

審議結果報告書

平成 19 年 3 月 6 日
医薬食品局審査管理課

〔販 売 名〕 ビジクリア錠

〔一 般 名〕 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

〔申 請 者〕 ゼリア新薬工業株式会社

〔申請年月日〕 平成 17 年 2 月 25 日

〔審 議 結 果〕

平成 19 年 1 月 31 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。

なお、本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品に該当せず、再審査期間は 6 年とし、製剤は毒薬又は劇薬に該当しないとされた。

使用上の注意(重要な基本的注意)の飲水量に関する注意事項の表現を適切に改めることとした。

審査報告書

平成 19 年 1 月 16 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]	ビジクリア錠（平成 18 年 12 月 25 日、ビジクリン錠から変更）
[一 般 名]	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
[申 請 者 名]	ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日]	平成 17 年 2 月 25 日
[剤型・含量]	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 を含有する錠剤
[申 請 区 分]	1-(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

平成 19 年 1 月 16 日

[販 売 名] ビジクリア錠（平成 18 年 12 月 25 日、ビジクリン錠から変更）
[一 般 名] 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
[申 請 者 名] ゼリア新薬工業株式会社
[申請年月日] 平成 17 年 2 月 25 日
[特 記 事 項] なし

[審 査 結 果]

提出された資料から、「大腸内視鏡検査の前処置における腸管内容物の排除」に対する本剤の有効性及び安全性が示されたと判断する。

有効性については、全般的腸管洗浄効果の有効率を主要評価項目とした第 Ⅲ 相臨床試験において、対照薬であるニフレック群に対する非劣性が確認されたことから、有効性は認められるものと判断する。また、申請者が第 Ⅲ 相臨床試験での受容性に関する被験者アンケートの結果から、本剤はニフレックよりも受容性が高いと主張している点については、必ずしも適切な条件下で比較されていないため参考程度に留まると考えるものの、有効性評価で「無効」と判定された患者のうち、有害事象により服薬中止となり大腸内視鏡検査未実施となった症例数がニフレック群よりも本剤群で少なかったことを考慮すると、錠剤である本剤は受容性の面で利点を有する可能性はあるものと考ええる。

安全性については、臨床検査値異常の有害事象発現率は本剤群（66.1% 158/239 例）ではニフレック群（45.4% 108/238 例）よりも高かったことから、電解質異常及びそれに関連する事象の発現に注意し、電解質異常の可能性を有する患者、重篤な心血管系有害事象の発症リスクを有する患者等、本剤投与により重篤な有害事象を発現する可能性のある患者を本剤の投与対象としないための確実な方策をとった上で本剤は使用されるべきと考える。

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、以下の効能・効果、用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

【効能・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

【用法・用量】

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。

審査報告 (1)

平成 18 年 12 月 21 日

・申請品目

〔販 売 名〕	ビジクリン錠（ビジクリア錠に変更予定）
〔一 般 名〕	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
〔申請者名〕	ゼリア新薬工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 17 年 2 月 25 日
〔剤型・含量〕	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 を含有する錠剤
〔申請時効能・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
〔申請時用法・用量〕	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。
〔特記事項〕	なし

・提出された資料の概略及び医薬品医療機器総合機構（以下、機構）における審査の概要

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

ビジクリン錠（販売名をビジクリア錠に変更予定）（以下、本剤）は、リン酸二水素ナトリウム一水和物（以下、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ ）及び無水リン酸水素二ナトリウム（以下、 Na_2HPO_4 ）を含有しており、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、米国 InKine Pharmaceutical Company, Inc.（以下、InKine 社）において開発された錠剤（Visicol）を申請者が導入して開発した、経口腸管洗浄剤である。大腸内視鏡検査の前処置法としては、本邦ではポリエチレングリコール含有電解質溶液（以下、PEG 電解質溶液）を用いる方法、クエン酸マグネシウム製剤を用いるマグコロール法等が用いられている。PEG 電解質溶液を用いる方法は現在最も標準的な前処置法であるが、製剤特有の味の問題や服薬量が多いという忍容性の問題がある。大量マグコロール法は、PEG 電解質溶液に比べ味の点で受容性がより高いとされるものの、電解質変動が生じる。

