

審議結果報告書

平成 28 年 5 月 16 日
医薬・生活衛生局審査管理課

[販 売 名] ピコプレップ配合内用剤
[一 般 名] ピコスルファートナトリウム水和物、酸化マグネシウム、
無水クエン酸
[申 請 者 名] フェリング・ファーマ株式会社
[申 請 年 月 日] 平成 27 年 7 月 16 日

[審 議 結 果]

平成 28 年 4 月 20 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目の再審査期間は 6 年、製剤は劇薬又は毒薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断された。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

平成 28 年 4 月 1 日

独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

- [販 売 名] ピコプレップ配合内用剤
[一 般 名] ピコスルファートナトリウム水和物、酸化マグネシウム、無水クエン酸
[申 請 者] フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日] 平成 27 年 7 月 16 日
[剤形・含量] 1 包中にピコスルファートナトリウム水和物 10 mg、酸化マグネシウム 3.5 g 及び無水クエン酸 12 g を含有する散剤
[申 請 区 分] 医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
[特 記 事 項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部
[審 査 結 果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の「大腸内視鏡検査及び大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

大腸内視鏡検査及び大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除

[用法及び用量]

通常、成人には、1 回 1 包を約 150 mL の水に溶解し、検査又は手術前に 2 回経口投与する。1 回目の服用後は、1 回 250 mL の透明な飲料を数時間かけて最低 5 回、2 回目の服用後は 1 回 250 mL の透明な飲料を検査又は手術の 2 時間前までに最低 3 回飲用する。

検査又は手術の前日と当日に分けて 2 回投与する場合

検査又は手術の前日は低残渣食、当日は透明な飲料のみとし、検査又は手術前日の夜及び検査又は手術当日の朝（検査又は手術の 4～9 時間前）の 2 回経口投与する。

検査又は手術の前日に 2 回投与する場合

検査又は手術の前日は低残渣食、当日は透明な飲料のみとし、検査又は手術前日の夕及び 1 回目の服用から約 6 時間後の夜の 2 回経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告(1)

平成28年3月2日

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構における審査の概略等は、以下のとおりである。

申請品目

- [販売名] ピコプレップ配合内用剤
- [一般名] ピコスルファートナトリウム水和物、酸化マグネシウム、無水クエン酸
- [申請者] フェリング・ファーマ株式会社
- [申請年月日] 平成27年7月16日
- [剤形・含量] 1包中にピコスルファートナトリウム水和物10mg、酸化マグネシウム3.5g及び無水クエン酸12gを含有する散剤
- [申請時の効能又は効果] 大腸内視鏡検査及び大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除
- [申請時の用法及び用量] 通常、成人には、1回1包を約150mLの水に溶解し、検査又は手術前に2回経口投与する。1回目の服用後は、1回250mLの透明な飲料を数時間かけて最低5回、2回目の服用後は1回250mLの透明な飲料を検査又は手術の2時間前までに最低3回飲用する。
- 検査又は手術の前日と当日に分けて2回投与する場合
- 検査又は手術の前日は低残渣食、当日は透明な飲料のみとし、検査又は手術前日の夜(17時～21時)及び検査又は手術当日の朝(検査又は手術の4～9時間前)の2回経口投与する。
- 検査又は手術の前日に2回投与する場合
- 検査又は手術の前日は低残渣食、当日は透明な飲料のみとし、検査又は手術前日の夕(16時～18時)及び1回目の服用から約6時間後の夜(22時～24時)の2回経口投与する。

[目次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等 3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略 3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略 4
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略 4
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略 4
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略 6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略 7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断 17
9. 審査報告(1)作成時における総合評価 18

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
BID		1日2回
CTD	Common Technical Document	
CYP	Cytochrome P450	シトクローム P450
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GFR	Glomerular filtration rate	糸球体濾過量
HPLC	High performance liquid chromatography	高速液体クロマトグラフィー
ITT	Intention to Treat	
PEG	Polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PPS	Per Protocol Set	
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
RH	Relative humidity	相対湿度
機構		独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
第 III 相試験		国内第 III 相試験 (000176 試験)
日局		日本薬局方
副作用		治験薬との因果関係が否定できない有害事象
本剤		ピコプレップ配合内用剤

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

大腸内視鏡検査の実施時には、腸管内容物を除去するために腸管洗浄剤による前処置が行われる。本邦では、主に PEG 電解質溶液やピコスルファートナトリウム水和物等の刺激性下剤とクエン酸マグネシウム等の塩類下剤に、低残渣無脂肪食を組み合わせた「ブラウン変法」と呼ばれる腸管洗浄法も広く利用されている。

ピコプレップ配合内用剤（以下、「本剤」）は、ピコスルファートナトリウム水和物及びクエン酸マグネシウムを含有する腸管洗浄剤である。PEG 電解質溶液は製剤特有の味により患者の受容性が低いとされているが（消化器内視鏡ガイドライン 第 2 版〈日本消化器内視鏡学会監修〉等）、申請者は大腸内視鏡検査の前処置を行う患者のコンプライアンス改善に寄与することを目的として、風味等の点でより服用しやすい製剤として本剤の開発を行い、今般の申請に至った。

なお、本剤は、2016 年 2 月現在、大腸内視鏡検査前の前処置を適応として欧米をはじめ海外 69 カ国で承認されており、欧州等では大腸手術時の前処置の適応についても承認されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬

原薬であるピコスルファートナトリウム水和物は、日局収載品であり [REDACTED] により MF 登録番号 [REDACTED] として原薬等登録原簿に登録されている。

原薬である酸化マグネシウムは、日局収載品であり、[REDACTED] により MF 登録番号 [REDACTED] として原薬等登録原簿に登録されている。

原薬である無水クエン酸¹⁾ は、日局収載品である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は 1 包（16.1 g）中にピコスルファートナトリウム水和物 10 mg、酸化マグネシウム 3.5 g 及び無水クエン酸 12 g を含有する散剤であり、水に用時溶解して投与する。なお、本剤を水に溶解した際に、酸化マグネシウム及び無水クエン酸が反応してクエン酸マグネシウムが生成する。

製剤には、添加剤として、炭酸水素カリウム、サッカリンナトリウム水和物及びオレンジフレーバー（香料、[REDACTED]、[REDACTED]、[REDACTED] 及び [REDACTED]）が含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は、[REDACTED]、[REDACTED]（[REDACTED]、[REDACTED]）、[REDACTED]（[REDACTED]）の製造、[REDACTED]の[REDACTED]、[REDACTED]、最終混合、充てん・二次包装、保管・試験からなる工程により製造される。[REDACTED]（[REDACTED]）及び [REDACTED] 工程が重要工程とされ、[REDACTED]、[REDACTED]（[REDACTED]）、[REDACTED]（[REDACTED]）、[REDACTED] 及び [REDACTED] 工程に、工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

2.2.3 製剤の管理

¹⁾ 「改正薬事法に基づく医薬品等の製造販売承認申請書記載事項に関する指針についての一部改正について」（平成 18 年 4 月 27 日付け、薬食審査発第 0427002 号）に基づき、製造業許可を有しない製造所で製造された食品・工業用製品等を転用。

製剤の規格及び試験方法として、含量（ピコスルファートナトリウム水和物、酸化マグネシウム及び無水クエン酸）、性状、確認試験（ピコスルファートナトリウム水和物〈紫外可視吸収スペクトル〉、酸化マグネシウム〈定性反応〉、無水クエン酸〈定性反応〉）、製剤均一性（ピコスルファートナトリウム水和物〈含量均一性 [HPLC]〉、酸化マグネシウム〈含量均一性 [キレート滴定]〉、無水クエン酸〈質量偏差〉）、定量法（ピコスルファートナトリウム水和物〈HPLC〉、酸化マグネシウム〈キレート滴定〉、無水クエン酸〈電位差滴定〉）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。

