

(別添様式1)

未承認薬・適応外薬の要望

1. 要望内容に関連する事項

<p>要望者 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 学会 (学会名； 日本小児栄養消化器肝臓学会 )</p> <p><input type="checkbox"/> 患者団体 (患者団体名； )</p> <p><input type="checkbox"/> 個人 (氏名； )</p>	
<p>優先順位</p>	<p>第 1 位 (全 要望中)</p>	
<p>要望する医薬品</p>	<p>成分名 (一般名)</p>	<p>ポリエチレングリコール</p>
	<p>販売名</p>	<p>MOVICOL Paediatric Plain</p>
	<p>会社名</p>	<p>Norgine 社</p>
	<p>国内関連学会</p>	<p>(選定理由)</p>
	<p>未承認薬・適応外薬の分類 (該当するものにチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 未承認薬</p> <p><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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> 上記以外のもの</p> <p><input type="checkbox"/> 適応外薬</p> <p><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</p> <p><input type="checkbox"/> 上記以外のもの</p>
<p>要望内容</p>	<p>効能・効果 (要望する効能・効果について記載する。)</p>	<p>慢性便秘症</p>

	<p>用法・用量 (要望する用法・用量について記載する。)</p>	<p>2歳～6歳 1日1パック (6.9g) 7歳～14歳 1日2パック (13.8g) (症状に応じて適宜増減、1日最大4パック (27.6g) まで)</p>
	<p>備考 (該当する場合はチェックする。)</p>	<p><input checked="" type="checkbox"/> 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 <u>21,000</u> 人          &lt;推定方法&gt;平成10年の国民生活基礎調査によると、便秘を自覚している人の割合は15歳未満で約7万人と推計される。日本小児外科学会ホームページではこのうち3割は長期的な治療が必要とされる。</p>	
<p>国内の承認内容 (適応外薬のみ)</p>	<p>(効能・効果及び用法・用量を記載する) なし</p>	
<p>「医療上の必要性に係る基準」への該当性 (該当するものにチェックし、該当すると考えた根拠について記載する。)</p>	<p>1. 適応疾病の重篤性</p> <p><input type="checkbox"/> ア 生命に重大な影響がある疾患 (致死的な疾患)</p> <p><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</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> ウ その他日常生活に著しい影響を及ぼす疾患 (上記の基準に該当すると考えた根拠) 小児の便秘は重症化しやすく、排便を我慢することでさらに悪化し、便漏れを起こすようになり日常生活に著しい影響を及ぼす。成長障害や尿路感染なども併発する。長い間にわたって便秘がよくなるには、内肛門括約筋切除術などの手術を行うこともある。</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 欧米等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>ウ 欧米等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 (上記の基準に該当すると考えた根拠) ポリエチレングリコール製剤は欧米では第一選択薬として使用されている。日本では同様の症例に対して主に刺激性下剤を用いている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が知られている。</p>	

備考	

## 2. 要望内容に係る欧米での承認等の状況

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。)	<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		
	[欧米等 6 か国での承認内容]		
	欧米各国での承認内容 (要望内容に関連する箇所を下線)		
	米国	販売名 (企業名)	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	英国	販売名 (企業名)	MOVICOL Paediatric MOVICOL Paediatric Plain (Norgine)
		効能・効果	慢性便秘、宿便
		用法・用量	・慢性便秘の場合 2-6 歳 1 日 1 パック (6.9 g) 7-11 歳 1 日 2 パック (13.8 g) (症状に応じて適宜増減、1 日最大 4 パック (27.6 g) まで) ・宿便の場合 5-11 歳 1 日目 4 パック 2 日目 6 パック 3 日目 8 パック 4 日目 10 パック 5 日目 12 パック 6 日目 12 パック 7 日目 12 パック
備考			
独国	販売名 (企業名)	MOVICOL Paediatric MOVICOL Paediatric Plain (Norgine)	
	効能・効果	慢性便秘、宿便	
	用法・用量	英国と同じ	
	備考		
仏国	販売名 (企業名)	MOVICOL Paediatric (Norgine)	

		効能・効果	慢性便秘、宿便
		用法・用量	英国と同じ
		備考	
	加国	販売名（企業名）	
		効能・効果	
		用法・用量	
		備考	
	豪国	販売名（企業名）	MOVICOL Paediatric (Norgine)
		効能・効果	慢性便秘、宿便
		用法・用量	英国と同じ
		備考	

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。）

米国    英国    独国    仏国    加国    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 （または効能・効果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＞