本剤は従来の腸管洗浄剤の上記問題点のうち、味の問題を解決することを目的に開発された錠剤で、錠剤であることから患者の受容性が高いことが特徴とされている。

本剤と同一組成比の有効成分を含有する錠剤である Visicol は、大腸内視鏡検査前の腸管洗浄剤として 2000 年 9 月に米国で、2005 年 1 月に英国でそれぞれ承認されている（2006 年 10 月現在）。また、米国ではリン酸ナトリウム塩溶液（Fleet Phospho-soda）が 100 年以上前から一般用医薬品の緩下剤として市販されており、医療機関においては術前、X 線施行前及び大腸内視鏡検査前の腸管洗浄剤として 30 年以上前から使用されている。

2. 物理的・化学的性質並びに規格及び試験方法に関する資料

< 提出された資料の概略 >

本剤は、有効成分として $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ と Na_2HPO_4 を含有する新医療用配合剤である。

1) 原薬

(1) $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$

$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ は [] で製造される。製法は []

及び [] 溶液について [] 及 [] を管理することにより [] し、

[] して製造される。製造工程は上記 [] 工程であり、重要工程とされている。 []

[] に保存される。

$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ の管理として、米国薬局方 Monobasic Sodium Phosphate の規格及び本邦の医薬品添加物規格 2003 の無水リン酸二水素ナトリウム及びリン酸二水素ナトリウムを参考として、性状、確認試験（ナトリウム塩及びリン酸塩）、pH、純度試験（塩化物、硫酸塩、重金属、ヒ素）、水分、定量法（滴定終点検出法）が設定されている。

安定性試験として、長期保存試験（25℃、60%RH、24 ヶ月（36 ヶ月まで継続中））、加速試験（40℃、75%RH、6 ヶ月）、苛酷試験（温度 []℃、[] ヶ月、湿度 []%RH、[] 週間）、光 [総照度 120 万 lx・hr 及び総近紫外放射エネルギー 200Wh/m² 以上]) の成績が提出されている。苛酷試験（温度）では [] が、苛酷試験（湿度）では水分の増加と [] が認められ、開放条件で実施した苛酷試験（光）においては水分の低下及び [] が認められたが、密栓したガラス製秤量瓶を用いて実施した苛酷試験（光）では変化は認められなかった。その他の保存条件では品質に変化は認められなかった。苛酷試験における [] については [] の変化と考察されている。これらの試験結果より、申請者は $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ は湿度の影響を受けるが、熱及び光に安定であり、遮光した気密容器に保存するとき、リテスト期間を暫定的に 2 年と設定している。

(2) Na_2HPO_4

Na_2HPO_4 は、[] で製造される。製法は、[]

及び [] 溶液について [] 及び [] の管理下で [] を形成させ [] して製造される。製造工程は上記 [] 工程であり、重要工程とされている [] に保存される。

Na_2HPO_4 の管理として、米国薬局方 Dibasic Sodium Phosphate 及び日本薬局方のリン酸水素ナトリウムの規格、本邦の医薬品添加物規格 2003 の無水リン酸一水素ナトリウムを参考として、性状、確認試験（ナトリウム塩及びリン酸塩）、純度試験（塩化物、硫酸塩、重金属、ヒ素）、乾燥減量、定量法（滴定終点検出法）が設定されている。

安定性試験として、長期保存試験（25℃、60%RH、24 ヶ月（36 ヶ月まで継続中））、加速試験（40℃、75%RH、6 ヶ月）、苛酷試験（温度 []℃、[] ヶ月、湿度 []%RH、[] 週間）、光 [総照度 120 万 lx・hr 及び総近紫外放射エネルギー 200Wh/m² 以上]) の成績が提出されている。苛酷試験（湿度）において乾燥減量の増加と [] が認められ、加速試験及び長期保存試験で [] が認められたほかは、品質に変化は認められなかった [] ついては [] のためと考察されている。これらの試験結果より、申請者は、 Na_2HPO_4 は湿度の影響を受けるが、熱及び光に安定であり、遮光した気密容器に保存するとき、リテスト期間を暫定的に 2 年と設定している。

2) 製剤

本剤の処方設定の根拠として、リン酸ナトリウムは古くから塩類緩下剤として利用されており、

米国薬局方では水 100mL 中に $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 43.2 ~ 52.8g とリン酸水素二ナトリウム七水和物 16.2 ~ 19.8g を含む Sodium Phosphates Oral Solution が収載されていることから、本剤の開発に際しては、Sodium Phosphates Oral Solution を参考に、溶液状態で生体内と近い環境になるよう、pH6 ~ 7 付近を示すよう配合比を決定したと説明されている。リン酸ナトリウムの水和物の選択は、
によって評価され
ことから選択されている。1 錠中の $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 及び Na_2HPO_4 の含量はそれぞれ 734.7mg 及び 265.3mg である。

