

(別添様式)

未承認薬・適応外薬の要望に対する企業見解

1. 要望内容に関連する事項

会社名	味の素製薬株式会社	
要望された医薬品	要望番号	Ⅲ-①-69
	成分名 (一般名)	ポリエチレングリコール
	販売名	MOVICOL
	未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)	<input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬 <input type="checkbox"/> 2009年4月以降に、FDA又はEMAで承認されたが、国内で承認されていない医薬品 <input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの <input type="checkbox"/> 適応外薬 <input type="checkbox"/> 医師主導治験や先進医療B（ただし、ICH-GCPを準拠できたものに限る。）にて実施され、結果がまとめられたもの <input type="checkbox"/> 上記以外のもの
要望内容	効能・効果 (要望された効能・効果について記載する。)	慢性便秘症
	用法・用量 (要望された用法・用量について記載する。)	2歳～6歳 1日 1～4包 7歳～11歳 1日 2～4包 12歳以上 1日 2～6包 1包（6.9g）当たりの組成 マクロゴール3350 6.563g 塩化ナトリウム 0.1754g 炭酸水素ナトリウム 0.0893g 塩化カリウム 0.0251g

	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p>■小児に関する要望 (特記事項等)</p>
	<p>希少疾病用医薬品の該当性(推定対象患者数、推定方法についても記載する。)</p>	<p>約16.6万人 <推定方法> 厚生労働省「平成23年患者調査」によると、継続的に治療を受けている便秘症の総患者数は16.6万人です。慢性便秘症の患者数の算出は難しいですが、本剤についてこの数に近い患者数に使用されるものと推定いたしました。</p>
<p>現在の国内の開発状況</p>	<p> <input type="checkbox"/>現在開発中 (<input type="checkbox"/>治験実施中 <input type="checkbox"/>承認審査中) <input checked="" type="checkbox"/>現在開発していない (<input type="checkbox"/>承認済み <input type="checkbox"/>国内開発中止 <input checked="" type="checkbox"/>国内開発なし) (特記事項等) </p>	
<p>企業としての開発の意思</p>	<p> <input checked="" type="checkbox"/>あり <input type="checkbox"/>なし (開発が困難とする場合、その特段の理由) 本剤は海外では成人、小児両方の適応を持っており、国内でも、小児に限らず、成人も含めた開発を希望します。 </p>	
<p>「医療上の必要</p>	<p> 1. 適応疾病の重篤性 <input type="checkbox"/>ア 生命に重大な影響がある疾患(致死的な疾患) <input type="checkbox"/>イ 病気の進行が不可逆的で、日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input checked="" type="checkbox"/>ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 <input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠) </p>	

<p>性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、分類した根拠について記載する。)</p>	<p>便秘が続く固く大きい塊となった便を排出するには痛みや出血を伴うため、さらに我慢するようになり、悪循環に陥ります。また、便漏れが起こり、日常生活に著しく影響を及ぼすようになります。さらに、尿路感染症や排尿障害をきたすことがあり、重度の場合には手術適応となります。特に小児の便秘は排便を我慢しやすく、重症化しやすいとされます。</p> <p>2. 医療上の有用性</p> <p><input type="checkbox"/>ア 既存の療法が国内にない</p> <p><input type="checkbox"/>イ 欧米の臨床試験において有効性・安全性等が既存の療法と比べて明らかに優れている</p> <p><input checked="" type="checkbox"/>ウ 欧米において標準的療法に位置づけられており、国内外の医療環境の違い等を踏まえても国内における有用性が期待できると考えられる</p> <p><input type="checkbox"/>エ 上記の基準に該当しない (上記に分類した根拠)</p> <p>海外ではポリエチレングリコールが標準治療として使用されますが、国内にはありません。国内では主に刺激性下剤等を用いて治療されていますが、腹痛などの副作用が起こること、連用による二次無効が起こることなどから、必ずしも良い治療法ではありません。</p>
備考	