表 1 製剤の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60 %RH	アルミラミネートフィルム ^{a)} 製のサッシェ	24 カ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75 %RH		6 カ月

a) [] の層からなる

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日付け 医薬審発第 0603004 号）に基づき、アルミラミネートフィルム製のサッシェで室温保存するとき、36 カ月と設定された。なお、長期保存試験は [] カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

機構は、提出された資料より、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の有効成分であるピコスルファートナトリウム水和物及びクエン酸マグネシウムは、いずれも本邦において既承認の腸管洗浄剤であり、その作用機序は公表論文等で明らかになっていること等から、非臨床薬理試験に関して新たな資料は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の有効成分であるピコスルファートナトリウム水和物及びクエン酸マグネシウムは腸管洗浄剤として既承認の成分であり、非臨床薬物動態については評価済みであること等から、非臨床薬物動態試験に関して新たな資料は提出されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の有効成分であるピコスルファートナトリウム水和物及びクエン酸マグネシウムは腸管洗浄剤として既承認の成分であり、単剤の毒性については評価済みである。本申請において、本剤の毒性試験として、反復投与毒性試験及び生殖発生毒性試験の成績が提出された。なお、特に言及しない限り、溶媒として逆浸透脱イオン水が用いられ、**BID** で投与する場合の投与間隔は約 8 時間とされた。

5.1 反復投与毒性試験

本剤のラット及びイヌにおける経口投与毒性試験が実施された。主な所見として、軟便、下痢、体重増加抑制、摂餌量の低値、消化管の肥厚及び粘膜過形成等が認められたが、これらは本剤の薬理作用に起因したもの又はその二次的変化と説明されている。

5.1.1 ラット 28 日間経口投与試験及び 14 日間回復性試験 (CTD 4.2.3.2-2 : 試験番号 ■■■■00052)

雌雄ラットに本剤 230、750 及び 2000 mg/kg/日又は溶媒 (BID) を 28 日間経口投与した。750 mg/kg/日以上以上の群で軟便、下痢、体重増加抑制及び摂餌量の低値、2000 mg/kg/日群で血中ナトリウム、カリウム及びクロールの低値等が認められたが、いずれの変化も休薬によって回復性を示した。無毒性量は 2000 mg/kg/日 (BID) と判断された。

5.1.2 イヌ 28 日間経口投与試験及び 14 日間回復性試験 (CTD 4.2.3.2-4 : 試験番号 ■■■■00053)

雌雄ビーグル犬に本剤 230、500 及び 1000 mg/kg/日又は溶媒 (BID) を 28 日間経口投与した。各投与群で軟便及び下痢が認められたが、いずれの変化も休薬によって回復性を示した。無毒性量は 1000 mg/kg/日 (BID) と判断された。

5.2 生殖発生毒性試験

本剤のラットにおける受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラット及びウサギにおける胚・胎児発生に関する試験、ラットにおける出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験が実施された。受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験、ラットにおける胚・胎児発生に関する試験、出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では本剤の薬理作用に起因する変化が認められ、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験では胎児に骨化の遅れに関連する骨格系の変化が認められた。

5.2.1 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5-1 : 試験番号 ■■■■00048)

雌雄ラットに本剤 230、750 及び 2000 mg/kg/日又は溶媒 (BID) を、雄には交配 28 日前から交配期間中まで、雌には交配 15 日前から妊娠 7 日まで経口投与した。750 mg/kg/日以上の群で軟便又は液状便、粘液便、体重増加抑制及び摂餌量の低値等が認められたが、いずれの群でも生殖機能及び初期胚発生への影響は認められなかった。以上より、無毒性量は親動物の一般毒性、生殖機能及び初期胚発生に対して 2000 mg/kg/日 (BID) と判断された。

5.2.2 ラットにおける胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5-3 : 試験番号 ■■■■00045)

妊娠ラットに本剤 230、750 及び 2000 mg/kg/日又は溶媒 (BID) を妊娠 7 日から 17 日まで経口投与した。750 mg/kg/日 (BID) 以上の群で母動物に、軽度の軟便又は液状便、粘液便、体重増加抑制及び摂餌量の低値等が認められたが、母動物の生殖機能及び胚・胎児への影響は認められなかった。以上より、無毒性量は親動物の一般毒性、母動物の生殖機能及び胚・胎児発生に対して 2000 mg/kg/日 (BID) と判断された。

5.2.3 ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (CTD 4.2.3.5-5 : 試験番号 ■■■■00047)

妊娠ウサギに本剤 230、460 及び 900 mg/kg/日又は溶媒 (BID) を妊娠 7 日から 19 日まで経口投与した。母動物の死亡又は切迫屠殺が 230 mg/kg/日群で 2/17 例、460 mg/kg/日群で 3/20 例、900 mg/kg/日群で 11/18 例、流産が 230 mg/kg/日群で 1/17 例、460 mg/kg/日群で 2/20 例、900 mg/kg/日群で 8/18 例認められ

た。各投与群の母動物に軟便又は液状便、粘液便、体重減少、摂餌量減少等が認められ、900 mg/kg/日群の母動物に平均同腹児数、生存胎児数及び胎児重量の減少並びに胚吸収の平均値、着床後胚死亡の平均割合及び一腹当たりの胎児吸収の増加が認められた。さらに、胎児に、前頭骨、上顎骨、及び頭頂骨の骨化不全等が認められた。以上より、無毒性量は母動物の一般毒性及び胚・胎児発生に対して 460 mg/kg/日 (BID)、母動物の生殖機能に対しては 230 mg/kg/日 (BID) 未満と判断された。なお、胎児の骨化不全は母動物における体重増加抑制及び摂餌量減少に起因する (Birth Defects Res (part B) 74: 424-430, 2005) と考察されている。

5.2.4 出生前及び出生後の発生並びに母体機能に関する試験 (CTD 4.2.3.5-6 : 試験番号 ■■■00049)

妊娠ラットに本剤 230、750 及び 2000 mg/kg/日又は溶媒 (BID) を妊娠 6 日から授乳 20 日まで経口投与した。750 mg/kg/日以上群の母動物で軟便又は液状便、粘液便、体重増加抑制及び摂餌量の低値等、2000 mg/kg/日群で出生児死亡の増加及び平均出生児体重の低値が認められたが、出生児 (F₁) 及び次世代の発生に対して影響は認められなかった。以上より、無毒性量は母動物の一般毒性及び生殖機能に対して 750 mg/kg/日 (BID)、出生児 (F₁) の発生及び生殖能に対しては 2000 mg/kg/日 (BID) と判断された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験 (5.2.3 参照) では、本剤投与群で母動物の死亡及び流産が認められていることから、その理由を考察するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

本剤が腸管洗浄作用による下痢とそれに伴う脱水、食欲不振、体重減少を引き起こし、本剤の投与を継続したことにより全身状態が悪化し、母動物の死亡、流産に至ったと考えられる。ラットにおける胚・胎児発生に関する試験並びにラット及びイヌの反復投与毒性試験では、ウサギで認められたような重篤な所見は認められなかったが、これは、腸内環境の変化に対して感受性が高いためと考えられる (Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine 10: 45-47, 2001)。なお、類薬の腸管洗浄剤のモビプレップでもウサギにおける胚・胎児発生に関する試験において、母動物の食欲不振や体重減少等が認められている (FDA 審査報告書²⁾)。本剤は大腸内視鏡検査又は手術時の前処置を目的として長期服用されるものではないことから、ウサギにおける胚・胎児発生に関する試験で認められた母動物の死亡及び流産の所見がヒトに外挿される可能性は低いと考える。

機構は、以上の回答を了承し、本剤について毒性学的に特段の問題はないと考える。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

ヒト試料を用いた *in vitro* 試験成績が評価資料として提出された。

6.1.1 *in vitro* 薬物相互作用試験 (CTD 4.2.2.6-1 及び 4.2.2.6-2 : 試験番号 ■■■115030 及び ■■■113031)