法が選択され、添加物については 性と 性を備えた結晶セルロースが賦形剤として選択され 剤として軽質無水ケイ酸及び滑沢剤としてステアリン酸マグネシウムが選択されている。添加剤との配合による外観変化については、原薬 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ と Na_2HPO_4 の混合物) とそれぞれの添加物との混合物について %RH %RH 及び で安定性が検討され、外観の変化について安定性は原薬と同等以上であった。なお、最終的に決定された添加物の配合比から、結晶セルロースは医療用配合剤としての使用前例を上回ることから、新規添加物に該当する。

製剤はゼリア新薬工業株式会社 で製造される。

製剤は 法により製造され、製造工程は 工程 を 工程、並びに 工程の 4 工程より構成される。包装形態は、製剤 50 錠を乳白色ポリエチレン瓶に充填し、ポリプロピレン製の蓋を施したものとなっている 工程及び 工程が重要工程とされ、それぞれ 並びに 及び が検査項目として設定されている。

工程においては、製造された製剤の を検討した結果に基づいて が選択され 工程については について確認されている。また、スケールアップのバリデーションにおいて、 工程の制御方法、 方法について検討され、製造の恒常性及び製剤の に基づき、スケールアップに伴う製造条件の再設定がはかられている。

製剤の規格及び試験方法として、性状、確認試験(ナトリウム塩及びリン酸塩)、含量均一性試験、溶出試験、定量法 ($\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$: 滴定終点検出法、 Na_2HPO_4 : 滴定終点検出法) が設定されている。

安定性試験として、長期保存試験(25℃、60%RH、24 ヶ月(36 ヶ月まで継続中))、加速試験(40℃、75%RH、6 ヶ月)、苛酷試験(温度 [℃] 湿度 [%RH] 週間] 光 [総照度 120 万 lx・hr 及び総近紫外放射エネルギー 200Wh/m² 以上]) の成績が提出されている。長期保存試験では規格試験の各検査項目、水分、摩損度及び硬度において変化は認められず、加速試験では溶出に若干遅延と硬度の若干の低下が認められた。苛酷試験(温度)では性状、溶出の促進、硬度の著しい低下が、苛酷試験(湿度)では性状、含量均一性試験の判定値の増大、溶出の促進、水分及び摩耗度の増加、硬度の著しい低下が認められ、苛酷試験(光)では特に変化は認められなかった。

3) 新添加物について

本製剤には賦形剤として日局結晶セルロースが含有されており、その使用量が前例の範囲を上回ることから新添加物として取り扱われており、安全性に関する資料が提出されている。

<機構における審査の概略>

1) 原薬について

機構は、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 及び Na_2HPO_4 の原材料であるリン酸には原料由来フッ化物の混入が考えられるが、規格値として設定されていないことから、フッ化物の混入についてどのような管理を行っているか尋ねた。

申請者は、原材料として使用するリン酸の原料規格としてフッ化物の規格値を設定していること、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ については工程管理としてフッ化物の残留量を管理していると説明した。

機構は、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ の純度試験（硫酸塩、重金属、ヒ素）及び含量規格について、また、 Na_2HPO_4 の純度試験（塩化物、硫酸塩、重金属、ヒ素）及び含量規格について、実測値及び公定書の規格値と比較して許容幅が大きいと考えられたことから、再検討を求めた。

申請者は、純度規格について再設定し、 Na_2HPO_4 の含量規格についてはロット分析及び公定書の規格等から適切性を具体的に説明した。

機構は、 Na_2HPO_4 の水分含量に係る規格値の設定根拠を説明するよう求めた。

申請者は、安定性試験において水分量の増加が認められ [] より、 Na_2HPO_4 の一部は $\text{Na}_2\text{HPO}_4 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ に変化していることを示唆していると考えるが、規格値上限を超える水分を含有する Na_2HPO_4 を使用して製造した製剤は規格試験に適合し、プロセスバリデーションロットと溶出試験において同等であることを確認したことから、[] %の規格値は妥当であると説明した。

機構は、 Na_2HPO_4 の水分含量について、実測値と規格値に相当の乖離が認められること、本剤の有効成分は水分の影響を受けやすいことから、規格値上限付近の原薬を使用して製造した製剤の安定性についても考慮する必要があると考え、申請者に再度回答を求めた。

