無水リン酸水素二ナトリウム共に日局 一般試験法の滴定終点検出法（電位差滴定法）により定量

IV. 製剤に関する項目

1. 剤形

(1) 剤形の区別

錠剤（楕円形の素錠）

(2) 製剤の外観及び性状

販売名	ビジクリア®配合錠		
色調	白色～微黄白色		
外形	表面	裏面	側面
			
大きさ	約16.0mm（長径）、約8.0mm（短径）		
厚さ	約6.5mm		
質量	約1.07g		

(3) 識別コード

表示部位：錠剤、PTP シート／表示内容：ZP55

(4) 製剤の物性

硬度：100N 以上

(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

販売名	ビジクリア®配合錠
有効成分	1錠中 リン酸二水素ナトリウム一水和物734.7mg及び 無水リン酸水素二ナトリウム265.3mg
添加剤	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

(2) 電解質の濃度

該当しない

(3) 熱量

該当しない

IV. 製剤に関する項目

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

該当資料なし

6. 製剤の各種条件下における安定性

加速試験における安定性（相対比較試験）

試験項目：性状、確認試験、水分、製剤均一性、溶出性、定量法等

	条 件			保存形態	保存期間	結 果
	温度	湿度	光			
加速試験	40℃	75%RH	暗所	PTP/ピロー包装*	6 箇月	規格内（6 箇月間）

*PTP シートをポリエチレンラミネートアルミニウムフィルムでピロー包装

<参考>

旧組成製剤（「添加物」を変更する前（2010 年 12 月迄）の製品）についての安定性試験結果を参考として示す。

試験項目：性状、確認試験、水分、含量均一性、溶出性、硬度、摩損度等

		条 件			保存形態	保存期間	結 果
		温度	湿度	光			
加速試験		40℃	75%RH	暗所	PTP/ピロー包装*	6 箇月	規格内（6 箇月間）
苛酷試験	温度	60℃	－	暗所	無色ガラス瓶/密栓	1、2、3 箇月	1 箇月後に錠剤が褐色に変化し、性状及び溶出プロファイルが規格外となった。
	湿度	25℃	75%RH	暗所	ガラス性シャーレ/開放	1、2、4 週間	1 週間後に錠剤が膨潤し、水分の増加及び硬度低下を認め、水分、硬度及び溶出プロファイルが規格外となった。
	光	－	－	D65 蛍光ランプ、1,000lx	ポリ塩化ビニリデン製フィルムで覆ったガラス製シャーレ	総照度 120 万 lx・hr 及び総近紫外放射エネルギー200Wh/m ² 以上	規格内

*PTP シートをポリエチレンラミネートアルミニウムフィルムでピロー包装

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）

該当資料なし

9. 溶出性

方 法：日局溶出試験法（パドル法）

回転数：100rpm

試験液：水（900mL）

分析法：紫外可視吸光度測定法（リン酸の定量）

結 果：180 分後の溶出率 100.7%（全平均値：3 ロット）

97.4～102.8%（全溶出率の最小～最大）

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

250 錠（10 錠×5×5）（PTP）

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP：アルミニウム箔 / ポリ塩化ビニル、ポリ塩化ビニリデン及びポリエチレンから成る多層フィルム

ピロー：ポリエチレンラミネートアルミニウムフィルム

化粧箱：紙

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

大腸内視鏡検査の前処置における腸管内容物の排除

2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

3. 用法及び用量

(1) 用法及び用量の解説

通常、成人には大腸内視鏡検査開始の4～6時間前から本剤を1回あたり5錠ずつ、約200mLの水とともに15分毎に計10回（計50錠）経口投与する。

(2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤の用法・用量における1回あたりの服用錠数は、米国での市販後臨床試験^{a)}を参考に1回5錠とし、服用水分量、服用間隔については、米国の用法・用量を参考に約200mL、15分間と設定し、第Ⅱ相臨床試験、第Ⅲ相比較臨床試験及び臨床薬理試験を実施した。また、第Ⅰ相臨床試験の結果から、実際の臨床現場で本剤を前処置として使用する場合、服用開始後4時間以降には大腸内視鏡検査が実施可能になると考えられ、第Ⅱ相臨床試験以降の大腸内視鏡検査開始時間を服用開始から4～6時間とした。

第Ⅱ相臨床試験を大腸内視鏡検査が必要とされる患者を対象として、本剤30g、40g、50g及び60g（30g+30g）投与で、最小化法により層を考慮した中央割付けを用いて無作為化した非盲検並行群間比較法により実施した。その結果、主要評価項目とした全般的腸管洗浄効果における有効率は、30g群76.1%、40g群74.6%、50g群92.9%、30g+30g群88.4%であり、事前に治験実施計画書で定めた80%～90%以上の有効率を示したのは、50g群及び30g+30g群であった。また、当該2用量（50g群、30g+30g群）における、副作用の発現率は、50g群41.4%、30g+30g群76.8%であり、2日間投与法では副作用の発現率が高かった。既存の洗浄法と比較しての被験者の好印象率は、50g群77.1%、30g+30g群47.1%であり、50g群の好印象率は有意に高かった。腸管洗浄効果、安全性及び服用の利便性を考慮し、当日投与法の50g（1g錠剤を50錠服用）を臨床推奨用量と判断した。

第Ⅲ相比較臨床試験では、本剤50gと、腸管洗浄効果が優れ、臨床現場で多く用いられている既承認の前処置薬を対照薬として比較した結果、主要評価項目である全般的腸管洗浄効果において対照薬に対する非劣性仮説が検証された。

以上の成績から本剤を1回あたり5錠ずつ、約200mLの水とともに15分毎に計10回（計50錠）投与した際の「大腸内視鏡検査の前処置」に対する有効性及び安全性が確認され、用法・用量を「通常、成人には大腸内視鏡検査開始の4～6時間前から本剤を1回あたり5錠ずつ、約200mLの水とともに15分毎に計10回（計50錠）経口投与する。」と設定した。

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 大腸内視鏡検査前日の夕食は翌日の経口投与開始12時間前までに終了させ、夕食後は、大腸内視鏡検査終了まで絶食（水分〔水、お茶等〕摂取のみ可）とする。
- 7.2 本剤の服用に要する時間は、2時間30分である。また、本剤は排泄液の状態で服用継続の可否を判断するのではなく、用法・用量に従い、規定用量を服用すること。
- 7.3 海外で類薬の投与により、著明な体液移動、高度の電解質異常、及び不整脈をきたし死亡に至ったとの報告がある。このような所見は、腎不全又は腸管穿孔を有する症例の他、誤用又は過量投与の症例で認められているので本剤の投与の際には用法・用量を遵守すること。
- 7.4 高齢者に投与する際には、1回あたりの5錠を小分けし、15分間をかけて約200mLの水で投与すること。

（解説）

- 7.1、7.2 大腸内視鏡検査が必要とされる患者を対象とした国内の臨床試験結果より設定した。
本剤の服用に際しては、用法・用量（錠数及び飲水量）が確実に遵守されるよう、十分に観察をすること。
- 7.3 海外のリン酸ナトリウム製剤（液剤）において、誤用又は過量投与による重篤な有害事象^{b)}が報告されている。本剤においても過量投与及び飲水量の過不足により、有害事象が発現するおそれがある。
- 7.4 一般に高齢者では嚥下能力や消化管機能・腎機能等の生理機能が低下していると考えられる。例えば1錠ずつ服用しその間隔を空けるなど、15分間をかけてゆっくり服用すること。

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²⁾

健康成人男子45名に対して、本剤を1回投与法（30g、40g、50g）及び2回投与法（30g+10g、30g+30g）により実施した結果、自覚症状、他覚所見で特に問題となる症状はみられなかった。

なお、電解質の平均値の推移において、投与開始後にナトリウムは上昇傾向が認められたが、基準値範囲内の変動であった。カリウム及びカルシウムについては、2回投与法30g+30g群において減少傾向がみられたが、投与開始24時間後及び72時間後までには基準値範囲内に回復した。リンは投与開始後に基準値を超える上昇がみられたが、1回投与法では投与開始36時間後、2回投与法では24～48時間後までに基準値範囲内に回復した。