- 1) ポリエチレングリコールの小児便秘患者に対して検討された文献は非常に多い。PubMed(<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>)を用いて polyethylene glycol、constipation、paediatric と入力して検索（2013/11）。このうち臨床試験に関する主要な文献をピックアップした。

＜海外における臨床試験等＞

- 1) Arch Dis Child. 2007; 92(11): 996–1000. 2歳から11歳までの51人の慢性便秘の小児に対して、無作為二重盲検試験でポリエチレングリコール（PEG3350）に電解質を加えた薬剤（PEG+E）についてクロスオーバーで試験を行った。最初の2週間薬剤もしくはプラセボの投与を行い、2週間の休薬期間を経たのち、最初に投与していないもう一方（薬剤もしくはプラセボ）を2週間投与した。その結果プラセボ群と比較して、PEG+E群で有意に完全排便自然回数を増加させた。
- 2) J Paediatr Child Health. 2007; 43(7-8): 527-31. 2歳から11歳までの78人の慢性便秘の小児についてオープン試験で検討を行った。全例ポリエチレングリコール（PEG3350）に電解質を加えた薬剤（PEG+E）を12週間服用させた。服用14日目で投与前に対して自然排便回数が有意に増加した。12週間服用後でも投与前に対して自然排便回数が有意に増加した。
- 3) J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006; 43(1): 65-70. 2歳から11歳までの宿便のある小児に対して試験を行った。最初にオープン試験で宿便に対する治療を行った（phase 1）。引き続き無作為二重盲検試験を行い、ポリエチレングリコール（PEG3350）に電解質を加えた薬剤（PEG+E）と lactulose の比較試験を行った（phase 2）。Phase 1では63人中58人が宿便の改善を認めた。宿便の平均治療期間は6日間であった。引き続きPEG+Eと lactulose との比較試験（phase 2）では、lactulose服用群で23%の患者で宿便の再発が再発したのに対し、PEG+E投与群では全例で再発しなかった。
- 4) An Pediatr (Barc). 2011; 75(2):89-95. 2歳から11歳までの慢性便秘の小児15人に対して4週間ポリエチレングリコール（PEG3350）に電解質を加えたもの（PEG+E）を服用させた。服用前と比較して有意に排便

回数が増加した。また、副作用は観察されなかった。

- 5) **Korean J Pediatr.** 2010; 53(7):741-4. 2歳から19歳までの慢性便秘と診断された小児 350名に対して試験をおこなった。ポリエチレングリコール (PEG4000) を6か月服用したが、副作用を訴えた患者はいなかった。

<日本における臨床試験等<sup>\*</sup>>

- 1) 該当なし

※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) **Paediatr Child Health.** 2011; 16(10):661-70. 小児の便秘について、薬物療法としてはポリエチレングリコール (PEG3350) が安全で、効果もあり、忍容性がよく長期処方に適していると記載されている。
- 2) **Arch Dis Child.** 2009; 94(2):156-60. ポリエチレングリコール (PEG3350 および PEG4000) を小児の慢性便秘や宿便で検討した 7 試験 594 名についての報告。プラセボに対して有意に改善し、競合薬と比較して効果が同等 (2 報) もしくは優れている (4 報) と報告されている。

(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 (The Functional Gastrointestinal Disorders)** の機能性便秘の項に記載されている。ポリエチレングリコールは便秘に有用であるという十分なエビデンスが得られていること、吸収されないために安全であり、ナトリウムの含有量が少ないため、正味のイオンの吸収や消失がないと述べられている。また、小児・青年期の機能性障害についても、ラクツロースと比較して PEG3350 は成功率が高く、副作用が少ないことが立証され、小児期の便秘緩下剤の第一選択肢として PEG3350 を推奨すると記載されている。

<日本における教科書等>

- 1) 便秘の薬物療法 日比 紀文・吉岡 政洋 2007年 協和企画  
小児の便秘の項ではないが、薬物療法の適応外使用の欄にポリエチレングリコールに関する記載がある。250-500 mL 程度の連日投与が慢性便秘の治療に有効であることが、海外及び我が国の研究で確認されていて、海外では臨床使用されています。わが国では使用が認められていないものの、非常に安全性が高く、習慣性や耐性も少ないと述べられている。