申請者は、実測値及び安定性試験結果を踏まえて水分含量の規格値を [] %に変更すると回答した。

2) 製剤について

機構は、申請者が製剤設計の根拠として、錠剤が消化管内で溶解したとき、消化管内の pH に影響を及ぼさないよう、2 種類のリン酸ナトリウムからなる配合剤としたと説明していることから、製剤中の 2 種のリン酸塩の溶出挙動について示した上で、製剤設計の妥当性について説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤について、溶出試験条件下で溶出開始後 [] ~ [] 分の溶出液をサンプリングし、pH の測定及び 2 種の原薬の定量を行った結果、pH は [] ~ [] の範囲で、一定の中性域の pH を保ち、また、2 種の原薬はほぼ同様の溶出率を示すことを確認した。以上の結果より、本製剤が消化管内で溶解したときに中性域にある腸管内の pH に影響を及ぼさないという製剤設計の妥当性を示すものであると判断した。

機構は、申請者が製剤設計の根拠として、本剤は溶解後の水溶液状態において生体内 pH により近い環境を保持させることを目的としたと説明していることから、本剤の品質管理上、水溶液の pH を規格値として保証する必要はないか、申請者に見解を示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。0.1mol/L $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ と 0.1mol/L Na_2HPO_4 を適宜混合して pH を測定した結果から、各成分の含量規格の範囲内で pH が最も高いモル比 2.3 のときの pH は 6.31 であり、pH が最も低いモル比 3.48 のときの pH は 6.08 より高値と考えられる。したがって、水溶液の pH は、2 種の実薬含量が規格値の限度内であれば各々の実薬含量が 100% のときの pH 6.23 と比較して約 [] の範囲でしか変動せず、予想される pH の変動は小さいことから、水溶液の pH を規格値として管理しなくても、2 種の実薬の各含量を管理することにより本剤の品質が確保できるものと考え

る。

機構は、溶出試験では 1 時点における溶出率の下限値が規格として設定されているが、安定性試験において、苛酷試験による劣化品ではむしろ溶出の促進が認められていることから、溶出の促進が本剤の有効性及び安全性へ与える影響と、溶出率を 1 点、下限のみの規格とするものの妥当性について、申請者の見解を示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の溶出試験については、本剤が即放性製剤に相当し、15 分間での溶出率が 80% に満たない、遅い溶出特性を有する製剤であることから、「新医薬品の規格及び試験方法の設定について」(平成 13 年 5 月 1 日 医薬審発第 568 号) に照らして、1 時点における下限のみの溶出率を規格値として設定した。本剤の加熱による苛酷経時品では、硬度の低下によって溶出が促進されているが、同時に外観においても明確な変化を認めており、判定基準から逸脱する結果が得られている。したがって、外観も含めた他の試験項目によって品質の適否が確認されるものと考えおり、本剤の有効性及び安全性に対する影響はないと考えている。

機構は、本剤は吸湿性があり、安定性試験において加速試験及び苛酷試験で水分量の増加と硬度、含量均一性、溶出パターン等の変化が認められていることから、水分量を規格として設定する必要があると考え、申請者に見解を示すよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤は長期保存試験及び加速試験の条件下、最終包装形態(ポリエチレン瓶/ポリプロピレンキャップ)では水分の増加は認められなかったが、開放系で実施した苛酷試験(湿度)では水分の影響を受け、特に外観については [] / [] %RH [] 週間保存から膨潤が認められた(水分値 [] %)。この膨潤は吸湿に伴うものであり、外観の変化を観察することにより水分増加の検出が可能であると判断している。本剤の最終包装前の中間製品は気密容器に保存することとしているので、外観の観察と併せた管理により、水分量の規格化は不要と判断した。なお、開封後の吸湿性を考慮し、添付文書の貯法において「開封後は湿気を避けて保存」という注意喚起事項を記載する。

機構は、本剤製造工程において湿度に関する特段の管理が定められていないこと、安定性試験で認められた外観変化は水分量に対する鋭敏な指標とは考えられないことから、再度申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤の品質は吸湿によって影響を受け、溶出試験において溶出の促進が認められているが、本剤の溶出性は錠剤硬度と良い相関性を示し、硬度試験によって経時的な品質の劣化の程度を識別できることが確認されている。このことから、本剤については、製造最終工程において硬度を管理することにより品質を管理している。本剤の苛酷試験(湿度)では水分の変化が著しく、外観、溶出性に比較して鋭敏に品質が評価できることが判明したことから、