²⁾ http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/nda/2006/021881s000_PharmR.pdf

ヒト肝ミクロソームを用い、ピコスルファート(0.018~18 µmol/L)が各 CYP 分子種(CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5) の代謝活性に及ぼす影響が検討された結果、いずれの CYP 分子種においても阻害作用は認められなかった。

また、ヒト初代肝細胞を用い、ピコスルファート (0.018~18 µmol/L) の各 CYP 分子種 (CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5) 誘導作用が検討された結果、いずれの分子種においても誘導作用は認められなかった。

6.R 機構における審査の概略

機構は、以下のように考える。

ピコスルファートの腸管での吸収はわずかであり、一部吸収されたピコスルファートは代謝され、グルクロン酸抱合体として尿中に排泄されることが知られている(ラキソベロン内用液添付文書、Arzneimittelforschung 25: 1796-1800, 1975 等)。マグネシウムは、一部は吸収され尿中に、残りは糞中に排泄される(Metabolism 9: 646-659, 1960 等)。また、医療現場においてピコスルファートナトリウム水和物等の刺激性下剤とクエン酸マグネシウム等の塩類下剤を組み合わせた方法は、大腸内視鏡検査における前処置として広く使用されていること等を踏まえ、現時点では、本剤のヒトにおける薬物動態について、特段問題はないと考える。なお、国内第 III 相試験において、副作用として「血中マグネシウム増加」が認められていることから、本剤投与後の血中マグネシウム濃度の推移に注意する必要があると考える。本剤投与後の血中マグネシウム濃度については、7.R.2 の項で議論する。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

国内第 III 相試験成績が評価資料として提出された。

7.1 国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-1 : 試験番号 000176 <2014 年 9 月~2014 年 12 月>、以下、「第 III 相試験」)

20 歳以上 80 歳以下の大腸内視鏡検査被験者(目標症例数 600 例)を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化評価者盲検並行群間比較試験が国内 8 施設で実施された。

用法・用量は、表 2 のとおりとされた。

表 2 第 III 相試験の用法・用量

本剤群	分割投与群	検査前日の 17~21 時に本剤 1 包を冷水約 150 mL に溶解して投与。 その後、数時間の間に水等の透明な飲料を、1 回約 250 mL とし、最低 5 回飲用。 翌日、検査の 4~9 時間前に本剤 1 包を冷水約 150 mL に溶解して投与。 その後、検査の 2 時間前までに水等の透明な飲料を、1 回約 250 mL とし、最低 3 回飲用 ^{a)} 。
	前日投与群	検査前日の 16~18 時に本剤 1 包を冷水約 150 mL に溶解して投与。 その後、水等の透明な飲料を、1 回約 250 mL とし、最低 5 回飲用。 1 回目の投与から 6 時間後(22~24 時)に本剤 1 包を冷水約 150 mL に溶解して投与。 その後、検査の 2 時間前までに水等の透明な飲料を、1 回約 250 mL とし、最低 3 回飲用 ^{a)} 。
ニフレック群		検査当日にニフレック 1~2 包を 1 包あたり水約 2 L に溶解。 検査約 4 時間前から投与を開始し、溶解液を 1 時間あたり約 1 L 投与。ただし、排泄液が透明になった時点で投与を終了し、4 L を超えての投与は行わないこととした。

a) 摂取する水分量の半量以上を水以外の透明な飲料とすることとされた

登録症例 682 例のうち、無作為割付けされた 637 例(本剤分割投与群 214 例、本剤前日投与群 212 例、ニフレック群 211 例)が ITT 集団とされ、ITT 集団が主たる有効性解析対象集団とされた。このうち治験薬が投与された 632 例(本剤分割投与群 213 例、本剤前日投与群 211 例、ニフレック群 208 例)が安全性解析対象集団とされ、「治験実施計画書からの重大な逸脱」4 例(本剤分割投与群 1 例及び本剤前

日投与群 3 例)、「同意撤回」2 例(ニフレック群 2 例)、「有害事象」1 例(ニフレック群 1 例)を除く 625 例(本剤分割投与群 212 例、本剤前日投与群 208 例、ニフレック群 205 例)が PPS とされた。

有効性について、主要評価項目の評価には「腸管洗浄度評価スケール」(表 3)が用いられた。

表 3 腸管洗浄度評価スケール

スケール	定義
1	腸管内に残便がほとんど見られず、良好な観察が可能
2	残便が存在するが、観察に支障をきたさない
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

全ての大腸部位(直腸、S 状結腸、下行結腸、横行結腸、上行結腸・盲腸)の評価が 1 又は 2 の被験者の割合を「有効」と定義

主要評価項目である「独立中央判定委員会評価による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率」(ITT 集団)の結果は表 4 のとおりであった。本剤分割投与群及び本剤前日投与群とニフレック群との群間差の 95%信頼区間の下限值が、それぞれ事前に設定された非劣性限界値である 10%を上回ったことから、本剤の各投与群のニフレック群に対する非劣性が検証された。

表 4 独立中央判定委員会評価による全般的腸管洗浄度の有効率 (ITT 集団)

	本剤分割投与群 (214 例)	本剤前日投与群 (212 例)	ニフレック群 (211 例)
有効率 (例数)	97.7% (209 例)	92.0% (195 例)	95.3% (201 例)
群間差 [95%信頼区間]	2.4% [-1.53, 5.42]	-3.28% [-7.69, 1.82]	—

本剤分割投与群とニフレック群の比較において非劣性が検証された場合のみ、本剤前日投与群とニフレック群の比較を行うこととされた。

安全性について、有害事象は、本剤分割投与群 12.7% (27/213 例)、本剤前日投与群 15.2% (32/211 例)、ニフレック群 15.4% (32/208 例)に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた有害事象は、「悪心」(本剤分割投与群 1.9% (4/213 例)、本剤前日投与群 1.4% (3/211 例)、ニフレック群 2.4% (5/208 例))と、「血中マグネシウム増加」(本剤分割投与群 0.9% (2/213 例)、本剤前日投与群 2.8% (6/211 例)、ニフレック群 0% (0/208 例))であった。副作用は、本剤分割投与群 8.9% (19/213 例)、本剤前日投与群 9.5% (20/211 例)、ニフレック群 11.1% (23/208 例)に認められた。いずれかの群で 2%以上に認められた副作用は「血中マグネシウム増加」(本剤分割投与群 0.9% (2/213 例)、本剤前日投与群 2.8% (6/211 例)、ニフレック群 0% (0/208 例))であった。

死亡例は認められず、重篤な有害事象はニフレック群で「処置後出血」が 1 例で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。治験薬の投与中止に至った有害事象はニフレック群で「嘔吐」が 1 例で認められた。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、以下の検討の結果、第 III 相試験の主要評価項目である「独立中央判定委員会評価による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率」について、本剤分割投与群及び本剤前日投与群のニフレック群に対する非劣性が検証されたことから、大腸内視鏡検査の前処置としての本剤の有効性は示されたと考える。

本剤の有効性については専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.1.1 主要評価項目について

申請者は第 III 相試験の主要評価項目の設定理由及び本剤の有効性について、以下のように説明した。

第 III 相試験の主要評価項目は、評価の客観性を保つために独立中央判定委員会を設置し、国内の既承認の腸管洗浄剤の開発でも使用経験のある腸管洗浄度評価スケールを用いることとした。

その結果、主要評価項目である「独立中央判定委員会による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率」(ITT 集団)において、本剤分割投与群及び本剤前日投与群とニフレック群との群間差の 95%信頼区間の下限値が非劣性限界値である -10%を上回ったことから(表 4)、本剤分割投与群と本剤前日投与群のニフレック群に対する非劣性が検証された。また、PPS を対象とした解析は表 5 のとおりであり、ITT 集団を対象とした主解析と同様の結果であることを確認した。