注）本剤の承認されている用法・用量は「大腸内視鏡検査開始の4～6時間前から本剤を1回あたり5錠ずつ、約200mLの水とともに15分毎に計10回（計50錠）経口投与する。」である。

(3) 用量反応探索試験³⁾

大腸内視鏡検査が必要とされる患者を対象に、本剤30g、40g、50g（当日投与法）及び60g（30g+30g）（2日間投与法）を投与し臨床推奨用量を検討した結果、主要評価項目とした全般的腸管洗浄効果における有効率において、事前に治験実施計画書で定めた80%～90%以上の有効率を示したのは、50g群（92.9%）及び30g+30g群（88.4%）であった。また、当該2用量（50g群、30g+30g群）における、副作用の発現率は、50g群41.4%、30g+30g群76.8%であり、2日間投与法では副作用の発現率が高かった。既存の洗浄法と比較しての被験者の好印象率は、50g群77.1%、30g+30g群47.1%であり、50g群の好印象率は有意に高かった。腸管洗浄効果、安全性及び服薬の利便性を考慮し、当日投与法の50g（1g錠剤を50錠服用）を臨床推奨用量と判断した。

注）本剤の承認されている用法・用量は「大腸内視鏡検査開始の4～6時間前から本剤を1回あたり5錠ずつ、約200mLの水とともに15分毎に計10回（計50錠）経口投与する。」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

第Ⅲ相臨床試験⁴⁾

大腸内視鏡検査が必要とされる患者を対象に、本剤の対照薬に対する非劣性の検証を目的として、全般的腸管洗浄効果を主要評価項目として検討した。なお、本剤の投与量は、50g（当日投与法）とし、大腸内視鏡検査時の4～6時間前から本剤を1回あたり5錠ずつ（×10回 計50錠）を15分毎に1回200mLの水とともに服用した。その結果、全般的腸管洗浄効果において、本剤の対照薬に対する非劣性が検証された。また、被験者の受容性（受け入れやすい、まあまあ受け入れやすい）は80.3%であった。

	全般的腸管洗浄効果	本剤投与群 239例
有効	1) 腸管内に残便がほとんどみられず良好な観察が可能 2) わずかに残便が存在するものの観察に支障をきたさない	176 48
無効	3) 残便の存在が観察に支障をきたす 4) 残便が多く観察が不可能 5) 判定不能 (1) 排便効果得られず (2) 服薬不良 (3) その他	8 0 4 0 3
	有効率 (%) [95%信頼区間]	93.7 [89.9、96.1]

被験者の受容性

被験者の受容性	n	(%)	
1. 受け入れやすい	66	27.6	80.3
2. まあまあ受け入れやすい	126	52.7	
3. 少し受け入れ難い	41	17.2	
4. 受け入れ難い	6	2.5	

比較臨床試験 n=239

副作用の発現率は51.5%であり、重篤な有害事象は認められなかった。主な副作用は、悪心2.1%（5/239例）、嘔吐1.3%（3/239例）、腹部膨満1.3%（3/239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

<使用成績調査>

目的：本剤使用実態下での安全性及び有効性を検討

調査期間：2007年6月から2012年3月

収集症例数 10,858例

安全性集計解析対象症例 10,842例中 713例（987件）に副作用の発現が認められ、発現頻度は6.6%であった。副作用の種類としては、胃腸障害が最も多く、その主なものは「嘔吐」244件（2.3%）、「悪心」225件

(2.1%)、「腹部膨満」50 件 (0.5%) であった。また、臨床検査値異常は 193 例 (1.8%) で認められ、主なものは、「血中カリウム減少」124 件 (1.1%)、「血中リン増加」41 件 (0.4%)、「血中クロール増加」25 件 (0.2%)、「血中ナトリウム増加」20 件 (0.2%) であった。

有効性集計解析対象症例 10,835 例の有効率は 87.1% (9,432/10,835 例) であった。

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

臨床薬理試験⁵⁾ <補足>

大腸内視鏡検査が必要とされる患者を対象に、本剤又は旧組成製剤 50g 投与後の不溶成分の存在と程度を確認した結果、大腸内に存在する製剤由来の不溶成分の存在と程度が改善されていることが確認された。一方、全般的腸管洗浄効果では両群ともに 85.7%以上の有効率を示し、受容性においても両群間でほぼ同様な受容性が確認された。また、安全性については、有害事象及び副作用の発現割合は両群間でほぼ同様な値を示し、いずれの群も重篤な有害事象は認められず、そのほとんどが軽微なものであった。

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

塩類下剤（硫酸マグネシウム）、クエン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール（PEG）含有電解質溶液、ピコスルファート

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

被験薬：リン酸二水素ナトリウム一水和物と無水リン酸水素二ナトリウムを重量比 0.7347 : 0.2653 で混合したものを使用した。

(1) 作用部位・作用機序

作用機序：

腸管内に水分を貯留させ瀉下作用を示し、その結果、腸管洗浄効果を発現すると考えられた。

(2) 薬効を裏付ける試験成績

ラットを用いた被験薬の腸管内水分量に対する作用及び瀉下作用、並びにイヌを用いた被験薬の腸管洗浄作用について検討した結果、被験薬は腸管内に水分を貯留させ瀉下作用を示し、腸管洗浄効果を発現することが示された。

＜腸管内水分量に対する作用＞⁶⁾

絶食した雄性 SD 系ラットに被験薬 0.03、0.1 及び 0.3g/kg を 15 分毎に 10 回、強制経口投与し最終投与 1.5 時間後に十二指腸起始部から直腸末端部までを摘出した。次に腸管内容物湿重量及び乾燥重量を測定し、これらの結果から腸管内の水分重量を算出した。なお、被験薬は注射用水に溶解させ、1 回の投与容量は 10mL/kg とした。対照群には注射用水を用いた。

被験薬 0.03、0.1 及び 0.3g/kg の 10 回投与は、用量依存的に腸管内水分重量を増加させ、その作用は 0.1 及び 0.3g/kg 群で有意 ($p < 0.001$ vs 対照群) であった。

＜瀉下作用＞⁷⁾

絶食した雄性 SD 系ラットに被験薬 0.03、0.1 及び 0.3g/kg を 15 分毎に 10 回、強制経口投与し最終投与 3 時間後に十二指腸起始部から直腸末端部までを摘出し、腸管内容物乾燥重量を測定し、被験薬物の腸管内水分量及び瀉下作用について検討した。なお、被験薬は注射用水に溶解させ、1 回の投与容量は 10mL/kg とした。

被験薬 0.03、0.1 及び 0.3g/kg の 10 回投与は用量依存的に腸管内容物乾燥重量を減少させ、その作用は 0.1 及び 0.3g/kg 群で有意 ($p < 0.001$ vs 対照群) であった。

＜イヌ腸管洗浄作用＞⁸⁾

絶食した雄性ビーグル犬に被験薬 0.15 及び 0.2g/kg を 15 分毎に 10 回、強制経口投与した。初回水様便を排出するまでの時間を計測し、初回投与後 300 分の観察終了後、腸管内腔を観察した。なお、被験薬は注射用水に溶解させ、1 回の投与容量は 10mL/kg とした。試験には 1 群 8 匹の動物を用いた。対照群には注射用水を用いた。

被験薬 0.15 及び 0.2g/kg の 10 回投与は、初回水様便排出時間を有意 ($p < 0.001$ vs 対照群) に短縮した。対照群では腸管内に内容物が観察された。被験薬 0.15g/kg 投与群では一部、粘液状又は泥状の内容物が観察されたが、0.2g/kg 投与群では腸管内容物が観察されなかった。

(3) 作用発現時間・持続時間⁴⁾

大腸内視鏡検査が必要とされる患者を対象に、本剤 50 錠（当日投与法：2 種類のリン酸ナトリウム塩として 50g）服用した時、本剤を服用開始（最初の 1 錠を服薬した時間）してから最初の排便までの時間の平均値（標準偏差）は 91.1 分（43.7 分）、「ほぼ透明な水様便」となるまでの平均時間（標準偏差）は 206.8 分（62.8 分）であった。