本剤の規格に水分を設定することが適切であると判断した。

機構は、溶出試験において製剤からの有効成分の溶出に約 ■■ 分の時間を要していることから、本剤の体内での溶解部位と、有効性及び安全性との関連について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。臨床薬理試験において、本剤 1 回投与法の場合には血清中無機リン濃度は投与開始 ■ ~ ■■ 時間後に最高濃度に到達しており、有効成分が 100% 溶出する時間と近似していた。本剤は大腸内視鏡検査開始の 4~6 時間前から服用が開始されることから、実際の検査時には殆どの製剤が溶解しており、腸管内容物の排除作用を発現しているものと考えられる。また、溶解性が緩やかなことから、急激な血中リン濃度の増加及びそれに関連する電解質変動も少なくなることが推察され、安全性の面からも問題ないものとする。

機構は上記回答を了承し、原薬及び製剤の製造、管理が適切であることを確認した。また、現在までの安定性試験成績から、暫定的に、原薬については、それぞれ有効期間は室温下、気密容器保存でリテスト期間 2 年、製剤については室温下、気密容器保存で 2 年とすることが妥当と判断した。

3) 新添加物について

機構は、本添加物は日局適合品であり、規格及び安定性には問題ないものと判断した。また、安全性についても、提出された資料から、本剤に使用される用量の範囲内までの安全性は担保できるものと判断した。

3. 非臨床に関する資料

1) 薬理試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

(1) 効力を裏付ける試験

本剤は $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 及び Na_2HPO_4 の配合剤であり、塩類性の緩下剤に分類される。本剤により腸管の浸透圧が亢進することで水分を腸管内に貯留し、腸管蠕動運動を促進することで瀉下作用を発現するため、腸管洗浄効果が期待できると考えられている。

本剤の効力を裏付ける試験としてラット及びイヌを用いて瀉下作用及び腸管洗浄作用が検討された。なお、本剤の効力を裏付ける試験では、本剤の臨床における用法を想定して、絶食下に於て、注射用水に溶解した本剤が 15 分毎に 10 回経口投与された（1 回の投与量は 10mL/kg）。対照群には注射用水が経口投与された。なお、類薬比較においては、ニフレック 10mL/kg 又は 20mL/kg を 10 回経口投与、また、本剤と $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 及び Na_2HPO_4 の効力比較においては、それぞれ 0.3g/kg を 10 回経口投与された。

ラット瀉下作用（4.2.1.1-1~3）

雄性ラットに、本剤、ニフレック及びリン酸ナトリウムの各単剤が経口投与され、最終経口投与 3 時間後の十二指腸起始部から直腸末端部までの腸管内容物乾燥重量が測定された。本剤（総投与量としてそれぞれ 0.3、1 及び 3g/kg）最終投与後の腸管内容物乾燥重量は、用量依存的に減少し、対照群と比較して 1g/kg 以上で有意な減少が認められた（対照群：444±22mg、本剤 0.3g/kg 群：379±32mg、本剤 1g/kg 群 294±20 及び本剤 3g/kg 群 184±24mg 平均±標準誤差；本剤 1g/kg 群 vs 対照群及び本剤 3g/kg 群 vs 対照群：p<0.001、Dunnett の片側検定）。

また、類薬のニフレック（総投与量として 100 及び 200mL/kg）最終投与後の腸管内容物乾燥重量は、200mL/kg 群において対照群に比べ有意に減少し（本剤 vs 対照群： $p<0.05$ 、ニフレック vs 対照群： $p<0.01$ 、Dunnett の片側検定）その作用は本剤 3g/kg 群と同程度であった（対照群：501±85mg、ニフレック 100mL/kg 群：504±97mg、ニフレック 200mL/kg 群：204±15mg 及び本剤 3g/kg 群：248±28mg）。

リン酸ナトリウムの各単剤（ $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 及び Na_2HPO_4 、それぞれ総投与量として 3g/kg）及び本剤（総投与量として 3g/kg）最終投与後の腸管内容物乾燥重量は、対照群に比べていずれも有意に減少し（本剤 3g/kg 群 vs 対照群： $p<0.001$ 、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 群 vs 対照群： $p<0.001$ 及び Na_2HPO_4 群 vs 対照群： $p<0.01$ 、Dunnett の片側検定）その作用は本剤と $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ でほぼ同程度であり、 Na_2HPO_4 では弱い傾向であった（対照群：473±31mg、本剤 3g/kg 群：275±25mg、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 群：261±38mg 及び Na_2HPO_4 群：305±41mg）。