以下、タイトルが網かけされた項目は、学会等より提出された要望書又は見解に補足等がある場合にのみ記載。

2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

<p>欧米等6か国での承認状況 (該当国にチェックし、該当国の承認内容を記載する。)</p>	<p><input type="checkbox"/>米国 <input checked="" type="checkbox"/>英国 <input checked="" type="checkbox"/>独国 <input checked="" type="checkbox"/>仏国 <input type="checkbox"/>加国 <input checked="" type="checkbox"/>豪州</p> <p>[欧米等6か国での承認内容]</p>																
	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="3">欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所)<u>に下線</u></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="402 1738 504 2016" rowspan="4">米国</td> <td data-bbox="504 1738 762 1783">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1738 1378 1783"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1783 762 1827">効能・効果</td> <td data-bbox="762 1783 1378 1827"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1827 762 1872">用法・用量</td> <td data-bbox="762 1827 1378 1872"></td> </tr> <tr> <td data-bbox="504 1872 762 1971">備考</td> <td data-bbox="762 1872 1378 1971">MOVICOL は承認されていないが、PEG 単独の製剤が承認・上市されている。</td> </tr> <tr> <td data-bbox="402 1971 504 2016">英国</td> <td data-bbox="504 1971 762 2016">販売名 (企業名)</td> <td data-bbox="762 1971 1378 2016">MOVICOL (Norgine 社)</td> </tr> </tbody> </table>		欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>			米国	販売名 (企業名)		効能・効果		用法・用量		備考	MOVICOL は承認されていないが、PEG 単独の製剤が承認・上市されている。	英国	販売名 (企業名)	MOVICOL (Norgine 社)
欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所) <u>に下線</u>																	
米国	販売名 (企業名)																
	効能・効果																
	用法・用量																
	備考	MOVICOL は承認されていないが、PEG 単独の製剤が承認・上市されている。															
英国	販売名 (企業名)	MOVICOL (Norgine 社)															

			MOVICOL 小児用 (Norgine 社) など
		効能・効果	慢性便秘症・便塞栓症
		用法・用量	慢性便秘症の場合 ★小児 2歳～6歳 1日1～4包 7歳～11歳 1日2～4包 小児用1包(6.9g)当たりの組成(フレーバーなしの場合) マグロゴール3350 6.563g 塩化ナトリウム 0.1754g 炭酸水素ナトリウム 0.0893g 塩化カリウム 0.0251g ★成人 1日1～3包 1包(13.7g)当たりの組成(フレーバーなしの場合) マグロゴール3350 13.125g 塩化ナトリウム 0.3508g 炭酸水素ナトリウム 0.1786g 塩化カリウム 0.0502g
		備考	
	独国	販売名(企業名)	MOVICOL (Norgine 社) MOVICOL 小児用 (Norgine 社) など
		効能・効果	英国と同じ
		用法・用量	英国と同じ
		備考	
	仏国	販売名(企業名)	MOVICOL (Norgine 社) MOVICOL 小児用 (Norgine 社) など
		効能・効果	慢性便秘症・便塞栓症(成人) 便塞栓症(小児)
		用法・用量	慢性便秘症 成人 1日 1～2包
		備考	
	加国	販売名(企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	MOVICOL は承認されていないが、PEG 単独

			の製剤が承認・上市されている。
	豪国	販売名（企業名）	MOVICOL (Norgine 社) MOVICOL 小児用 (Norgine 社) など
		効能・効果	英国と同じ
		用法・用量	慢性便秘症 小児 2歳～5歳 1日1～4包 6歳～11歳 1日2～4包 成人は英国と同じ。
		備考	
<p>欧米等6か国での標準的使用状況 (欧米等6か国で要望内容に関する承認がない適応外薬についてのみ、該当国にチェックし、該当国の標準的使用内容を記載する。)</p>	<input type="checkbox"/> 米国 <input type="checkbox"/> 英国 <input type="checkbox"/> 独国 <input type="checkbox"/> 仏国 <input type="checkbox"/> 加国 <input type="checkbox"/> 豪州		
	[欧米等6か国での標準的使用内容]		
		欧米各国での標準的使用内容（要望内容に関連する箇所を下線）	
	米国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
		備考	
	英国	ガイドライ ン名	
		効能・効果 (または効能・ 効果に関連の ある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・ 用量に関連の ある記載箇所)	
		ガイドライン の根拠論文	
備考			
独国	ガイドライ ン名		

		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	仏国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	加国	ガイドライン名	
		効能・効果 (または効能・効果に関連のある記載箇所)	
		用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
		ガイドラインの根拠論文	
		備考	
	豪州	ガイドライン名	
効能・効果			