表 5 独立中央判定委員会評価による全般的腸管洗浄度の有効率 (PPS)

	本剤分割投与群 (212 例)	本剤前日投与群 (208 例)	ニフレック群 (205 例)
有効率 (例数)	98.1% (208 例)	92.8% (193 例)	98.0% (201 例)
群間差 [95%信頼区間]	0.06% [-2.56, 2.68]	-5.26% [-8.01, -0.84]	—

本剤分割投与群とニフレック群の比較において非劣性が検証された場合のみ、本剤前日投与群とニフレック群の比較を行うこととされた。

機構は、以下のように考える。

第 III 相試験の主要評価項目である「独立中央判定委員会評価による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率」は、その判定基準として全ての大腸部位の評価が「1: 腸管内に残便がほとんど見られず、良好な観察が可能」又は「2: 残便が存在するが、観察に支障をきたさない」であった場合に「有効」と定義されていた。これは、検査において临床上必要とされる腸管洗浄の程度を満たしていると考えられ、臨床的意義の観点からも評価指標として特に問題はない。対照薬は、本邦において大腸内視鏡検査の前処置として使用実績がある腸管洗浄剤であるニフレックが選択されており妥当である。

第 III 相試験において、主要評価項目である「独立中央判定委員会による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率」(ITT 集団)について、本剤分割投与群と本剤前日投与群のニフレック群に対する非劣性が検証されたことから、本剤の有効性は示されている。

7.R.1.2 治験担当医師による評価について

機構は、実際に大腸内視鏡検査を実施した治験担当医師による評価である「治験担当医師評価による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率」(ITT 集団)(表 6)では、ニフレック群に比べて本剤群で有効率が低い傾向が認められたことから、その理由を説明するよう申請者に求めた。

表 6 治験担当医師評価による全般的腸管洗浄度の有効率 (ITT 集団)

	本剤分割投与群 (214 例)	本剤前日投与群 (212 例)	ニフレック群 (211 例)
有効率 (例数)	88.8% (190 例)	79.7% (169 例)	93.4% (197 例)
群間差 [95%信頼区間]	-4.58% [-9.79, 1.30]	-13.6% [-19.1, -6.96]	—

申請者は以下のように説明した。

表 7 に示した「部位別腸管洗浄度の有効率 (ITT 集団)」は、独立中央判定委員会評価では部位による有効率に大きな差は認められなかった。一方で、治験担当医師評価では、上行結腸・盲腸における有効率は、本剤分割投与群 90.7% (194/214 例)、本剤前日投与群 79.7% (169/212 例) 及びニフレック群 94.8%

(200/211 例) であり、本剤前日投与群で有効率が低い傾向が認められ、このことが全般的腸管洗浄度の有効率に差が生じた理由の一つと考えられた。

表 7 独立中央判定委員会評価及び治験担当医師評価による部位別腸管洗浄度の有効率 (ITT 集団)

		本剤分割投与群 (214 例)	本剤前日投与群 (212 例)	ニフレック群 (211 例)
独立中央判定 委員会評価	直腸	99.1 % (212 例)	98.6 % (209 例)	96.7 % (204 例)
	S 状結腸	98.6 % (211 例)	98.6 % (209 例)	95.7 % (202 例)
	下行結腸	98.6 % (211 例)	98.6 % (209 例)	96.7 % (204 例)
	横行結腸	99.1 % (212 例)	98.6 % (209 例)	96.7 % (204 例)
	上行結腸・盲腸	98.1 % (210 例)	94.3 % (200 例)	96.2 % (203 例)
治験担当医師 評価	直腸	95.3 % (204 例)	97.2 % (206 例)	96.2 % (203 例)
	S 状結腸	95.3 % (204 例)	95.3 % (202 例)	95.7 % (202 例)
	下行結腸	94.9 % (203 例)	94.3 % (200 例)	96.7 % (204 例)
	横行結腸	94.9 % (203 例)	93.4 % (198 例)	96.7 % (204 例)
	上行結腸・盲腸	90.7 % (194 例)	79.7 % (169 例)	94.8 % (200 例)

「上行結腸・盲腸」において腸管洗浄度が低かった理由を以下に考察した。一般的に、腸管洗浄剤による前処置から大腸内視鏡検査開始までの時間が長いほど、結腸内に胆汁や残渣等が認められやすくなり、特に「上行結腸・盲腸」においてこの傾向があるとされている (World J Gastroenterol12: 6161-6166, 2006 等)。第 III 相試験における最終服薬時刻から大腸内視鏡検査実施までの時間は、ニフレック群の 1.82 時間 (中央値) に対し、本剤分割投与群は 5.64 時間 (中央値) 及び本剤前日投与群は 11.60 時間 (中央値) であった。腸管洗浄剤による前処置から大腸内視鏡検査開始までの時間が長くなったことにより、本剤前日投与群ではニフレック群に比べ、「上行結腸・盲腸」の腸管洗浄度が低くなった可能性が考えられる。

さらに、独立中央判定委員会と治験担当医師で評価の環境が違っていても理由として考えられる。第 III 相試験の治験実施計画書では、腸管洗浄度の評価について「通常の観察にて行われる洗浄・吸引処置後に評価する」旨を規定していた。治験担当医師は、大腸内視鏡検査時に実施した洗浄・吸引の状況も加味して腸管洗浄度を評価した可能性があるのに対し、独立中央判定委員会は、各施設から代表的な画像として提供された写真のみに基づき評価したため、両者の評価結果に差異が生じた可能性がある。残渣・残便の状況とともに洗浄・吸引の必要性が加味された Ottawa スケール (表 8) による治験担当医師評価の結果を表 9 に示した。本剤群はニフレック群に比べて全体的にスコアが高い傾向が認められ、ニフレック群より残渣が残りやすい又は残渣が混濁しやすい傾向がある。しかし、本剤群における部位別の Ottawa スケールのスコアは 1.1~1.9 の範囲にあり、表 8 の Ottawa スケールの定義から、吸引を行うことにより粘膜細部の観察が可能なレベルであると考えられる。

表 8 Ottawa スケール

スケール	定義	
0	Excellent	粘膜細部を鮮明に観察可能である。残渣があったとしても透明である。残便はほとんどない。
1	Good	濁った残渣又は残便があるが、粘膜細部は観察可能である。洗浄及び吸引の必要はない。
2	Fair	粘膜細部の観察に支障をきたす混濁した残渣又は残便があるが、吸引により粘膜細部は観察可能である。洗浄の必要はない。
3	Poor	粘膜細部及び輪郭の観察に支障をきたす残便があるが、吸引と洗浄を行えば、ある程度の観察は可能である。
4	Inadequate	十分な洗浄や吸引を行っても、粘膜細部及び輪郭の観察に支障をきたすほどの固形便が残る。

- ・全般的残渣量のスコアは 0 (少量)、1 (中等量)、2 (多量) とする。
- ・Ottawa スケールの合計スコアは、3 カ所の大腸部位別 [上行結腸 (盲腸・上行結腸)、中位結腸 (横行結腸・下行結腸) 及び直腸-S 状結腸] のスコア (0~4) を合計した全般的腸管洗浄度のスコア [0 (最高) ~12 (最低)] に全般的残渣量のスコア (0~2) を加算して算出 [0 (最も優れている) ~14 (各腸管部位に残便が見られ、残渣が多量)]

表9 治験担当医師評価による Ottawa スケールの部位別スコア (ITT 集団)

	本剤分割投与群 (214 例)	本剤前日投与群 (212 例)	ニフレック群 (211 例)
直腸-S 状結腸	1.1±0.99	1.1±0.96	0.6±0.89
中位結腸 (横行結腸・下行結腸)	1.2±1.02	1.4±1.01	0.6±0.80
上行結腸 (上行結腸・盲腸)	1.4±1.06	1.9±1.09	0.8±0.94
全般的残渣量	0.5±0.64	0.7±0.66	0.2±0.44