ラット腸管内水分量に対する作用（4.2.1.1-4）

雄性ラットに、本剤（総投与量として、0.3、1 及び 3g/kg）が経口投与され、最終経口投与 1.5 時間後の十二指腸起始部から直腸末端部までの腸管内容物湿重量及び腸管内容物乾燥重量から腸管内の水分重量が測定された。本剤最終投与後の腸管内水分重量は、用量依存的に増加し、対照群と比較して本剤 1g/kg 以上での有意な増加が認められた（対照群：1.72±0.15g、本剤 0.3g/kg 群：2.04±0.16g、本剤 1g/kg 群：6.11±0.31g 及び本剤 3g/kg 群：15.35±0.65g；本剤 1g/kg 群 vs 対照群及び本剤 3g/kg 群 vs 対照群： $p<0.001$ 、Dunnett の片側検定）。

イヌ腸管洗浄作用（4.2.1.1-5）

雄性ビーグル犬に本剤（総投与量として 1.5 及び 2g/kg）を経口投与後、初回水様便を排出するまでの時間が計測され、初回投与後 300 分の観察終了後、直腸末端から回盲部より吻側へ約 20cm の部位までの腸管内腔に残存している内容物の有無から腸管洗浄効果が評価された。対照群では初回投与後 300 分経過しても水様便は観察されなかった（初回水様便排出時間：300 分）。本剤群の初回水様便排出時間は、対照群に比べて有意に短縮した（本剤 1.5g/kg 群：81±10 分及び本剤 2g/kg 群：64±5 分；本剤 1.5g/kg 群 vs 対照群及び本剤 2g/kg 群 vs 対照群： $p<0.001$ 、Dunnett の片側検定）。また、本剤 1.5g/kg 投与群では、腸管内腔に一部粘液状又は泥状の内容物が認められたが、本剤 2g/kg 投与群では腸管内容物は認められなかった。

以上から申請者は、本剤は腸管内に水分を貯留して瀉下作用を示し、その結果腸管洗浄効果を発現すると説明した。

(2) 安全性薬理試験

安全性薬理試験は本剤の中枢神経系、呼吸器系、循環器系及び腎/泌尿器系に対する作用を検討するために、安全性薬理試験ガイドラインに準じて実施され、以下の通り報告された。

中枢神経系に及ぼす影響（4.2.1.3-1）

雄性ラットに本剤（0.1、0.3、1 及び 3g/kg）が単回経口投与され、投与前、0.5、1、2、4、6 及び 24 時間に機能観察総合評価法（FOB）により観察された。対照群には注射用水が経口投与された。本剤 0.3g/kg 及び 1g/kg で泥状便が、3g/kg では泥状便、水様便及びゼリー状便、探索行動の低

下及び立毛がそれぞれ認められた。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観察されなかった。

呼吸器系に及ぼす影響 (4.2.1.3-2)

雄性ラットに本剤 (0.1、0.3、1 及び 3g/kg) が単回経口投与され、投与前、0.5、1、2、4、6 及び 8 時間に呼吸数、一回換気量及び分時換気量が測定された。対照群には注射用水が経口投与された。本剤 3g/kg で軽度の呼吸数の低下が認められ、一回換気量の軽度な増加及び分時換気量の軽度な増加が認められた。

循環器系に及ぼす影響 (4.2.1.3-3)

雄性ビーグル犬に注射用水並びに本剤 (0.3、1 及び 3g/kg) が 7 日間隔で漸増的に単回経口投与され、各単回経口投与後 24 時間まで血圧及び心拍数が測定され、さらに長時間心電図検査が実施された。全本剤投与群で軽度な血圧下降と心拍数増加作用が認められた。また、本剤 1g/kg 以上で第 1 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。一方、本剤は心電図検査における、PR、QRS、QT、RR 時間及び QTc の各持続時間に影響しなかった。

申請者は、血圧あるいは心拍数に対する影響は本剤による瀉下作用及び嘔吐に関連した反応であると推察し、不整脈に対しては嘔吐に伴う二次的な影響であると説明している。

腎/泌尿器系に及ぼす影響 (4.2.1.3-4)