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

血清中無機リン濃度は、効果とは無関係で有ることから、該当しない。

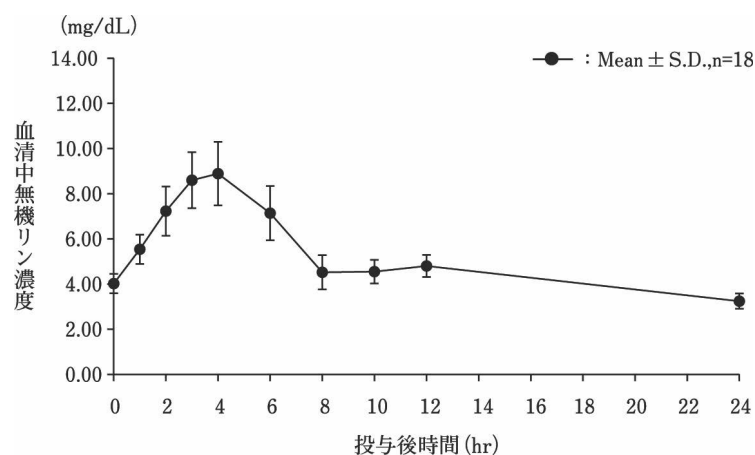
(2) 臨床試験で確認された血中濃度

＜参考＞

本剤の作用機序は「腸管内に水分を貯留させ瀉下作用を示し、その結果、腸管洗浄効果を発現する」と考えられており、消化管より吸収されて効果を発現するものではない。しかし、患者は短時間（約 2.5 時間）に多量の水分を負荷されるので主成分である電解質について体内動態を検討した。

単回経口投与⁹⁾

絶食下健康成人男性（18 例）にビジクリア®配合錠、5 錠を 15 分間隔で 200mL の水とともに服薬を 10 回（合計 50 錠、2 種類のリン酸ナトリウム塩として 50g）繰り返した際の血清中無機リン濃度は、下図のように推移した。



ビジクリア®配合錠をヒトに絶食下経口投与(5錠×10回)後の血清中無機リン濃度推移

表 ビジクリア®配合錠をヒトに絶食下経口投与(5錠×10回)したときの血清無機リンの薬物動態パラメータ

	n	C _{max} (mg/dL)	T _{max} (hr)	AUC _{0-24hr} (mg·hr/dL)	t _{1/2} (hr)
ビジクリア® 配合錠 (50 錠)	18	9.06±1.27	3.7±0.5	122.18±12.15	6.8±2.4

Mean±S.D.

＜参考＞

血清中無機リン濃度は、マルトースホスホリラーゼ及びβ-ホスホグルコムターゼを用いた酵素的測定法を応用した体外診断用医薬品デタミナーL IP II（自動分析装置用試薬、協和メデックス株式会社）を用いて、自動分析装置（COBAS MIRA Plus、日本ロシュ株式会社）により測定した。

(3) 中毒域

該当資料なし

(4) 食事・併用薬の影響

該当しない

2. 薬物速度論的パラメータ

(1) 解析方法

血清中無機リン濃度の薬物動態について、ビジクリア[®]配合錠を単回経口投与した際の薬物動態はいずれも noncompartment モデル解析によって評価した。

(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

VII. 薬物動態に関する項目

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし

6. 代謝

(1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

該当資料なし

(3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

(4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

7. 排泄

該当資料なし

8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

9. 透析等による除去率

該当資料なし

10. 特定の背景を有する患者

該当資料なし

11. その他

該当資料なし

VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

1. 警告内容とその理由

1. 警告

1.1 重篤な事象として、急性腎障害、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）があらわれることがある。このような事象が発現した場合には、永続的な腎機能障害に至ることが多く、また、長期にわたり透析が必要となることもあるため、予め十分な問診・観察を行い、以下の高リスクに該当する患者への投与は、慎重に行うこと。特に、高血圧症の高齢者には投与しないこと。[2.1、2.2、8.3、9.1.1-9.1.3、9.2.1、9.2.2、9.8.1、9.8.2、11.1.1 参照]

- ・高齢者
- ・高血圧症の患者
- ・循環血液量の減少、腎疾患、活動期の大腸炎のある患者
- ・腎血流量・腎機能に影響を及ぼす薬剤（利尿剤、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、NSAIDs等）を使用している患者

1.2 重篤な不整脈やけいれん等の有害事象が発生するおそれがあるので、本剤の適用に際しては、以下の点について予め十分確認してから投与すること。[2.3、2.4、8.5、9.1.5-9.1.8、11.1.2、11.1.3 参照]

- ・心疾患、腎疾患、電解質異常（脱水、又は利尿剤使用に伴う二次性電解質異常など）を疑わせる所見のないこと
- ・電解質濃度に影響を及ぼし得る薬剤を服用中でないこと
- ・QT延長をきたすおそれのある薬剤を服用中でないこと
- ・血清電解質濃度が正常値であること

1.3 類薬において、腸管内圧上昇による腸管穿孔が認められていることから、排便、腹痛等の状況を確認しながら、慎重に投与するとともに、腹痛等の消化器症状があらわれた場合は投与を中断し、腹部の診察や画像検査（単純X線、超音波、CT等）を行い、投与継続の可否について慎重に検討すること。特に、腸閉塞を疑う患者には問診、触診、直腸診、画像検査等により腸閉塞でないことを確認した後に投与するとともに、腸管狭窄、高度な便秘、腸管憩室のある患者では注意すること。[2.6-2.8、8.6、9.1.9-9.1.11、9.8.4 参照]

（理由）

- 1.1 米国での添付文書を参考に国内でも報告があるため。高血圧症の高齢者は国内での報告に基づき高リスクであると考えられたため。
- 1.2 本剤の投与により電解質異常をきたす可能性があり、それに起因する重篤な有害事象の発現のおそれが懸念されるため。
- 1.3 類薬において、腸管内圧上昇による腸管穿孔が認められていることから。

（解説）

- 1.1 本剤の投与により、急性腎障害、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）が発現するおそれがあり、急性腎障害、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）の発現リスクが高いと考えられる要因を米国の添付文書に基づき記載した。また、高血圧症の高齢者に関しては、使用成績調査及び副作用報告より発現リスクが高いと考えられるため。本剤の投与に際しては予め十分な問診を行い、透析患者を含む重篤な腎機能障害のある患者、急性リン酸腎症のある患者と高血圧症の高齢者へは投与しないこと。それ以外の高リスクな患者への投与は慎重に行うこと。また、循環血液量の減少が高リスクな患者に該当するため、本剤服用中の水分摂取を「用法及び用量」に従うとともに、「重要な基本的注意」に基づき、検査前日から本剤服用前及び本剤服用後も適度に水分摂取させるよう指導すること。

（「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」、「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「VIII. 8. 副作用」の項参照）

- 1.2 海外で、まれに心房頻脈や洞性頻脈などの不整脈、低ナトリウム血症等に関連すると考えられるけいれんなどの重篤な副作用が報告されている。

本剤の適用の際には、十分な問診により、心疾患、腎疾患、電解質異常などを疑わせる所見（例えば、胸痛、呼吸困難、浮腫等）のないこと、電解質濃度に影響を及ぼし得る薬剤や QT 延長をきたすおそれのある薬剤を服用中でないことを確認すること。また、事前の血液検査において、カリウム、ナトリウム、リン、カルシウム、クレアチニン、BUN 値等が異常ではないことを確認すること。

（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、
「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」、「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

- 1.3 国内の類薬（ポリエチレングリコール含有電解質溶液（PEG 溶液））において、腸管内圧上昇による腸管穿孔の副作用報告⁹⁾があり、本剤においても十分な注意が必要と判断した。

本剤は、排便・腹痛の状況を確認しながら慎重に投与すること。排便がなく、高度な腹痛が発現する等の場合には、腹部の診察やX線、超音波、CT等の画像検査を施行し、投与継続の可否を慎重に検討すること。

（「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」、「Ⅷ. 5. 重要な基本的注意とその理由」、
「Ⅷ. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