スコア平均±標準偏差

機構は、以下のように考える。

本剤群はニフレック群に比べて洗浄・吸引処置を行うような残渣が「上行結腸・盲腸」で生じやすいと考えられる。しかし、治験担当医師による Ottawa スケールに基づく大腸部位別洗浄効果のスコア平均値は「上行結腸 (上行結腸・盲腸)」で本剤分割投与群 1.4 及び本剤前日投与群 1.9 であることから、残渣はあるものの吸引を行うことにより粘膜細部が観察可能となる程度と考えられ、検査に際して大きな支障はないもの考える。

7.R.2 安全性について

機構は以下の検討の結果、既存の腸管洗浄剤に準じた注意をすることで、本剤の安全性は許容可能と考えるが、本剤の安全性については専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.2.1 腸管洗浄剤で注意すべき有害事象の第 III 試験での発現状況について

申請者は、既存の腸管洗浄剤において特に注意が必要とされている電解質の変動、電解質異常による心機能への影響、腸管内圧上昇による腸管穿孔等の有害事象の第 III 相試験での発現状況について、以下のように説明した。

電解質について、第 III 相試験におけるベースライン (スクリーニング時)、大腸内視鏡検査当日 (Visit 3) 及び試験終了時 (Visit 4 : Visit 3 の 24~48 時間後 (+3 日まで許容)) の血中カルシウム、カリウム、ナトリウム及びマグネシウム濃度は表 10 のとおりであった。カルシウム、カリウム及びナトリウムについては、本剤分割投与群、本剤前日投与群及びニフレック群ともに投与前後で明らかな差は認められなかった。なお、有害事象として「血中カリウム増加」が本剤分割投与群 0.5 % (1/213 例)、本剤前日投与群 0.9 % (2/211 例) 及びニフレック群 0 % (0/208 例) であった。これらの症例の血中カリウム濃度は、本剤分割投与群の 1 例では 5.1 mmol/L (Visit 3)、本日前日投与群の 2 例では 6.4 mmol/L (Visit 3) 及び 5.2 mmol/L (Visit 3) であった。いずれの症例も電解質異常による臨床症状は認められなかった。

表 10 第 III 相試験における血中カルシウム、カリウム、ナトリウム及びマグネシウム濃度

		本剤分割投与群 (213 例)	本剤前日投与群 (211 例)	ニフレック群 (208 例)
カルシウム (mmol/L)	ベースライン	2.33±0.08 (213 例)	2.34±0.09 (211 例)	2.34±0.08 (208 例)
	Visit 3	2.35±0.08 (213 例)	2.36±0.09 (211 例)	2.37±0.09 (205 例)
	Visit 4	2.32±0.08 (213 例)	2.34±0.09 (211 例)	2.33±0.08 (208 例)
カリウム (mmol/L)	ベースライン	4.21±0.30 (213 例)	4.24±0.28 (211 例)	4.23±0.31 (208 例)
	Visit 3	4.15±0.33 (213 例)	4.25±0.36 (211 例)	4.22±0.34 (205 例)
	Visit 4	4.25±0.34 (213 例)	4.27±0.33 (211 例)	4.21±0.34 (208 例)
ナトリウム (mmol/L)	ベースライン	140.3±1.6 (213 例)	140.4±1.6 (211 例)	140.6±1.8 (208 例)
	Visit 3	138.9±2.3 (213 例)	139.5±1.7 (211 例)	141.1±1.9 (205 例)
	Visit 4	140.7±1.9 (213 例)	140.7±1.7 (211 例)	140.9±1.9 (208 例)
マグネシウム (mmol/L)	ベースライン	0.88±0.06 (213 例)	0.89±0.07 (211 例)	0.89±0.06 (208 例)
	Visit 3	1.03±0.07 (213 例)	1.03±0.08 (211 例)	0.89±0.06 (205 例)
	Visit 4	0.87±0.07 (213 例)	0.86±0.07 (211 例)	0.86±0.07 (208 例)

平均値±標準偏差

ベースライン：スクリーニング時、Visit 3：大腸内視鏡検査当日、Visit 4：試験終了時

一方、血中マグネシウム濃度は、本剤分割投与群及び本剤前日投与群において、大腸内視鏡検査当日 (Visit 3) で増加が認められた。また、ベースラインでは血中マグネシウム濃度が基準値範囲内であったが、大腸内視鏡検査当日 (Visit 3) または試験終了時 (Visit 4) に血中マグネシウム濃度の増加がみられた患者の割合は表 11 のとおりであった。本剤群の 18.7% (79/422 例) で血中マグネシウム濃度の増加を認めたが、一過性で臨床的に問題となる変化は認めなかった。

表 11 血中マグネシウム濃度増加がみられた患者の割合とその血中マグネシウム濃度

	本剤分割投与群	本剤前日投与群	ニフレック群
Visit 3 (大腸内視鏡検査当日)	17.0% (36/212 例)	20.5% (43/210 例)	0% (0/205 例)
血中マグネシウム濃度 (mmol/L) [最小値, 最大値]	1.15±0.039 [1.11, 1.23]	1.14±0.037 [1.11, 1.23]	—
Visit 4 (試験終了時)	0.5% (1/212 例)	0% (0/210 例)	0% (0/208 例)
血中マグネシウム濃度 (mmol/L) [最小値, 最大値]	1.15	—	—

なお、治験担当医師により有害事象として報告された「血中マグネシウム増加」は、本剤分割投与群 0.9% (2/213 例)、本剤前日投与群 2.8% (6/211 例) であった (7.1 参照)。これらの症例の血中マグネシウム濃度は、本剤分割投与群の 2 例では 1.23 mmol/L (Visit 3) 及び 1.19 mmol/L (Visit 3)、本日前日投与群の 6 例では 1.11 mmol/L～1.23 mmol/L (いずれも Visit 3) であった。いずれの症例も電解質異常による臨床症状は認められなかった。また、第 III 相試験では腸管穿孔、腸閉塞及び虚血性大腸炎等の発現は認められなかった。

7.R.2.2 海外における市販後安全性情報について

申請者は海外における本剤の市販後安全性情報について以下のように説明した。

本剤の最新の PSUR (調査単位期間：20 年 月 日～2014 年 12 月 日) によると、1980 年 12 月の英国発売開始以降 2014 年 12 月 日までに延べ約 3,446 万人に投与されたと推定される。英国発売開始以降 2014 年 12 月 日までに 1,760 例の副作用が報告された (1 例で 2 事象の副作用が認められた場合は 2 例としてカウントしている)。比較的報告の多かった事象は、嘔吐、悪心、低ナトリウム血症、下痢、頭痛等で、既存の腸管洗浄剤による副作用として知られている事象であった。

現在までに低ナトリウム血症は 89 例報告され、そのうち重篤症例は 76 例であった (2015 年 9 月 24 日データロック)。89 例のうち、痙攣や意識障害が生じた例は 57 例であり、37 例は処置により回復して

いるものの、低ナトリウム血症のリスクのある患者（ラクトース不耐症による慢性下痢）に本剤を投与し、低ナトリウム血症を発現し脳浮腫及び脳死に至り死亡した例が報告されている。本症例は、慢性的な下痢を起こしていた患者であり、電解質異常を起こしやすい状態にあったことに加え、本剤投与後の電解質の補充が不十分であったことが死亡に至った背景としてあると考えられた。また、不整脈に関連する副作用も 12 例（うち 11 例が重篤）報告されている。以上の状況を踏まえ、電解質関連の臨床検査値の変動には十分な注意が必要であり、電解質異常のリスクがある患者では特に注意する必要があると考える。