雄性ラットに本剤 (0.1、0.3、1 及び 3g/kg) を単回経口投与後 0～6 時間 (絶食及び絶水下) 及び 6～24 時間 (自由摂食及び摂水下) の蓄積尿について、尿量、比重、pH、タンパク及び電解質が測定された。対照群には注射用水が投与された。本剤投与後 0～6 時間の蓄積尿において、0.1g/kg 以上で尿中 Na が増加し、0.3g/kg 以上で尿量が減少し、尿比重が増加し、また、軽度の尿タンパクが認められた。本剤投与後 6～24 時間の蓄積尿においては、1g/kg 以上で尿中 Na が増加し、尿中 K が低下し、3g/kg で尿中 Cl が低下した。

申請者は、各パラメータの変動は、本剤の瀉下作用による体液水分量の消失と、その回復過程に対する腎及び泌尿器系の体液量と体液組成の調節によるものであると説明している。

(3) 薬力学的薬物相互作用試験

本剤は瀉下作用があり、申請者は、他剤の消化管からの吸収を低下させる可能性は容易に推察できるとして、本剤の薬力学的薬物相互作用に関する試験は実施されていない。

< 機構における審査の概略 >

(1) 安全性薬理試験について

機構は、本剤の効力を裏付ける試験では、臨床用法を想定した用法で本剤が分割経口投与されているが、安全性薬理試験は単回経口投与試験のみの実施であり、同用量を単回投与することと分割投与することの違い、及び安全性評価が適切に行われているか説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。有効性 (効力) を裏付ける試験としては可能な限り臨床用法に合致させた投与方法で実施する必要があると考えて 10 回分割経口投与としたが、分割投与とす

ると投与終了までに 2 時間以上要し、安全性薬理試験においては、「本剤の有している望ましくない薬理学的作用を検出し特定すること」を目的としていることから、投与手技に起因した影響により本剤の作用を正確に検出することが困難となると考え、本剤以外の因子による影響を可能な限り避けるため、単回経口投与とした。また、同用量の単回投与と分割投与における瀉下作用を比較すると、観察された便の性状と腸管水分重量の増加作用は同程度であったが、腸管内容物乾燥重量では分割投与時にのみ作用が認められたため、本剤の瀉下作用には投与回数による効力の違いが認められると考えるものの、安全性薬理試験では瀉下作用も加味して総合的に評価しているため、安全性評価は十分担保されているものと判断した。

機構は、安全性薬理試験において、本剤以外の因子による影響を可能な限り避けるため、単回経口投与試験として実施したと主張している点については、投与手技に起因する影響についても検討すべきであり、注射用水等のプラセボを対照とした反復投与試験（分割経口投与）を実施し、本剤の安全性を評価することは可能であると考え。また、単回投与時及び分割投与時において瀉下作用に差異が認められることから、本剤の瀉下作用により水分喪失及び電解質変動が認められる可能性があり、電解質変動により、心血管系のイベント発現のリスクが懸念されるため、本剤の効力を裏付ける試験で瀉下作用が認められた用法・用量においても心血管系への影響を評価する必要があると考える。しかし、効力を裏付ける試験において瀉下作用が認められた用量より高用量を用いて安全性薬理試験は実施されており、その場合でも電解質異常に起因するとみられる心血管イベントは発現しなかったと考えられるため、申請者の回答は了承できる。ただし、非臨床試験で電解質変動が認められたことから、臨床においても電解質異常に起因した事象発現には注意が必要となると考える。

(2) 電解質異常が及ぼす影響について

機構は、安全性薬理試験において、本剤投与群において不整脈の発現が認められており、一方、毒性試験では、電解質変動が認められていること（毒性試験成績については「3）毒性試験成績の概要（2）イヌ単回経口投与毒性試験」の項参照）から、電解質異常と不整脈の関連性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。ヒトでは血清 K 濃度が 3.0mEq/L 以下になると心電図上、T 波の平坦化、ST 低下、U 波の顕在化が起こり、2.0～2.5mEq/mL 以下に低下すると上室性及び心室性期外収縮が多発する。一方、イヌにおける不整脈発現と血清 K 濃度の下限値との関連は明らかとなっていないが、イヌ単回経口投与毒性試験において、本剤の投与により血中電解質の変動が認められ、特に不整脈との関連性が疑われた血清 K 濃度と血清 Ca 濃度の減少は投与 30 分後から認められ、投与 2～3 時間後で最大となった（本剤 1g/kg 投与時 投与前→投与 3 時間後、平均値±標準偏差、血清 K 濃度：4.90±0.14mEq/L→4.25±0.06mEq/L、血清 Ca 濃度：10.384mg/dL±0.30mg/dL→9.15mg/dL±1.00mg/dL）。しかし、安全性薬理試験で認められた不整脈はいずれも投与 20 分以内にみられているため、安全性薬理試験において認められた不整脈は同時期に発現した嘔吐に関係しており、電解質変動が不整脈に影響した可能性は少ないものと判断した。