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 透析患者を含む重篤な腎機能障害のある患者、急性リン酸腎症のある患者 [1.1、9.2.1 参照]
- 2.2 高血圧症の高齢者 [1.1、9.8.1 参照]
- 2.3 うっ血性心不全又は不安定狭心症の患者 [心不全症状や狭心症状を悪化させるおそれがある。] [1.2 参照]
- 2.4 QT延長症候群、重篤な心室性不整脈を有する患者 [QT延長や重篤な心室性不整脈症状を悪化させるおそれがある。] [1.2 参照]
- 2.5 腹水を伴う疾患を合併する患者 [リン酸ナトリウムの過度の吸収を促すおそれがある。]
- 2.6 胃腸管閉塞症又は胃腸管閉塞症の疑いのある患者 [腸管穿孔を起こすおそれがある。また、リン酸ナトリウムの過度の吸収を促すおそれがある。] [1.3 参照]
- 2.7 腸管穿孔又は腸管穿孔の疑いのある患者 [腹膜炎その他重篤な合併症を起こすおそれがある。] [1.3 参照]
- 2.8 中毒性巨大結腸症の患者 [穿孔を引き起こし腹膜炎、腸管出血を起こすおそれがある。] [1.3 参照]
- 2.9 本剤の成分に対して過敏症の既往歴のある患者

（理由）

- 2.1 本剤の投与により、腎機能障害等を悪化する可能性があること、また、吸収されたリンの排泄が遅延し、高い血中リン濃度が継続することで副作用が発現するおそれがあることから、投与前より透析患者を含む重篤な腎機能障害のある患者、急性リン酸腎症のある患者は禁忌とした。
- 2.2 高血圧症の高齢者は、本剤の投与により急性腎障害、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）等の副作用が発現するおそれがあることから禁忌とした。
- 2.3、2.4 本剤の投与により電解質異常をきたす可能性があるため心疾患の患者は禁忌とした。
- 2.5 腹水の患者はリン酸ナトリウムが過度に吸収される可能性があるため禁忌とした。
- 2.6、2.7、2.8 これらの患者は、大腸内視鏡検査の適応ではないため設定した。また、2.6項においては、胃腸管閉塞によって腸通過時間が遅延し、リン酸ナトリウムが過度に吸収されるおそれもあることから禁忌とした。
- 2.9 医薬品全般における一般的注意として設定した。

（解説）

2.1 本剤の成分であるリン酸又はナトリウムの大部分は腎排泄されるため、透析患者を含む重篤な腎機能障害のある患者や急性リン酸腎症のある患者では、リン酸の排泄が遅延し、さらに病態を悪化させるもしくは、リン濃度の上昇による副作用が発現するおそれがある。

（「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

2.2 使用成績調査及び副作用報告より、高血圧症の高齢者に急性腎障害、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）等の副作用が高くなる傾向がみられたため。

（「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）

2.3、2.4 うっ血性心不全患者においては多量の水分負荷は好ましくないこと、また、重度の心疾患患者や不整脈発現に対して高いリスクのある患者では、本剤の投与により電解質異常をきたし、症状を悪化させるおそれがある。

（「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照）

2.5 高度の腹水を伴う患者は、大腸内視鏡を深部まで挿入することが困難な場合があるため、腹水をコントロールしてから検査を行うべき^{d)}とされている。また本患者群においては、腸粘膜の炎症等により、リン酸ナトリウムの吸収が促進する可能性が考えられる。

2.6、2.7、2.8 腸管穿孔などの重篤な副作用が発現するおそれがあることから、大腸内視鏡検査の適応とされていない患者群^{d)e)}を禁忌とした。

（「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照）

「2.6 胃腸管閉塞症又は胃腸管閉塞症の疑いのある患者」

→投与された本剤が通過障害により腸管内に多量の水分とともに貯留し、腸管内圧上昇により腸管穿孔が発現するリスクが高い。

「2.7 腸管穿孔又は腸管穿孔の疑いのある患者」

→投与された本剤が腸管穿孔部から漏出し、腹膜炎等の重篤な有害事象が発現するリスクが高い。

「2.8 中毒性巨大結腸症の患者」

→腸管穿孔を起こしやすい疾患であるため、穿孔を引き起こし腹膜炎、腸管出血を起こすリスクが高い。

2.9 本剤の成分に対して過敏症をおこしたことがある患者においては、再度本剤を服用することで、同様な事象が発現する可能性がある。

本剤の成分：

有効成分	リン酸二水素ナトリウム一水和物、無水リン酸水素二ナトリウム
添加剤	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

3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

5. 重要な基本的注意とその理由

8. 重要な基本的注意

8.1 飲水について注意すること

8.1.1 本剤を服用する際の飲水について

本剤の用法を超えた大量の水を摂取することにより、低ナトリウム血症を発現し、けいれん、意識喪失が引き起こされるおそれがある。また、飲水量が不十分な場合、他の有効な下剤と同様、過度の体液喪失から循環血液量減少をきたすことがある。飲水量が不十分、嘔吐又は利尿剤の使用により脱水が増悪する場合がある。

8.1.2 検査前日から本剤服用前、本剤服用後の飲水について

大腸内視鏡検査の前処置により、脱水状態があらわれることがあるので、検査前日から本剤服用前、本剤服用後は適度に水分摂取させること。

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

8.3 重篤な急性腎障害、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）があらわれることがあるので、大腸内視鏡検査実施後に、腎機能低下を疑わせる所見（浮腫、尿量減少、持続する全身倦怠感等）があらわれた場合には、速やかに受診するよう指導すること。[1.1、11.1.1 参照]

8.4 リン酸ナトリウムを主成分とした下剤または浣腸剤の追加投与は行わないようにすること。

8.5 本剤の投与によりQT延長をきたした症例が認められた。このような症例では、電解質異常（低カリウム血症及び低カルシウム血症など）との関連性が指摘されている。また、本剤を投与する際、以下の薬剤を投与中の患者でないことを予め確認すること（特に低カリウム血症を誘発する薬剤には注意が必要である。）。[1.2 参照]

8.5.1 電解質濃度に影響を及ぼし得る薬剤

- ・ 低カリウム血症を誘発する薬剤（インスリン、 β 刺激薬、副腎皮質ホルモン、ループ利尿剤、チアジド系利尿剤等）
- ・ 低ナトリウム血症を誘発する薬剤（血糖降下剤、向精神薬、抗けいれん薬、ループ利尿剤、チアジド系利尿剤等）
- ・ 高リン血症を誘発する薬剤（緩下剤（リン酸ナトリウム含有製剤）、輸液（リン含有製剤）、ビスホスホネート系製剤、成長ホルモン、甲状腺ホルモン等）

8.5.2 QT延長をきたすおそれのある薬剤（抗不整脈薬、三環系抗うつ薬、向精神薬等）

8.6 類薬において、腸管内圧上昇による腸管穿孔が認められていることから、投与に際しては次の点に留意すること。特に高齢者の場合は十分観察しながら投与すること。[1.3、9.8.4 参照]

8.6.1 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も通常程度の排便があったことを確認した後投与すること。

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

8.7 けいれん発作の既往のない患者において、まれではあるが全身性強直性間代性発作又は意識喪失があらわれることがある。電解質異常（低ナトリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症など）及び低血漿浸透圧に関連したけいれん発作は、電解質の補正・補液によって回復した。

8.8 海外でまれではあるが、リン酸ナトリウム含有製剤の使用に関連した重篤な不整脈が報告されている。

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

8.10 海外でリン酸ナトリウム含有製剤の投与による大腸粘膜のアフタ性潰瘍が大腸内視鏡所見として認められており、本剤の投与もこうした病変を引き起こすおそれがある。本剤を炎症性腸疾患の既往例または疑診例に投与する場合、本所見を考慮すること。