また、本剤は腸管内の浸透圧を上昇させること及び大腸での水分吸収を阻害することにより腸管内に水分を貯留させることから、既承認の腸管洗浄剤と同様に腸管内圧を亢進させ、腸管穿孔を起こす可能性がある。最新の PSUR によると、腸管穿孔 6 例、腸閉塞 1 例及び虚血性大腸炎 2 例が報告され、腸管穿孔の 6 例については死亡している。なお、消化管の閉塞や穿孔がある患者またはその疑いがある患者は禁忌にする予定である。

その他、最新の PSUR では、アナフィラキシー反応 2 例、アナフィラキシーショック 1 例、アナフィラキシー様反応 2 例（うち 4 例が重篤）が報告されている。

以上のように、海外の市販後安全性情報では、意識障害等を伴う電解質異常、腸管穿孔及び腸閉塞、アナフィラキシー反応等の重篤な副作用が報告されている。したがって、本剤の作用機序等も鑑み、既承認の腸管洗浄剤（ニフレック配合内用剤、マグコロール等）でも知られている電解質の変動、心機能への影響、また、腸管内圧上昇による腸閉塞や腸管穿孔等について、本剤の添付文書でも注意喚起する予定である。

また、本剤は被検者が自宅で服用する場合があることから、患者向け資材を作成し、水のみでなく電解質も摂取する水分補給の方法や副作用の初期症状等について周知し、注意喚起する予定である。

7.R.2.3 腎機能に及ぼす影響について

申請者は、本剤が腎機能に及ぼす影響について、以下のように説明した。

臨床試験における腎機能に関連する有害事象の発現状況について、第 III 相試験では、尿中血陽性（本剤分割投与群 1 例、本剤前日投与群 3 例及びニフレック群 4 例、以下同順）、血中クレアチニン増加（0 例、0 例及び 1 例）、尿中タンパク陽性（0 例、1 例及び 0 例）に認められ、副作用と判断されたのは尿中血陽性（本剤分割投与群 1 例、本剤前日投与群 2 例及びニフレック群 3 例）、血中クレアチニン増加（ニフレック群 1 例）及び尿中タンパク陽性（本剤前日投与群 1 例）で、いずれも軽度であった。最新の PSUR においては、海外市販後において腎不全・急性腎不全を含む腎障害は 8 例（うち 7 例が重篤）、GFR 低下 1 例、血尿 1 例及び尿潜血 1 例が報告されている。

また、腎機能が著しく低下している患者に本剤を投与した場合には、本剤に含まれるマグネシウムの排泄が遅延し高マグネシウム血症が発現するおそれがある。さらに、前処置として本剤投与後に多量に水分摂取することで、腎臓に負荷がかかり腎機能障害を悪化させるおそれもある。海外においては、重度腎機能障害患者に対する投与は禁忌とされていることも踏まえ、本剤の添付文書では、重度腎機能障害患者に対する投与は禁忌とし、中等度以下の腎機能障害患者に対する投与は慎重投与として注意喚起する予定である。

機構は 7.R.2.1～7.R.2.3 の申請者の説明を踏まえ、以下のように考える。

血中カルシウム、カリウム、ナトリウム及びマグネシウム濃度については、第 III 相試験では電解質異

常による臨床症状は認められなかったものの、本剤投与後に血中の各電解質濃度の変動が認められた(表 10 及び表 11)。腸管洗浄剤の特性及び本剤の海外の市販後安全性情報では、痙攣等を伴う電解質異常の副作用が報告されていることを踏まえると、電解質異常については、既承認の腸管洗浄剤と同様、十分に注意する必要がある。また、高齢者を含む腎機能低下例、高マグネシウム血症患者や心機能障害を有する患者等、電解質異常のリスクのある患者には慎重に投与し、本剤の投与前に血中の電解質濃度を測定する等の対応が必要である。さらに、本剤は、被検者が自宅で服用する場合も多いと考えられることから、被検者本人又は家族に対し、適切な水分補給の方法(7.R.5 参照)や電解質異常等の副作用の症状について十分な情報提供と事前指導を行うことが重要である。

腸管穿孔、腸閉塞等については、既承認の腸管洗浄剤(ニフレック、モビプレップ)の添付文書では、警告として、排便、腹痛等の状況を確認しながら慎重に投与すること、腸閉塞が疑われる場合には診察や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こと、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等が注意喚起されている。本剤の海外市販後安全性情報では、腸管穿孔による死亡例の報告があることから、本剤の添付文書においても、既承認の腸管洗浄剤(ニフレック、モビプレップ)の警告と同様の注意喚起をする必要があると考える。

また、腎機能障害患者に対しては、海外添付文書と同様に、重度の腎機能障害患者は禁忌とし、中等度以下の腎機能障害患者は慎重投与とすること、アナフィラキシーについても注意喚起するとの申請者の考えに特に問題はないと考える。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置づけについて以下のように説明している。

本剤は、有効成分として、ピコスルファートナトリウム水和物、酸化マグネシウム及び無水クエン酸を含有する。国内では、ピコスルファートナトリウム水和物とクエン酸マグネシウムの単剤はそれぞれ大腸検査及び腹部外科手術の前処置用下剤として承認され広く使用されている。また、ピコスルファートナトリウム水和物等の刺激性下剤とクエン酸マグネシウム等の塩類下剤に低残渣無脂肪食を組み合わせた腸管洗浄法はブラウン変法と呼ばれ、大腸内視鏡検査における前処置として広く実施されている。本剤は、ブラウン変法で用いられる複数の成分をひとまとめに配合した製剤であり、医療従事者及び患者の利便性向上に資すると考えられる。また、PEG 電解質を有効成分とする既承認の腸管洗浄剤では、特有の味により患者の受容性が低いとされているが、本剤は風味を良くすることで患者のコンプライアンス改善を図った。なお、第 III 相試験において「被験者質問票」を用いた調査結果(いずれも「とても良い」から「悪い」の 5 段階評価)では、「飲みやすさ」について、「とても飲みやすい」又は「飲みやすい」と回答した被験者は本剤分割投与群で 84.5 % (180/213 例)、本剤前日投与群 78.7 % (166/211 例) 及びニフレック群 23.8 % (49/206 例) であった。「味」について、「とても良い」又は「良い」と回答した被験者は本剤分割投与群で 75.6 % (161/213 例)、本剤前日投与群 65.9 % (139/211 例) 及びニフレック群 21.3 % (44/206 例) であった。また、「全般的印象」について、「とても良い」又は「良い」と回答とした被験者は本剤分割投与群で 73.7 % (157/213 例)、本剤前日投与群で 71.5 % (151/211 例) 及びニフレック群で 28.2 % (58/206 例) であったことから、本剤群はニフレック群よりも受容性が高いと考えられた。さらに、本剤の服用方法として前日投与法を選択できることから、午前中から検査や手術が開始できるという点も有用と考える。

機構は、以下のように考える。

本剤は第 III 相試験において、既承認の腸管洗浄剤であるニフレック群に対する本剤群の非劣性が検証され、安全性ではニフレックに比べて特に問題となるような有害事象は認められなかった (7.R.1 及び 7.R.2 参照)。また、患者の受容性については、厳密な比較検証は困難であるものの、本剤群の方がニフレック群より高い傾向が認められている。以上より、本剤は、腸管洗浄剤の選択肢の一つとなり得る。

7.R.4 効能又は効果について

本申請の効能・効果は「大腸内視鏡検査及び大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除」である。大腸内視鏡検査被験者を対象に実施された第 III 相試験において本剤のニフレック群に対する非劣性が検証され、安全性は許容可能と考えることから (7.R.1 及び 7.R.2 参照)、機構は、「大腸内視鏡検査の前処置における腸管内容物の排除」を本剤の効能・効果とすることに特に問題はないと考える。一方、臨床試験で検討されたのは、大腸内視鏡検査のみであったことから、機構は、「大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除」を本剤の効能・効果に含めることの妥当性を説明するよう申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。