	(または効能・効果に関連のある記載箇所)	
	用法・用量 (または用法・用量に関連のある記載箇所)	
	ガイドラインの根拠論文	
	備考	

3. 要望内容に係る国内外の公表文献・成書等について

(1) 無作為化比較試験、薬物動態試験等に係る公表文献としての報告状況

<文献の検索方法（検索式や検索時期等）、検索結果、文献・成書等の選定理由の概略等>

要望書で提示された情報に、成人も含めた文献を追加いたします。

<海外における臨床試験等>

- 1) Paediatric Nursing 2006; 18(2):24-28. 重度の小児便秘患者23例による試験。平均年齢は6.7歳。ポリエチレングリコールに電解質を加えた薬剤(MOVICOL)を用いて、7日間の宿便治療ののち、慢性便秘の治療を継続した。治療開始前は便秘治療のために57%の患者が入院、26%の患者が自宅訪問が必要であったが、治療開始後は、そのような必要はなかった。重度の小児便秘患者に対するサポート、助言と同時にポリエチレングリコールに電解質を加えた薬剤による治療を実施することは医療上、医療経済上効果が有る。
- 2) Gut. 1999; 44:226-230. 慢性便秘症の18歳以上の男女115例による試験。ポリエチレングリコール(PEG3350)に電解質を加えた薬剤を服用する群とラクツロースを服用する群の2群で行った。服用期間は4週間とした。その結果、PEG服用群は50例、ラクツロース服用群は49例が試験を完了した。排便回数はPEG服用群のほうがラクツロース服用群よりも有意に多かった。また、排便時の日々のいきみスコアも、PEGのほうが低かった。忍容性について、腹部膨満感スコアはPEG服用群のほうが有意に低く、腹痛、放屁、腹鳴スコアはPEG服用群のほうが低い傾向であった。他の項目については有意な差ではなかった。
- 3) Aliment Pharmacol Ther 2013; 37:876-886. 前治療が無効であった慢性便秘症の18-75歳の女性による試験。ポリエチレングリコール

(PEG3350) に電解質を加えた薬剤を服用する群 (120例) とプルカロプリドを服用する群 (120例) の2群で行った。服用期間は28日間とした。最終週の完全自発排便回数が3回以上の患者の割合をプライマリーエンドポイントとした。その結果、PPSにおけるプライマリーエンドポイントではPEG3350群 (120例) はプルカロプリド群 (115例) と比較して非劣性であった[群間差、10.1% (66.67% vs. 56.52%)、97.5%下側信頼限界 (CI) -2.7%、事前設定した-20%のマージン以上]。副次評価項目のほとんどで (排便回数、便重量、便硬度、次の完全自発排便までの時間、いきみ、完全排便感) PEG3350群のほうがプルカロプリド群と比較して有意に良好な結果だった。両療法の忍容性は良好だった。

- 4) *British Journal of General Practice* 1998; 48:1599-1600. 便秘性腸症の26-87歳の患者16例を用いた試験。ポリエチレングリコール (PEG3350) に電解質を加えた薬剤1Lを最高3日まで服用したところ、13例が便秘性腸症の完治、3例が著明改善した。1例のみ便失禁を呈した。副作用は、腹鳴の増加であった。
- 5) *Current Medical Research and Opinion* 2005; 21:1595-1602. 56例の重症慢性便秘もしくは便秘性腸症の患者 (17-88歳) を対象とした試験。1日最大8包 (1包13.8g、1回2包を250mLの水で溶解、1日最大1L) を3日間投与した。投与開始から4日目までに中から大量の便通があった、またはそれに加えて触知可能な便が腹部もしくは直腸にない場合をレスポndaーと定義した。その結果、50/56例、89.3%の患者がレスポndaーであった。副作用の頻度は低く、腹痛と腹部膨満感が観察された。よって、本治療法は、重度の便秘および便秘性腸症に対し、効果が高く、忍容性良好な治療法であることが示された。
- 6) *The American Journal of Gastroenterology* 2013; 108:1508-1515. 便秘型過敏性腸症候群の患者139例 (18-80歳) を対象とした試験。ポリエチレングリコールに電解質を加えた薬剤 (68例)、もしくはプラセボ (71例) を28日間服用し、4週目の自発排便回数を比較した。その結果、ITT解析においてプラセボ群 (71例) と比較してポリエチレングリコールに電解質を加えた薬剤群 (68例) では有意に自発排便回数が多かった。薬物服用に関連した副作用は腹痛、下痢であった。ポリエチレングリコールに電解質を添加した薬剤は便秘型過敏性腸症候群の治療に有用であると考えられた。
- 7) *Clin Drug Invest* 2004; 24(10): 569-576. 18-75歳の慢性機能性便秘患者126例を対象とした試験。ポリエチレングリコールに電解質を加えた薬剤 (PEG+E ; MOVICOL) 13.8gを1日2回摂取する群と、オオバコ3.5gを1日2回摂取する群の2群で比較した。2週間の服用後、第2週の排便回数を比較したところ著効だった患者の割合は