8.11 大腸内視鏡所見において本剤由来の不溶成分（主に添加剤であるステアリン酸マグネシウム）を認めることがある。

〈理由と解説〉

- 8.1 本剤服用時の飲水量について、「用法及び用量」にて規定した、1 回約 200mL、合計 2L を超えた大量の飲水又は飲水量が不十分な場合のいずれにおいても、電解質異常に伴う重大な有害事象が発現するおそれがある。検査前日から、本剤服用前及び本剤服用後は、適度な水分摂取がなされないと脱水状態となり、重篤な急性腎障害等の高リスクである「循環血液量の減少」につながる恐れがあるので、適度に水分摂取させること。
- 8.2 患者の安全性の配慮から設定した。
- 8.3 急性腎障害、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）があらわれることがある。
（「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 8. 副作用」の項参照）
- 8.4 本剤の有効成分と同じリン酸ナトリウムを主成分とした下剤または浣腸剤の追加投与により、リン酸ナトリウムの過量投与状態となる可能性がある。
- 8.5 国内の臨床試験において、異常変動とは判断されなかったものの、本剤の投与により QT 間隔が延長した事例が認められた。また、海外のリン酸ナトリウム製剤（液剤）で、電解質異常に関連すると考えられる QT 延長^{f)}が報告されている。
一般的に QT 延長には、電解質異常との関連が考えられていることから、医薬品の添付文書等を参考に電解質異常に影響を及ぼす可能性のある薬剤群を記載した。また、QT 延長をきたすおそれのある薬剤群も併せて記載した。
（「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照）
- 8.6 腸管穿孔の発現リスクのある患者に対する注意喚起として記載した。
（「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 6. 特定の背景を有する患者に関する注意」の項参照）
- 8.7 「けいれん発作」^{g)h)i)}については、電解質異常や低血漿浸透圧に関連すると考えられている。特にけいれん発作の既往のない患者においても発現が認められた例があり、注意が必要と判断した。なお、国内の使用成績調査においてもけいれんが認められた症例が報告されている。
- 8.8 海外で、重篤な不整脈の発現が報告されていることから、安全性を考慮した。
- 8.9 本剤の瀉下作用により、本剤服用後から大腸内視鏡検査終了までの間に経口投与された他の薬剤の消化管吸収を妨げる可能性がある。
- 8.10 海外で、アフタ性潰瘍の発現が報告^{j)}されている。大腸内視鏡検査により、炎症性腸疾患の診断を行う際には、本剤によるアフタ性潰瘍である可能性もある。
- 8.11 国内で実施した臨床試験において、大腸内視鏡所見に本剤の不溶成分^{k)}を認めた報告がある。

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 高血圧症の患者（高齢者を除く）

急性腎障害、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）等が発現するおそれがある。 [1.1 参照]

9.1.2 循環血流量の減少（脱水等）のある患者

急性腎障害、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）等が発現するおそれがある。 [1.1 参照]

9.1.3 腎血流量・腎機能に影響を及ぼす薬剤（利尿剤、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、NSAIDs等）を使用している患者

急性腎障害、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）等が発現するおそれがある。 [1.1 参照]

9.1.4 慢性炎症性腸疾患が急性増悪している患者

リン酸又はナトリウムの吸収が亢進されるおそれがある。

9.1.5 急性心筋梗塞及び心臓手術（冠動脈バイパス手術等）の既往のある患者

血清電解質変動により、不整脈を発現するおそれがある。 [1.2 参照]

9.1.6 基礎心疾患（弁膜症、心筋症、不整脈等）のある患者

血清電解質変動により、不整脈を発現するおそれがある。〔1.2 参照〕

9.1.7 過去に心筋症、QT延長及び不整脈のコントロールができなかったことのある患者

血清電解質変動により、不整脈を発現するおそれがある。〔1.2 参照〕

9.1.8 けいれん発作の既往がある患者及びけいれん発作のリスクが高い患者（三環系抗うつ薬など発作の閾値を低下させる薬剤を使用している患者、アルコールやベンゾジアゼピンの退薬症状（禁断症状）がある患者）

血清電解質変動により、けいれん発作を発現するおそれがある。〔1.2 参照〕

9.1.9 高度な便秘の患者

腸閉塞、腸管穿孔等を起こすおそれがある。〔1.3 参照〕

9.1.10 腹部手術歴のある患者

腸閉塞、腸管穿孔等を起こすおそれがある。〔1.3 参照〕

9.1.11 過去の大腸内視鏡検査やX線造影検査により腸管狭窄や腸管憩室が認められ、臨床症状を呈している患者

腸閉塞、腸管穿孔等を起こすおそれがある。〔1.3 参照〕

9.1.12 薬物過敏症の既往歴のある患者

発疹、斑状丘疹状皮疹、アレルギー性浮腫等があらわれるおそれがある。

9.1.13 糖尿病用薬を投与中の患者

糖尿病用薬の投与は検査当日の食事摂取後より行うこと。食事制限により低血糖を起こすおそれがある。

〈理由と解説〉

9.1.1、9.1.2、9.1.3 本剤投与により急性腎障害、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）を発現するリスクが高いと考えられる要因を持つ患者であることから注意が必要と判断した。

（「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照）

9.1.4 慢性炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病等）の急性増悪期に本剤を投与した場合、リン酸又はナトリウムの吸収が亢進される可能性が考えられる。

9.1.5、9.1.6、9.1.7 本剤投与時に心疾患を疑わせる所見がなくとも、心疾患の既往がある患者においては不整脈を発現するおそれがあると判断した。

（「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照）

9.1.8 まれではあるが、海外で、低ナトリウム血症に伴うけいれん発作^{g)h)}や低カルシウム血症に関連すると考えられるテタニーⁱ⁾の発現などが報告されている。そのため、本剤投与前にけいれん発作が発現しやすい状態にある患者には注意が必要と判断した。

（「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照）

9.1.9、9.1.10、9.1.11 腸閉塞、腸管穿孔等を起こすおそれがあるため注意が必要と判断した。

（「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照）

9.1.12 医薬品全般における一般的な注意として設定した。

9.1.13 大腸内視鏡検査前日の夕食後から大腸内視鏡検査終了までは絶食状態にあるため、この間に糖尿病用薬を投与すると低血糖を起こすおそれがある。

(2) 腎機能障害患者

9.2 腎機能障害患者

9.2.1 透析患者を含む重篤な腎機能障害のある患者、急性リン酸腎症のある患者

投与しないこと。吸収されたリンの排泄が遅延し、血中リン濃度の上昇が持続するおそれがある。腎機能障害、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）を悪化させるおそれがある。〔1.1、2.1 参照〕

9.2.2 腎機能障害のある患者（透析患者を含む重篤な腎機能障害のある患者、急性リン酸腎症のある患者を除く）

リン酸又はナトリウムの排泄が遅延し、腎機能障害の悪化や、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）等が発現するおそれがある。〔1.1 参照〕

〈理由と解説〉

9.2.1 「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」、「Ⅷ. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照

9.2.2 リン酸又はナトリウムの大部分は腎排泄されることから、腎機能障害患者においては排泄が遅延する可能性がある。そのため、腎機能障害の悪化や急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）等が発現するおそれがあるため。また、腎機能障害に対する利尿剤の使用などにより電解質異常が発現しやすい状態にある可能性もある。

（「Ⅷ. 1. 警告内容とその理由」の項参照）

(3) 肝機能障害患者

設定されていない

(4) 生殖能を有する者

設定されていない

(5) 妊婦

9.5 妊婦

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

〈理由と解説〉

妊婦への投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

(6) 授乳婦

9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

〈理由と解説〉

授乳婦への投与に関する安全性は確立していないことから設定した。

(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

〈理由と解説〉

小児等を対象とした臨床試験は実施しておらず、安全性が確立していないことから設定した。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

9.8.1 高血圧症の高齢者には投与しないこと。急性腎障害、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）等があらわれることがある。 [1.1、2.2 参照]

9.8.2 リン酸ナトリウムは大部分が腎により排泄されるため、腎機能が低下している高齢者では、急性腎障害等の重篤な腎疾患があらわれることがある。 [1.1 参照]

9.8.3 本剤投与前に腎機能及び血清電解質の検査を実施することが望ましい。腎機能等が低下していることが多く、急性腎障害等の重篤な腎疾患があらわれることがあり、また、電解質異常が起こりやすい。めまい、ふらつき、血圧低下等の異常が認められた場合には、投与を中止し、適切な処置を行うこと。臨床試験では、「心電図異常及び心臓障害」の発現頻度が高齢者では21.1%（15/71例）と、非高齢者の11.2%（53/474例）と比較して高い傾向が認められている。