(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) NICE guideline 「Clinical management of idiopathic constipation in children and young people」では、ポリエチレングリコール (PEG3350) に電解質を加えたものを宿便および慢性便秘の治療法のファーストラインとして推奨している。宿便ではまずポリエチレングリコールに電解質を加えたものを徐々に用量を増加させて2週間服用し、治療ができない場合や継続して服用できない場合には刺激性下剤等他の下剤との併用や変更をすると記載されている。また、慢性便秘の維持療法でもポリエチレングリコールに電解質が加わったものをファーストラインとして症状に応じて用量を調節しながら使用するとされている。
- 2) The constipation guideline Committee of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGHAN)において、小児便秘の治療にポリエチレングリコールの使用が推奨されている。またポリエチレングリコールは服用しやすいなどの点で他の浸透圧性下剤よりも優れていると記載されている。

<日本におけるガイドライン等>

- 1) 小児慢性機能性便秘症診療ガイドライン (2013) において、ポリエチレングリコール (PEG3350) が、プラセボ、ラクツロース、水酸化マグネシウムより効果的であること、食物繊維の排便回数に与える影響はプラセボと同等であると記載されている。しかし、日本において大腸内視鏡検査前処置薬として用いられるポリエチレングリコール (PEG4000) は、便秘症に対する保険適応はなく、慢性便秘症の治療には用いられない。

(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) 該当なし

(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>

- 1) 世界各国で慢性便秘を適応症に使用され、小児でも認可されていることから、慢性便秘症が妥当と考える。

<要望用法・用量について>

- 1) ポリエチレングリコールについては世界各国で使用されており、その投与量についても大きな相違はない。また安全性は高く、症状に応じて適宜増減して使用されていることから、以下の用法用量が妥当と考える。

2歳～6歳 1日1パック (6.9 g)  
7歳～14歳 1日2パック (13.8 g)  
(症状に応じて適宜増減、1日最大4パック (27.6 g) まで)

<臨床的位置づけについて>

- 1) 慢性便秘と診断された患者に対して薬物療法を行う場合、第一選択薬として使用する。

#### 4. 実施すべき試験の種類とその方法案

- 1) 公知申請が妥当と考える

#### 5. 備考

<その他>

- 1) 開発依頼会社について  
ポリエチレングリコールを含み、「Movicol」の類似製品である腸管洗浄剤「ニフレック」および「モビプレップ」の製造販売をしていること、また Norgine 社との取引があり、「Movicol」に関する安全性及び有効性の情報を入手可能と想定されることから、味の素製薬株式会社に打診するのが妥当と考える。

#### 6. 参考文献一覧

- 1) Thomson MA, Jenkins HR, Bisset WM, Heuschkel R, Kalra DS, Green MR, Wilson DC, Geraint M. Polyethylene glycol 3350 plus electrolytes for chronic constipation in children: a double blind, placebo controlled, crossover study. Arch Dis Child. 2007; 92(11): 996-1000.
- 2) Hardikar W, Cranswick N, Heine RG. Macrogol 3350 plus electrolytes for chronic constipation in children: a single-centre, open-label study. J Paediatr Child Health. 2007; 43(7-8): 527-31.
- 3) Candy DC, Edwards D, Geraint M. Treatment of faecal impaction with polyethelene glycol plus electrolytes (PGE + E) followed by a double-blind comparison of PEG + E versus lactulose as maintenance therapy. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 2006; 43(1): 65-70.
- 4) Infante Pina D, Miserachs Barba M, Segarra Canton O, Alvarez Beltrán M, Redecillas Ferreiro S, Vilalta Casas R, Nieto Rey JL. Safety and efficacy of polyethylene glycol 3350 plus electrolytes for the treatment of functional constipation in children. An Pediatr (Barc). 2011; 75(2):89-95.
- 5) Bae SH. Long-term safety of PEG 4000 in children with chronic

- functional constipation: A biochemical perspective. Korean J Pediatr. 2010; 53(7):741-4
- 6) Rowan-Legg A; Canadian Paediatric Society, Community Paediatrics Committee. Managing functional constipation in children. Paediatr Child Health. 2011; 16(10):661-70.
  - 7) Candy D, Belsey J. Macrogol (polyethylene glycol) laxatives in children with functional constipation and faecal impaction: a systematic review. Arch Dis Child. 2009; 94(2):156-60.
  - 8) 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
  - 9) 便秘の薬物療法 日比 紀文、吉岡 政洋 編集 協和企画 2007年
  - 10) Constipation in children and young people: diagnosis and management of idiopathic childhood constipation in primary and secondary care. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010.
  - 11) Clinical Practice Guideline Evaluation and Treatment of Constipation in Infants and Children: Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition. Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition 43:e1-13; 2006.
  - 12) 小児慢性機能症 便秘症診療ガイドライン 日本小児栄養消化器肝臓学会、日本小児消化管機能研究会編集 診断と治療社 2013年