PEG+E 群が 50 / 63 例に対し、オオバコ群は 26 / 63 例であり、全体の有効率でも PEG+E 群が有意に高かった。通常便となった患者の割合も 2 週目で PEG+E 群が 55 / 63 例 (87.3%) に対し、オオバコ群が 42 / 63 例 (66.7%) であり、有意に PEG+E 群が高かった。有害事象の発現頻度には差は無く、重篤あるいは治療を必要とする有害事象はなかった。以上のことから、PEG+E はオオバコよりも有効性が高く、両剤共に忍容性は良好であることが示された。

- 8) **Current Medical Research and Opinion 2006; 22:1227-1235.** 身体に障害を持つ慢性便秘患者 54 例を用いた後ろ向き試験。ポリエチレングリコールに電解質を加えた薬剤 (MOVICOL) を 1 日 1 - 3 包 24 か月服用した。その結果、使用前と比較して排便回数 / 月は有意に増加した。本剤に起因する体重や血液生化学値の異常は観察されなかった。
- 9) **Gastroenterol Clin Biol. 1994; 18: A108.** 健常人ボランティア 9 例を対象とした試験。6 日間の試験を実施。1 日目はコントロールとし、2 日目は 26 g、3 日目は 39 g のポリエチレングリコールを摂取。4 - 6 日目は 39 g のポリエチレングリコールを摂取したが、溶解する水の量を 31、62、125 mL とした。排便量と排便回数は有意に増加した。忍容性は良好で糞便中の電解質減少の増加は観察されなかった。
- 10) **Gastroenterolo Clin Biol. 1994; 18: B256.** 15 - 75 歳で 3 か月以上便秘症状を示した患者 39 例による二重盲検クロスオーバー試験。ポリエチレングリコールに電解質を加えた薬剤 (MOVICOL) もしくはプラセボを 2 週間服用し、3 日間の間隔を空けた後、もう一方を 2 週間服用した。最初の 1 週は 1 日 2 包、次週は必要があれば 1 日 3 包服用した。その結果、32 例が解析対象となった。プラセボ群と比較し、MOVICOL 群で排便回数が増加した。腹鳴のみ MOVICOL 群での発現頻度が有意に高かった。忍容性は良好であった。
- 11) **Movement Disorders 2001; 16:1176-1177.** 57 - 76 歳の進行性パーキンソン病患者 8 名および 51、62 歳の多系統萎縮症患者 2 名にポリエチレングリコールに電解質を加えた薬剤を 9 - 21 週間投与した。排便回数などの改善が観察された。副作用は特に観察されず、効果の減弱もなかった。
- 12) **European Journal of geriatrics 2004; 6(3):143-150.** パーキンソン病による便秘患者 544 例 (男性 50%、平均年齢 73 ± 9 歳) に対する PMS 調査を実施。12 週間フォローした。ポリエチレングリコールに電解質を加えた薬剤 (MOVICOL) は通常の用法用量で服用した。完全排便回数が、投与前は 1 週当たり 2.3 ± 1.1 回だったものが、投与 8 週間後で 1 週当たり 5.3 ± 1.8 回に増加し、この改善は試験を通して継続した。忍容性は良好であった。
- 13) **American Journal of Hospice & Palliative Medicine 2005; 22(5): 375-381.**

緩和ケア患者206例（平均年齢68.6歳）を後ろ向きに解析した。この内200例がオピオイド治療を受けていた。緩和ケア中の便秘患者は88例であった。これらの患者にポリエチレングリコール製剤や、その他の緩下剤を単剤もしくは複数製剤処方して予防・治療していた。著者らは、治療不応のがん患者におけるオピオイド投与による便秘の管理法としてポリエチレングリコール3350/電解質を第一選択薬とし、効果が無い場合は、他剤を追加・組み合わせしていくステップ法を提唱。