9.8.4 腸管穿孔、腸閉塞を起こした場合、より重篤な転帰をたどることがある。 [1.3、8.6 参照]

〈理由と解説〉

9.8.1 高血圧症の高齢者は、本剤の投与により急性腎障害、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）等の副作用が発現するおそれがあることから禁忌である。

（「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 2. 禁忌内容とその理由」の項参照）

9.8.2、9.8.3、9.8.4 一般に高齢者では生理機能が低下しているため設定した。また、米国における添付文書の記載を参考にした。

（「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

設定されていない

8. 副作用

11. 副作用

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

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 急性腎障害・急性リン酸腎症（頻度不明）

重篤な事象として、急性腎障害、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）があらわれることがある。〔1.1、8.3 参照〕

11.1.2 低カルシウム血症（頻度不明）

テタニー、しびれ、ピリピリ感、筋力低下、意識障害等を伴う低カルシウム血症があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、電解質補正等の適切な処置を行うこと。〔1.2 参照〕

11.1.3 低ナトリウム血症（頻度不明）

嘔吐等によって低ナトリウム血症をきたし、意識障害、けいれん等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、電解質補正等の適切な処置を行うこと。〔1.2 参照〕

〈理由と解説〉

11.1.1 高リスクに該当する患者〔1.1 参照〕に使用後、リンの腎排泄が遅延し、急性腎障害・急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）を起こすことがある。高リスクに該当する可能性のある患者への使用にあたっては、予め十分な問診・診察の上、慎重に投与を行うこと。

（「VIII. 1. 警告内容とその理由」、「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」の項参照）

11.1.2 血中リン濃度の上昇が持続することで、低カルシウム血症を起こすことがある。

（「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照）

11.1.3 嘔吐により抗利尿ホルモン（ADH）分泌が増加し、尿量が減少する。また、本剤服用のため多量の水分を摂取することにより、ナトリウムに対する水分量が多くなり、低ナトリウム血症を引き起こす可能性が考えられる。

（「VIII. 1. 警告内容とその理由」の項参照）

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	5%以上	1～5%未満	1%未満	頻度不明
過敏症				発疹
消化器	悪心	腹部膨満感、嘔吐		肛門不快感、腹痛
循環器			心電図変化（T 波逆転）	心室性期外収縮、心電図変化（T 波振幅減少）
肝臓	血清ビリルビン上昇、AST 上昇	直接ビリルビン上昇、ALT 上昇、 γ -GTP 上昇、LDH 上昇	Al-P 上昇	
腎臓		BUN 上昇、尿蛋白陽性	血清クレアチニン上昇	
血液		白血球数減少	白血球数増加	
代謝・電解質	血清カリウム低下、血清リン低下、トリグリセリド上昇	血清リン上昇、血清カルシウム低下	血清カリウム上昇、血清ナトリウム上昇、血清クロール上昇、尿酸上昇、コレステロール上昇	血清カルシウム上昇
精神神経系			頭痛、感覚減退（しびれ）	めまい、さむけ、気分不快
その他			倦怠感、尿糖陽性、口渇	脱力感

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用発現状況一覧表

国内で実施した大腸内視鏡検査が必要とされる患者を対象とした臨床試験（第Ⅱ相試験、第Ⅲ相試験、臨床薬理試験）及び製造販売後の使用成績調査における副作用の発現状況に基づき記載した。

副作用名（MedDRA-PT Ver.15.1）	承認時までの状況		使用成績調査		合計	
調査施設数	8		800		806	
調査症例数	545		10,842		11,387	
副作用等の発現症例数	268		713		981	
副作用等の発現件数	496		987		1,483	
副作用等の発現率（%）	49.17		6.58		8.62	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現例数または件数 率（%）					
感染症および寄生虫症	1	(0.18)	1	(0.01)	2	(0.02)
膀胱炎	-		1	(0.01)	1	(0.01)
憩室炎	1	(0.18)	-		1	(0.01)
血液およびリンパ系障害	-		1	(0.01)	1	(0.01)
貧血	-		1	(0.01)	1	(0.01)
代謝および栄養障害	-		16	(0.15)	16	(0.14)
脱水	-		3	(0.03)	3	(0.03)
電解質失調	-		1	(0.01)	1	(0.01)
高リン酸塩血症	-		1	(0.01)	1	(0.01)
低アルブミン血症	-		1	(0.01)	1	(0.01)
低クロール血症	-		2	(0.02)	2	(0.02)
低血糖症	-		1	(0.01)	1	(0.01)
低カリウム血症	-		9	(0.08)	9	(0.08)
低ナトリウム血症	-		2	(0.02)	2	(0.02)
低蛋白血症	-		1	(0.01)	1	(0.01)
テタニー	-		1	(0.01)	1	(0.01)
食欲減退	-		1	(0.01)	1	(0.01)
精神障害	1	(0.18)	-		1	(0.01)
不快気分	1	(0.18)	-		1	(0.01)
神経系障害	4	(0.73)	28	(0.26)	32	(0.28)
意識変容状態	-		1	(0.01)	1	(0.01)
脳梗塞	-		1	(0.01)	1	(0.01)
痙攣	-		1	(0.01)	1	(0.01)
意識レベルの低下	-		1	(0.01)	1	(0.01)
浮動性めまい	1	(0.18)	13	(0.12)	14	(0.12)
味覚異常	1	(0.18)	-		1	(0.01)
頭痛	2	(0.37)	6	(0.06)	8	(0.07)
感覚鈍麻	2	(0.37)	5	(0.05)	7	(0.06)
眼障害	1	(0.18)	3	(0.03)	4	(0.04)
眼精疲労	1	(0.18)	-		1	(0.01)
光視症	-		1	(0.01)	1	(0.01)
霧視	-		2	(0.02)	2	(0.02)
耳および迷路障害	1	(0.18)	-		1	(0.01)
耳鳴	1	(0.18)	-		1	(0.01)
心臓障害	5	(0.92)	5	(0.05)	10	(0.09)
第一度房室ブロック	1	(0.18)	-		1	(0.01)
動悸	-		5	(0.05)	5	(0.04)
洞性徐脈	1	(0.18)	-		1	(0.01)
心室性期外収縮	4	(0.73)	-		4	(0.04)
血管障害	-		4	(0.04)	4	(0.04)
低血圧	-		1	(0.01)	1	(0.01)
蒼白	-		1	(0.01)	1	(0.01)
ショック	-		2	(0.02)	2	(0.02)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	-		2	(0.02)	2	(0.02)
呼吸抑制	-		1	(0.01)	1	(0.01)
呼吸窮迫	-		1	(0.01)	1	(0.01)
胃腸障害	51	(9.36)	459	(4.23)	510	(4.48)
腹部不快感	1	(0.18)	2	(0.02)	3	(0.03)
腹部膨満	17	(3.12)	50	(0.46)	67	(0.59)
腹痛	3	(0.55)	19	(0.18)	22	(0.19)
上腹部痛	2	(0.37)	2	(0.02)	4	(0.04)
腹部圧痛	1	(0.18)	-		1	(0.01)
虚血性大腸炎	-		3	(0.03)	3	(0.03)
下痢	1	(0.18)	1	(0.01)	2	(0.02)
消化不良	1	(0.18)	-		1	(0.01)
鼓腸	-		1	(0.01)	1	(0.01)
胃炎	1	(0.18)	-		1	(0.01)
イレウス	-		1	(0.01)	1	(0.01)
マロリー・ワイス症候群	-		1	(0.01)	1	(0.01)
メレナ	-		1	(0.01)	1	(0.01)

Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

副作用名（MedDRA-PT Ver.15.1）	承認時までの状況		使用成績調査		合計	
副作用等の種類	副作用等の種類別発現例数または件数 率（％）					
悪心	30	(5.50)	225	(2.08)	255	(2.24)
嘔吐	11	(2.02)	244	(2.25)	255	(2.24)
肛門脱	-		1	(0.01)	1	(0.01)
肛門直腸不快感	-		16	(0.15)	16	(0.14)
肝胆道系障害	-		1	(0.01)	1	(0.01)
肝機能異常	-		1	(0.01)	1	(0.01)
皮膚および皮下組織障害	1	(0.18)	6	(0.06)	7	(0.06)
冷汗	-		1	(0.01)	1	(0.01)
薬疹	-		1	(0.01)	1	(0.01)
紅斑	1	(0.18)	-		1	(0.01)
多汗症	-		1	(0.01)	1	(0.01)
発疹	-		2	(0.02)	2	(0.02)
蕁麻疹	-		1	(0.01)	1	(0.01)
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.18)	-		1	(0.01)
四肢不快感	1	(0.18)	-		1	(0.01)
腎および尿路障害	-		6	(0.06)	6	(0.05)
急性腎不全	-		5	(0.05)	5	(0.04)
腎機能障害	-		1	(0.01)	1	(0.01)
一般・全身障害および投与部位の状態	4	(0.73)	80	(0.74)	84	(0.74)
無力症	-		2	(0.02)	2	(0.02)
胸痛	-		1	(0.01)	1	(0.01)
異常感	-		49	(0.45)	49	(0.43)
冷感	-		16	(0.15)	16	(0.14)
倦怠感	1	(0.18)	9	(0.08)	10	(0.09)
末梢性浮腫	-		1	(0.01)	1	(0.01)
発熱	-		1	(0.01)	1	(0.01)
口渇	3	(0.55)	8	(0.07)	11	(0.10)
異物感	-		3	(0.03)	3	(0.03)
臨床検査	238	(43.67)	193	(1.78)	431	(3.79)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	18	(3.30)	1	(0.01)	19	(0.17)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	29	(5.32)	-		29	(0.25)
抱合ビリルビン増加	19	(3.49)	-		19	(0.17)
血中ビリルビン増加	55	(10.09)	1	(0.01)	56	(0.49)
血中カルシウム減少	7	(1.28)	5	(0.05)	12	(0.11)
血中カルシウム増加	3	(0.55)	1	(0.01)	4	(0.04)
血中クロール減少	-		3	(0.03)	3	(0.03)
血中クロール増加	1	(0.18)	25	(0.23)	26	(0.23)
血中コレステロール増加	6	(1.10)	-		6	(0.05)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	-		2	(0.02)	2	(0.02)
血中クレアチニン増加	2	(0.37)	3	(0.03)	5	(0.04)
血中乳酸脱水素酵素増加	11	(2.02)	-		11	(0.10)
血中マグネシウム増加	-		5	(0.05)	5	(0.04)
血中カリウム減少	95	(17.43)	124	(1.14)	219	(1.92)
血中カリウム増加	4	(0.73)	6	(0.06)	10	(0.09)
血圧低下	-		1	(0.01)	1	(0.01)
血圧上昇	-		1	(0.01)	1	(0.01)
血中ナトリウム減少	-		3	(0.03)	3	(0.03)
血中ナトリウム増加	2	(0.37)	20	(0.18)	22	(0.19)
血中トリグリセリド増加	20	(3.67)	-		20	(0.18)
血中尿素増加	5	(0.92)	3	(0.03)	8	(0.07)
血中尿酸増加	2	(0.37)	-		2	(0.02)
心電図ST部分下降	1	(0.18)	-		1	(0.01)
心電図T波振幅減少	2	(0.37)	-		2	(0.02)
心電図T波逆転	4	(0.73)	-		4	(0.04)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	9	(1.65)	1	(0.01)	10	(0.09)
尿中ブドウ糖陽性	2	(0.37)	-		2	(0.02)
心拍数減少	1	(0.18)	-		1	(0.01)
白血球数減少	7	(1.28)	-		7	(0.06)
白血球数増加	5	(0.92)	-		5	(0.04)
血中リン減少	60	(11.01)	2	(0.02)	62	(0.54)
血中リン増加	22	(4.04)	41	(0.38)	63	(0.55)
血小板数増加	1	(0.18)	-		1	(0.01)
尿中蛋白陽性	8	(1.47)	-		8	(0.07)
血中アルカリフォスファターゼ増加	3	(0.55)	-		3	(0.03)
尿量減少	-		1	(0.01)	1	(0.01)
心電図ST-T変化	1	(0.18)	-		1	(0.01)
尿中ウロビリノーゲン増加	1	(0.18)	-		1	(0.01)
傷害、中毒および処置合併症	-		1	(0.01)	1	(0.01)
処置後出血	-		1	(0.01)	1	(0.01)

9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

10. 過量投与

設定されていない

11. 適用上の注意

14. 適用上の注意

14.1 薬剤交付時の注意

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。

14.2 薬剤投与時の注意

14.2.1 本剤を服用する際の水

本剤を服用する際は、水とすること。なお、ミネラルウォーター及びお茶での服用は可とする。

14.2.2 排便

本剤服用後の排便は、服用開始後、約1時間30分頃から始まり、約2時間30分間持続する。服用開始後4時間（240分）以降には、大腸内視鏡検査が実施可能となる。なお、服用開始約3時間30分後には排泄液がほぼ透明となる。

14.3 薬剤投与後の注意

本剤の7日間以内の再投与は行わない。

〈理由と解説〉

14.1 PTP包装の誤飲事故防止のため、「PTP誤飲対策について」（平成8年3月27日 日薬連発第240号）に則り、設定した。

14.2 国内で実施された大腸内視鏡検査が必要とされる患者を対象とした臨床試験結果から設定した。本剤を服用する際は、基本的に水を用いるが、ミネラルウォーター、お茶での服用も可とする。ただし、透明ではないもの（コーヒー、牛乳等）及び固形物、糖分含有のものは、大腸内視鏡検査への影響（視野不良となる等）が懸念されるため、不可とする。

14.3 一時的な血清電解質の変動等が懸念されるため、米国の添付文書を参考に、再投与する場合の目安として設定した。

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

IX. 非臨床試験に関する項目

1. 薬理試験

被験薬：リン酸二水素ナトリウム一水和物と無水リン酸水素二ナトリウムを重量比 0.7347 : 0.2653 で混合したものを使用した。

(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

1. 中枢神経系に及ぼす影響（ラット）¹⁰⁾

被験薬 0.1g/kg 経口投与では、機能観察総合評価法の観察項目に何ら変化が認められなかった。

0.3g/kg 及び 1g/kg では泥状便が、3g/kg では泥状便、水溶便又はゼリー状便、探索行動の低下及び立毛が、それぞれ認められた。

いずれの群においても、その他の観察項目に変化は認められず、中枢神経系に対する作用と考えられる変化もみられなかった。

2. 呼吸器系に及ぼす影響（ラット）¹¹⁾

被験薬 0.1、0.3 及び 1g/kg 経口投与では、呼吸数、一回換気量及び分時換気量に影響を及ぼさなかった。

3g/kg では呼吸数のごく軽度な低下、一回換気量の軽度な増加及び分時換気量の一過性の軽度な増加が認められた。

3. 循環器系に及ぼす影響（イヌ）¹²⁾

被験薬 0.3g/kg 経口投与以上で軽度な血圧下降と心拍数増加が、また 1g/kg 以上で第Ⅱ度房室ブロック、洞停止あるいは補充収縮を伴う一過性の頻脈あるいは徐脈が観察された。これら不整脈の発現時間は嘔吐のそれと一致していた。

その他、心電図検査における PR、QRS、QT、RR 時間及び QTc の各持続時間に、被験薬投与に関連する変化は認められなかった。

4. 腎/泌尿器系に及ぼす影響（ラット）¹³⁾

被験薬 0.1、0.3、1 及び 3g/kg 経口投与では、尿量、比重、pH、蛋白及び電解質の各項目に変動が認められた。

(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

雌雄ラット¹⁴⁾での概略の致死量は 10g/kg（経口）、雌雄イヌ¹⁵⁾の概略の致死量は 4g/kg（経口）を超える用量であった。

Ⅸ. 非臨床試験に関する項目

(2) 反復投与毒性試験

動物種	性	投与経路	投与期間	被験薬の投与量 (g/kg/日)	無毒性量 (g/kg/日)
ラット ¹⁶⁾	雄	経口	4週間	0.1, 0.3, 1	0.3
	雌				
イヌ ¹⁷⁾	雄	経口	4週間	0.1, 0.3, 1	0.1
	雌				0.3