臨床試験において大腸手術時の前処置の効果を検討する方法としては、大腸手術前に内視鏡を挿入し洗浄度を評価する方法等が考えられるが、手術前の被験者の負担を考慮すると実施が困難と考えた。大腸手術時の前処置において臨床的に求められる効果は腸管内容物の除去であり、大腸内視鏡検査の前処置と同様であることから、大腸内視鏡検査の前処置の腸管洗浄剤として有効性を示すことで本剤の大腸手術時の前処置の効果についても類推できると考えた。なお、大腸手術時の前処置に関する効能を取得している欧州では、大腸手術時と大腸内視鏡検査の前処置の目的が同じであることから、大腸手術患者を対象とした臨床試験を実施することなく、当該効能・効果が承認されている。

また、大腸手術時の前処置に使用した場合の本剤の安全性について、海外市販後の安全性情報等から考察した。1980 年の海外販売開始以降、推定で延べ約 3,446 万人に使用されてきたなかで 670 例の重篤な有害事象が報告され (2015 年 10 月 12 日データロック)、使用目的別に分類すると、「大腸内視鏡検査の前処置」364 例、「大腸手術時の前処置」1 例、「大腸 X 線検査の前処置」4 例、「腸管洗浄または使用目的不明」301 例であった。「大腸手術時の前処置」1 例で発現した重篤な有害事象は「低ナトリウム血症」であった。大腸手術時の前処置に使用した場合の有害事象の情報は限られているものの、現時点では、大腸手術時の前処置で特有の有害事象が発現する傾向は認められていないと考える。

機構は、効能・効果に「大腸手術時の前処置」を含めることについては以下のように考える。

大腸内視鏡検査の前処置と大腸手術時の前処置の目的はともに腸管内の洗浄であること、第 III 相試験において大腸内視鏡検査の前処置における本剤の有効性が確認されたこと、本剤の有効成分であるピコスルファートナトリウム水和物及びクエン酸マグネシウムはいずれも「大腸手術時の前処置」に対する効能・効果を有していること等から、本剤の大腸手術時の前処置における有効性も期待できる。また、本剤の作用機序等を踏まえると、現時点では、本剤を大腸手術時の前処置に用いた場合に、大腸内視鏡検査時の前処置に用いた場合に比べて特有の有害事象が発現する可能性は小さいと考えるが、大腸手術時の前処置に対して本剤が用いられた場合の安全性及び有効性については、製造販売後調査等で情報収集する必要がある。

以上より、本剤の効能・効果は「大腸内視鏡検査及び大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除」として差し支えないと考えるが、本剤の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.5 用法及び用量について

申請者は申請用法・用量の設定理由を以下のように説明した。

本邦では腸管洗浄を目的としたピコスルファートナトリウム水和物とクエン酸マグネシウムの併用実績があり（Diagn Ther Endosc 1: 141-145, 1995、日本大腸肛門病会誌 57: 191-197, 2004 等）、概ね、ピコスルファートナトリウム水和物 7.5～150mg、クエン酸マグネシウム 17～136g（酸化マグネシウムとして 2.25～18g）を検査前日夜、検査当日、あるいは検査前日及び当日に服用するという用法・用量である。また、本剤に含まれるピコスルファートナトリウム水和物及びクエン酸マグネシウムの 1 日最大用量は国内で既承認の各単剤の 1 日最大用量を下回る。さらに、本剤は海外で承認され広く使用されている。以上を踏まえ、用法・用量を検討する第 II 相試験は実施せず、海外承認用法・用量を参考にして第 III 相試験の用法・用量を以下のように設定し、分割投与方法群及び前日投与方法群ともにニフレック群に対する非劣性が検証された。

分割投与方法（検査又は手術の前日と当日に分けて 2 回投与する）

- ①検査前日 17～21 時に本剤 1 包を約 150 mL の冷水で溶解して投与。その後、数時間の間に水等の透明な飲料を 1 回約 250 mL とし、最低 5 回飲用。
- ②翌日、検査の 4～9 時間前に本剤 1 包を約 150 mL の冷水で溶解して投与。検査の 2 時間前までに水等の透明な飲料を 1 回約 250 mL とし、最低 3 回飲用。

前日投与方法（検査又は手術の前日に 2 回投与する）

- ①検査前日の 16～18 時に本剤 1 包を冷水約 150 mL に溶解して投与。その後、水等の透明な飲料を 1 回約 250 mL とし、最低 5 回飲用。
- ②1 回目の投与から 6 時間後（22～24 時）に本剤 1 包を投与。その後、検査の 2 時間前までに水等の透明な飲料を 1 回約 250 mL とし、最低 3 回飲用。

第 III 相試験は、水以外に電解質を補給するために、電解質を含むお茶類やスポーツドリンク類等の水以外の「透明な飲料」を半量以上飲用するように規定して実施し、本剤の有効性及び安全性が確認できたことから、第 III 相試験で規定した水分摂取の条件は適当であると考えた。なお、主要評価項目における有効率は本剤分割投与方法群 97.7%（209/214 例）であるのに対し、本剤前日投与方法群は 92.0%（195/212 例）と低い傾向が認められた（表 4）。これは、上行結腸・盲腸における有効率が低いことが影響したと考えられ（表 7）、その理由として、本剤前日投与方法群における最終服薬時刻から大腸内視鏡検査開始時までの時間の長さが影響していると考えられた（7.R.1.2 参照）。本剤前日投与方法群の有効率は低い傾向があるものの、主要評価項目において本剤前日投与方法群のニフレック群に対する非劣性は検証されていること、前日投与方法は午前中から検査や手術が開始できるという利点もあること等から、本邦における申請用法・用量として前日投与方法も含めることは可能と考えた。

機構は以下のように考える。

第 III 相試験において本剤群のニフレック群に対する非劣性が検証され、安全性は許容可能と考えることから（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、本剤の用法・用量は第 III 相試験に準じて設定することが適当である。なお、第 III 相試験において分割投与方法に比べて前日投与方法は有効率が低い傾向が認められたこと、

治験担当医師による評価では有効率はニフレック群に比べて本剤群で低い傾向が認められたことについては、検査に際して大きな支障はないと考えるものの（7.R.1 参照）、実際に大腸内視鏡検査を実施する医師にとっては参考となる情報であることから、資材等で適切に情報提供すべきである。また、本剤による前処置においては、水分摂取に加えて、電解質の補充にも注意が必要であることから（7.R.2 参照）、第 III 相試験と同様に、摂取する水分量の半量以上を水以外の透明な飲料とすることを「用法・用量に関連する使用上の注意」等に明記すべきである。さらに、「透明な飲料」について、患者向け資材等で具体例を示してわかりやすく情報提供すべきである。

用法・用量については専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 12 のような使用成績調査の実施を計画している。

表 12 使用成績調査の実施計画骨子（案）

目的	本剤の使用実態における安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
調査実施期間	2年6カ月間（登録期間：2年間）
対象患者	大腸内視鏡検査及び大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除を目的として本剤を投与する症例
予定症例数	1000例
予定施設数	50～70施設
観察期間	本剤投与開始から検査・手術実施後48時間まで
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、性別、身長、体重、合併症、既往歴、アレルギー歴等） ・本剤の投与方法（分割投与方法又は前日投与方法、低残渣食の有無等） ・併用薬の投与状況 ・有効性（腸管洗浄度評価スケールによる大腸各部位の評価、Ottawa スケールによる評価、患者の薬剤服用評価） ・安全性（有害事象発現状況（臨床検査値異常も含む））

機構は、以下のように考える。

申請者の使用成績調査実施計画（案）では、電解質異常に関連する有害事象が発現した場合にのみ臨床検査値データを収集することになっているが、有害事象の発現の有無にかかわらず、本剤の投与前後の電解質検査値（マグネシウム、ナトリウム、カリウム及びカルシウム）を収集することが適切である。また、本剤の投与前後の腎機能検査値（血清クレアチニン値、eGFR 等）を収集することが適切である。さらに、「大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除」については、臨床試験が実施されていないことから、使用成績調査で一定の症例数を組み込み使用成績調査で情報収集すべきと考えるが、詳細については専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