<日本における臨床試験等*>

1) 要望書の通りと考えます。

※ICH-GCP 準拠の臨床試験については、その旨記載すること。

(2) Peer-reviewed journal の総説、メタ・アナリシス等の報告状況

- 1) *Evid.-Based Child Health*. 2013; 8(1): 57-109. 小児便秘に対する浸透圧性下剤および刺激性下剤のメタ・アナリシス。レビューには18のRCT試験（1643名の患者）が含まれる。この中で、PEG製剤がプラセボ、ラクツロース、マグネシアミルクよりも優れていると記載されている。
- 2) *Am J Gastroenterol*. 2005; 100:936-971. 便秘薬について1966年から2003年までの文献を検索して検討したレビュー。このなかでポリエチレングリコール製剤についてはGrade Aでエビデンスが良好とされている。
- 3) *World J Gastroenterol* 2012; 18(36): 4994-5013. AIGO/SICCRの慢性便秘治療に関するコンセンサスステートメントによると、ポリエチレングリコールの有効性については多くの試験で示されており、また副作用については稀であると記載されている。また、ラクツロースよりも有効であると記載されている。
- 4) *The international journal of clinical practice*; 2010, 64(7): 944-955. ポリエチレングリコールの成人の便秘に対するメタ・アナリシス。1970年から2009年までの文献を解析。適格とした20の文献より、ポリエチレングリコールはプラセボに対して有効性があり、ラクツロースよりも優れていると記載されている。
- 5) *The review of Geriatrics* 2001; 26(1): 65-72. 高齢の便秘患者に対する薬物治療のレビュー。この中でポリエチレングリコールに電解質を加えた薬剤（例えばMOVICOL）は薬物治療の第一選択薬として使用されていると記載されている。また、効果の減弱なしに数カ月の長期処方が可能と記載されている。

(3) 教科書等への標準的治療としての記載状況

<海外における教科書等>

- 1) Rome III では、機能性便秘の治療法としてポリエチレングリコール (PEG) が記載されている。要望書の補足として、便秘に有用であるという十分なエビデンスが得られており、低用量でプラセボや、ラクツロースを上回る効果が小児だけではなく成人でも示されたと記載されている。

<日本における教科書等>

- 1) 要望書の通りと考えます。

(4) 学会又は組織等の診療ガイドラインへの記載状況

<海外におけるガイドライン等>

- 1) Gastroenterology 2013; 144:211-217. 米国消化器病学会によれば、便秘の薬物治療の第一段階として、ビサコジル等と並んでポリエチレングリコールを用いるとされている。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 要望書の通りと考えます。

(5) 要望内容に係る本邦での臨床試験成績及び臨床使用実態 (上記 (1) 以外) について

- 1) 要望書の通りと考えます。

(6) 上記の (1) から (5) を踏まえた要望の妥当性について

<要望効能・効果について>

海外で発売されているものと同じ適応であり、エビデンスも十分蓄積されていると考えられることから、「慢性便秘症」が妥当であると考えます。

<要望用法・用量について>

学会からの要望とは一部異なりますが、海外で発売されているものと同じ用法・用量に一致させるほうが良いと考え、以下としました。

2歳～6歳 1日 1～4包

7歳～11歳 1日 2～4包

12歳以上 1日 2～6包

<臨床的位置づけについて>

海外と同様、便秘の標準的治療に位置付けられるものと想定いたします。

4. 実施すべき試験の種類とその方法案

1) 小児及び成人の慢性便秘症の治療における MOVICOL の安全性および有効性についてベースライン対照非盲検非無作為化試験にて検討する（予定症例数：合計50例、投与期間：2週間）。