(3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

(4) がん原性試験

該当しない

(5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

(6) 局所刺激性試験

ラット及びイヌでの単回経口投与毒性試験、反復経口投与毒性試験において消化管粘膜に対する刺激性に関して以下の所見が得られている

動物種	試験名 (被験薬の投与量)	所 見
ラット ¹⁴⁾	単回経口投与毒性試験 (10g/kgの死亡例)	剖 検：胃から回腸又は盲腸に水様性粘液充満。 胃の拡張。 組織学的：腺胃に出血、壊死及び炎症性細胞浸潤を伴う表層剥離、十二指腸表層剥離、前胃粘膜水腫。
ラット ¹⁶⁾ 、イヌ ¹⁷⁾	反復経口投与毒性試験 (0.1, 0.3, 1, 3g/kgの投与終了時)	剖検所見、腸管（十二指腸、空腸、回腸、盲腸、結腸、直腸）の組織学的検査において本剤投与による影響及び特記すべき所見は観察されていない。

(7) その他の特殊毒性

ラットを用いた腎臓における鉍質沈着に関する試験¹⁸⁾

雌雄ラットに被験薬を 3g/kg 経口投与し、1 日及び 28 日後に腎臓の病理組織学的検査を実施した結果、鉍質沈着はいずれも自然発生的に認められる程度の変化であった。

X. 管理的事項に関する項目

1. 規制区分

製剤：ビジクリア®配合錠 処方箋医薬品^{注)}

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：リン酸二水素ナトリウム一水和物及び無水リン酸水素二ナトリウム 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

アルミピロー開封後は湿気を避けて保存すること。

「IV. 6. 製剤の各種条件下における安定性」の項参照

5. 患者向け資料

患者向医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり（日本語）

その他の患者向け資料

ビジクリア配合錠を飲まれる方へ（患者様向け指導箋）

「X III. 2. その他の関連資料」の項参照

6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同 効 薬：ニフレック配合内用剤、モビプレップ配合内用剤、マグコロール

7. 国際誕生年月日

2000 年 9 月 21 日（米国）

X. 管理的事項に関する項目

8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

履歴	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
旧販売名： ビジクリア®錠	2007年4月18日	21900AMZ00065000	2007年6月8日	2007年6月15日
販売名変更： ビジクリア®配合錠	2009年3月2日 (代替新規承認)	22100AMX00469000	2009年9月25日	2009年12月3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

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：2015年6月25日

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律第14条第2項第3号（承認拒否事由）イからハまでのいずれにも該当しないとの判断を得た。

効能・効果、用法・用量等の承認事項変更なし。

11. 再審査期間

6年間：2007年4月18日～2013年4月17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（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
ビジクリア®配合錠	7990101F1035	7990101F1035	1178371010201	621783701

14. 保険給付上の注意

平成24年3月5日保医発0305第1号により、「検査にあたって施用した薬剤の費用は別に算定できるが、処方料、調剤料、処方箋料、調剤技術基本料及び注射料は別に算定できない。」とされている。

XI . 文献

1. 引用文献

- 1) 丹羽寛文 大腸内視鏡検査ハンドブック：日本メディカルセンター；1999.p.39-43.
- 2) 上野文昭 他：薬理と治療 2007;35(2):187-212
- 3) 日比紀文 他：薬理と治療 2007;35(2):213-236
- 4) 日比紀文 他：薬理と治療 2007;35(6):617-646
- 5) 上野文昭 他：日本大腸検査学会雑誌 2010;27(2):42-48
- 6) 社内資料：ラット腸管内水分重量に対する Z-205 の作用（承認年月日：2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.2.2）
- 7) 社内資料：ラット腸管内容物乾燥重量に対する Z-205 の作用（承認年月日：2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.2.2）
- 8) 社内資料：イヌにおける Z-205 の腸管洗浄作用（承認年月日：2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.2.2）
- 9) 高野雄一 他：薬理と治療 2010;38(7):613-620
- 10) 社内資料：Z-205 の安全性薬理試験ーラットにおける中枢神経系に及ぼす影響（承認年月日：2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.2.4）
- 11) 社内資料：Z-205 の安全性薬理試験ーラットにおける呼吸系に及ぼす影響（承認年月日：2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.2.4）
- 12) 社内資料：Z-205 の無麻酔イヌを用いた心血管系への影響試験（承認年月日：2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.2.4）
- 13) 社内資料：Z-205 の安全性薬理試験ーラットの腎/泌尿器系に及ぼす影響（承認年月日：2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.2.4）
- 14) 社内資料：Z-205 のラットにおける単回経口投与毒性試験（承認年月日：2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.6.2）
- 15) 社内資料：Z-205 のイヌにおける単回経口投与毒性試験（承認年月日：2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.6.2）
- 16) 社内資料：Z-205 のラットにおける 2 週間反復経口投与毒性試験（承認年月日：2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.6.3）
- 17) 社内資料：Z-205 のイヌにおける 2 週間反復経口投与毒性試験（承認年月日：2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.6.3）
- 18) 社内資料：Z-205 のラットにおける鉍質沈着に及ぼす影響（承認年月日：2007 年 4 月 18 日、申請資料概要 2.6.6.8）

2. その他の参考文献

理由・解説での参考文献

- a) Rex DK, Chasen R, Pochapin MB. Safety and efficacy of two reduced dosing regimens of sodium phosphate tablets for preparation prior to colonoscopy, Aliment Pharmacol Ther, 2002;16(5):937-44. (PMID: 11966502)
- b) Hookey L, Depew W, Vanner S. The safety profile of oral sodium phosphate for colonic cleansing before colonoscopy in adults, Gastrointestinal Endoscopy, 2002;56(6):895-902. (PMID:12447305)
- c) 経口腸管洗浄剤による腸管穿孔及び腸閉塞に関する緊急安全性情報の発出について：
厚生労働省医薬食品局安全対策課；平成 15 年 9 月 10 日
- d) 丹羽寛文. 大腸内視鏡検査ハンドブック：日本メディカルセンター；1999.33-34.
- e) 日比紀文. 図説消化器病シリーズ 9 炎症性腸疾患：メジカルレビュー社；2001.32.

- f) Hookey L, Vanner S. Recognizing the clinical contraindications to the use of oral sodium phosphate for colon cleansing: A case study, *Canadian Journal of Gastroenterology*, 2004;18(7):455-458. (PMID: 15229748)
- g) Mackey A, Shaffer D, Prizant R. Seizure associated with the use of visicol for colonoscopy, *The New England Journal of Medicine*, 2002;346(26):2095. (PMID:12087153)
- h) Rose M, Jacob L. Seizure associated with the use of visicol for colonoscopy, *The New England Journal of Medicine*. 2002;347(4):295-296. (PMID:12140312)
- i) Zipser R.D, Bischel M.D, Abrams D.E. Hypocalcemic tetany due to sodium phosphate ingestion in acute renal failure, *Nephron*, 1975;14(5):378-381. (PMID:1134613)
- j) Brousse N, Abdelli N, Grimaud J, Lapuelle J, Marteau P. Endoscopic and histological findings of colonic pseudo-lesions induced by Fleet Phospho-Soda, *Gastroenterologie clinique et biologique*, 2002;26(1):105-106. (PMID:11938057)
- k) 上野文昭 他：日本大腸検査学会雑誌 2010;27(2):42-48

XII. 参考資料

1. 主な外国での発売状況

該当しない

2. 海外における臨床支援情報

該当資料なし

XIII. 備考

1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報

(1) 粉碎

該当資料なし

(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

患者向け資材

- ・ ビジクリア配合錠を飲まれる方へ（患者様向け指導箋）

上記資材については弊社医療関係者向けホームページに掲載しておりますので、ご参照ください。

ゼリア新薬医療関係者向けサイト「ZERIA Medical Site」：<https://medical.zeria.co.jp/>