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規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-1）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告(1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の「大腸内視鏡検査及び大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は大腸内視鏡検査及び大腸手術時の前処置における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項については、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

平成 28 年 4 月 1 日

申請品目

[販 売 名]	ピコプレップ配合内用剤
[一 般 名]	ピコスルファートナトリウム水和物、酸化マグネシウム、無水クエン酸
[申 請 者]	フェリング・ファーマ株式会社
[申請年月日]	平成 27 年 7 月 16 日

1. 審査内容

専門協議及びその後の医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。なお、本専門協議の専門委員は、本品目についての専門委員からの申し出等に基づき、「医薬品医療機器総合機構における専門協議等の実施に関する達」（平成 20 年 12 月 25 日付け 20 達第 8 号）の規定により、指名した。

1.1 有効性について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.1 有効性について」に関する機構の判断に対し、専門委員から以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・ 内視鏡検査では治験担当医師評価はバイアスがかかる可能性があることから、国内第 III 相試験における主要評価項目を独立中央判定委員会評価にしたことは妥当と考える。主要評価項目の結果から、下部消化管内視鏡検査の実施に大きな支障がない前処置方法であることは確認できたと考える。一方、治験担当医師による評価結果は、ニフレックに比較して有効性が低い傾向がある。また、本剤投与群の中でも、前日投与群の方が分割投与群に比較して有効性が低い傾向にある。これらの点については、医師が前処置方法を選択する際に参考となることから、適切に情報提供する必要がある。

専門協議を踏まえ、機構は申請者に対し、医療従事者向け資料を作成し、国内第 III 相試験の治験担当医師による評価結果等を情報提供するよう指示したところ、申請者は適切に対応したため、機構はこれを了承した。

1.2 安全性について

専門協議では、審査報告 (1) に記載した「7.R.2 安全性について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。

専門協議を踏まえ、機構は、申請者の添付文書案に対し、以下の点を追加で注意喚起することを指示したところ、申請者は適切に対応したため、機構はこれを了承した。

- ・ 本剤の海外市販後安全性情報では、腸管穿孔による死亡例の報告があることから、腸管穿孔、腸閉塞等については、既承認の腸管洗浄剤（ニフレック、モビプレップ）の添付文書に準じ、警告等において、腸管穿孔、腸閉塞等に関する注意喚起をすること。
- ・ 第 III 相試験では本剤投与後に血清電解質の変動が認められたこと、本剤の海外の市販後安全性情報では痙攣等を伴う電解質異常の副作用が報告されていること等を踏まえ、添付文書の「重要

な基本的注意」の項において、「電解質異常のリスクのある患者では本剤の投与前に血中の電解質濃度を測定する」旨の注意喚起をすること。

1.3 効能又は効果、用法及び用量について

専門協議では、審査報告(1)に記載した「7.R.4 効能又は効果について」及び「7.R.5 用法及び用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持されたことから、機構は、本薬の【効能・効果】、【用法・用量】及び「用法・用量に関連する使用上の注意」は以下のように設定することが適切と考えた。

【効能・効果】

大腸内視鏡検査及び大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除

【用法・用量】

通常、成人には、1回1包を約150mLの水に溶解し、検査又は手術前に2回経口投与する。1回目の服用後は、1回250mLの透明な飲料を数時間かけて最低5回、2回目の服用後は1回250mLの透明な飲料を検査又は手術の2時間前までに最低3回飲用する。

検査又は手術の前日と当日に分けて2回投与する場合

検査又は手術の前日は低残渣食、当日は透明な飲料のみとし、検査又は手術前日の夜及び検査又は手術当日の朝(検査又は手術の4~9時間前)の2回経口投与する。

検査又は手術の前日に2回投与する場合

検査又は手術の前日は低残渣食、当日は透明な飲料のみとし、検査又は手術前日の夕及び1回目の服用から約6時間後の夜の2回経口投与する。

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

- ・ 電解質異常を起こすおそれがあるため、水のみでの飲用は避け、総飲量の半量以上はお茶やソフトドリンクなどの他の透明な飲料を飲用すること。
- ・ 脱水を避けるため、口渇時には用法・用量に定められた水分摂取に加え、透明な飲料を適宜追加して飲用するよう指導すること。
- ・ 検査又は手術が午後に行われる場合は、前日と当日の2回に分けて投与すること。

1.4 医薬品リスク管理計画(案)について

審査報告(1)の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に示した機構の判断は専門委員から支持されたことから、機構は、製造販売後調査においては、以下の点を追加で検討するよう申請者に求めたところ、申請者は適切に対応した。

- ・ 本剤の投与前後の電解質検査値(マグネシウム、ナトリウム、カリウム及びカルシウム)について情報収集すること
- ・ 本剤の投与前後の腎機能検査値(血清クレアチニン値、eGFR等)について情報収集すること
- ・ 「大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除」については、臨床試験が実施されていないことから、使用成績調査で当該患者を一定の症例数組み込み情報収集すること

機構は、上記の議論を踏まえ、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画(案)について、表13に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表14に示す追加の医薬品安全

性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること、及び表 15 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 13 医薬品リスク管理計画（案）における安全性及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> 腸管穿孔、腸閉塞、鼠径ヘルニア嵌頓、虚血性大腸炎等の胃腸障害 高マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症等の代謝及び栄養障害 アナフィラキシー 	<ul style="list-style-type: none"> 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> 腎機能障害のある患者への投与時の安全性
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> 使用実態下における有効性 		

表 14 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査 使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> 市販直後調査による情報提供 患者向け資料の作成と提供

表 15 使用成績調査の実施計画骨子（案）

目的	本剤の使用実態下における安全性及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
調査実施期間	2年6カ月間（登録期間：2年間）
対象患者	大腸内視鏡検査及び大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除を目的として本剤を投与する症例
予定症例数	1000例（うち、大腸手術時の前処置を目的とした症例：250例）
予定施設数	50～70施設
観察期間	本剤投与開始から検査・手術実施後48時間まで
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> 患者背景（年齢、性別、身長、体重、合併症、既往歴、アレルギー歴等） 本剤の投与方法（分割投与方法又は前日投与方法、低残渣食の有無等） 併用薬の投与状況 有効性（腸管洗浄度評価スケールによる大腸各部位の評価、Ottawaスケールによる評価、患者の薬剤服用評価） 安全性（有害事象発現状況（臨床検査値異常も含む）、本剤投与前後の腎機能及び電解質検査値） 重点調査項目 <ul style="list-style-type: none"> 高マグネシウム血症、低ナトリウム血症、低カリウム血症等の発現状況 中等度以下の腎機能障害を有する患者における安全性及び有効性 大腸手術時の前処置に本剤を使用した患者における安全性及び有効性

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断する。本品目は新医療用配合剤であることから再審査期間は6年、製剤は劇薬又は毒薬のいずれにも該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能又は効果]

大腸内視鏡検査及び大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除

[用法及び用量]

通常、成人には、1回1包を約150mLの水に溶解し、検査又は手術前に2回経口投与する。1回目の服用後は、1回250mLの透明な飲料を数時間かけて最低5回、2回目の服用後は1回250mLの透明な飲料を検査又は手術の2時間前までに最低3回飲む。

検査又は手術の前日と当日に分けて2回投与する場合

検査又は手術の前日は低残渣食、当日は透明な飲料のみとし、検査又は手術前日の夜及び検査又は手術当日の朝（検査又は手術の4～9時間前）の2回経口投与する。

検査又は手術の前日に2回投与する場合

検査又は手術の前日は低残渣食、当日は透明な飲料のみとし、検査又は手術前日の夕及び1回目の服用から約6時間後の夜の2回経口投与する。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上