5. 備考

<その他>

6. 参考文献一覧

- 1) 平成 23 年患者調査（厚生労働省）
- 2) Hanson S, Bansal N. The clinical effectiveness of Movicol in children with severe constipation: an outcome audit. *Paediatr Nurs*. 2006; 18(2): 24-8.
- 3) Attar A, Lémann M, Ferguson A, Halphen M, Boutron MC, Flourié B, Alix E, Salmeron M, Guillemot F, Chaussade S, Ménard AM, Moreau J, Naudin G, Barthet M. Comparison of a low dose polyethylene glycol electrolyte solution with lactulose for treatment of chronic constipation. *Gut*. 1999; 44(2): 226-30.
- 4) Cinca R, Chera D, Gruss HJ, Halphen M. Randomised clinical trial: macrogol/PEG 3350+electrolytes versus prucalopride in the treatment of chronic constipation -- a comparison in a controlled environment. *Aliment Pharmacol Ther*. 2013; 37(9): 876-86.
- 5) Culbert P, Gillett H, Ferguson A. Highly effective new oral therapy for faecal impaction. *Br J Gen Pract*. 1998; 48(434): 1599-600.
- 6) Chen CC, Su MY, Tung SY, Chang FY, Wong JM, Geraint M. Evaluation of polyethylene glycol plus electrolytes in the treatment of severe constipation and faecal impaction in adults. *Curr Med Res Opin*. 2005; 21(10): 1595-602.
- 7) Chapman RW, Stanghellini V, Geraint M, Halphen M. Randomized clinical trial: macrogol/PEG 3350 plus electrolytes for treatment of patients with constipation associated with irritable bowel syndrome. *Am J Gastroenterol*. 2013; 108(9): 1508-15.
- 8) Wang HJ, Liang XM, Yu ZL, Zhou LY, Lin SR, Geraint M. A Randomised, Controlled Comparison of Low-Dose Polyethylene Glycol 3350 plus Electrolytes with Ispaghula Husk in the Treatment of Adults with

- Chronic Functional Constipation. *Clin Drug Investig.* 2004; 24(10): 569-76.
- 9) Migeon-Duballet I, Chabin M, Gautier A, Mistouflet T, Bonnet M, Aubert JM, Halphen M. Long-term efficacy and cost-effectiveness of polyethylene glycol 3350 plus electrolytes in chronic constipation: a retrospective study in a disabled population. *Curr Med Res Opin.* 2006; 22(6): 1227-35.
 - 10) Flourie B, Halphen M, Lemann M, Franchisseur C, Maurel M, Rambaud JC. Digestive effects of low doses of polyethylene glycol (PEG) in healthy subjects. *Gastroenterol Clin Biol* 1994; 18: A108.
 - 11) Lemann M, Chaussade S, Floune B, Moreau J, Bommelaer G, Halphen M. Efficacy of low dose polyethylene glycol (PEG) 3350 (MOVICOL) in idiopathic constipation: Double blind crossover study against placebo. *Gastroentel Clin Biol* 1994; 18: B256.
 - 12) Eichhorn TE, Oertel WH. Macrogol 3350/electrolyte improves constipation in Parkinson's disease and multiple system atrophy. *Mov Disord.* 2001; 16(6): 1176-7.
 - 13) Gruss HJ, Ulm G. Efficacy and tolerability of PEG3350 plus electrolytes (Movicol) in chronic constipation associated with Parkinson's disease. *European Journal of Geriatrics* 2004; 6(3): 143-150.
 - 14) Wirz S, Klaschik E. Management of constipation in palliative care patients undergoing opioid therapy: is polyethylene glycol an option? *Am J Hosp Palliat Care.* 2005; 22(5): 375-81.
 - 15) Gordon M, Naidoo K, Akobeng AK, Thomas AG. Cochrane Review: Osmotic and stimulant laxatives for the management of childhood constipation (Review). *Evid Based Child Health.* 2013; 8(1): 57-109.
 - 16) Ramkumar D, Rao SS. Efficacy and safety of traditional medical therapies for chronic constipation: systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2005; 100(4): 936-71.
 - 17) Bove A, Bellini M, Battaglia E, Bocchini R, Gambaccini D, Bove V, Pucciani F, Altomare DF, Dodi G, Sciaudone G, Falletto E, Piloni V. Consensus statement AIGO/SICCR diagnosis and treatment of chronic constipation and obstructed defecation (part II: treatment). *World J Gastroenterol.* 2012; 18(36): 4994-5013.
 - 18) Belsey JD, Geraint M, Dixon TA. Systematic review and meta analysis: polyethylene glycol in adults with non-organic constipation. *Int J Clin Pract.* 2010; 64(7): 944-55.
 - 19) E Alix, M Halphen, P Rozo. Treatment of constipation in the elderly: benefit of polyethylene glycol + electrolytes. *Review of Geriatrics* 2001; 26(1): 65-72.

- 20) Rome III (日本語版) 機能性消化管障害 第3版 福土審、本郷道夫、松枝啓 監訳 協和企画 2008年
- 21) American Gastroenterological Association, Bharucha AE, Dorn SD, Lembo A, Pressman A. American Gastroenterological Association medical position statement on constipation. *Gastroenterology*. 2013; 144(1): 211-7.