機構は、安全性薬理試験において認められた不整脈は、嘔吐が出現した時間と相関があったことから、嘔吐と不整脈が関係している可能性はあると考える。しかし、同用量投与した単回経口投与

毒性試験においては電解質の変動も認められており、また、臨床試験においても電解質の変動が認められていることから、臨床使用される場合には心臓障害やてんかん等電解質変動に起因した事象の発現には注意する必要がある、臨床使用時には制限を設ける必要があると考える（適応患者の選別については、「4. 臨床に関する資料 3) 有効性及び安全性試験成績の概要 < 機構における審査の概略 > (4) 安全性について 本剤の投与対象について」の項参照。）

2) 薬物動態試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

非臨床における薬物動態については、ラットにおける経口投与試験 2 試験、ラットにおける腎クリアランス測定試験 1 試験が実施され、そのほかイヌ反復経口投与毒性試験の成績から本剤投与時の薬物動態について説明されている。各試料中の放射能は液体シンチレーションカウンターを用いて測定され、血清、尿、糞、胆汁及び各組織中の無機リンや総リン濃度はフィスケ・サバロー法を原理としたキットを用いて測定された。また、一部の血清中無機リン濃度の測定に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により実施された。なお、各試験は絶食下投与にて実施された。

(1) 吸収

ラットにおける本剤の ^{33}P 標識体経口投与時の薬物動態 (4.2.2.2-1)

雄性ラットに本剤の標識体投与液（本剤の標識化合物 ^{33}P 標識体：所定量の $^{33}\text{P}\text{-NaH}_2\text{PO}_4$ に非標識の $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 及び Na_2HPO_4 を添加したもの に注射用水を加えたもの）0.1g/kg が、15 分毎に 10 回経口投与（総投与量として 1g/kg）された。投与前並びに投与開始後 2、4、12、24 及び 120 時間後の血清中の放射能濃度、無機リン濃度及び総リン濃度、組織中の放射能濃度及び総リン濃度、並びに胆汁中及び尿糞中の放射能排泄率、無機リン濃度、総リン濃度が測定され、投与開始後 4 時間及び 24 時間時点において、全身オートラジオグラフィーが実施された（尿糞中の放射能排泄率、無機リン濃度、総リン濃度の測定においては投与後 144 時間及び 168 時間についても測定された）。

血清中の放射能濃度は投与開始後 2 時間に最高値（2.76mg eq. of Phosphorus/dL）を示した後、12 時間から 120 時間までの消失半減期（以下、 $t_{1/2}$ ）3.8 日で減少した。血清中放射能の濃度-時間曲線下面積（以下、AUC）について、 $\text{AUC}_{0-120\text{hr}}$ 及び $\text{AUC}_{0-\infty}$ はそれぞれ 72.1 及び 119mg eq. of Phosphorus·hr/dL であった。また、血清中無機リン濃度は、投与開始後 4 時間に最高濃度（10.5mg of Phosphorus/dL）を示した後、12 時間では減少し、24 及び 120 時間ではやや上昇した。血清中総リン濃度は、投与開始後 2 及び 4 時間で最高濃度（14.03mg of Phosphorus/dL）を示した後、無機リン濃度と同様の推移を示した。また、血清中総リン濃度の約 50～75%が無機リン濃度であった。

ラットにおける本剤経口投与時の血清中無機リン濃度の推移 (4.2.2.2-2)

雄性ラットに本剤 0.05、0.1 及び 0.3g/kg を 15 分毎に 10 回経口投与時（総投与量として、それぞれ 0.5、1 及び 3g/kg）の血清中無機リン濃度の測定が実施された。投与開始後 1.5～3 時間で最高血清中無機リン濃度（以下、 C_{max} ）に達し、 C_{max} はそれぞれ 0.5g/kg 投与群: 13.27mg/dL、1g/kg 投与群: 15.41mg/dL、3g/kg 投与群: 17.04mg/dL であった。その後、0.5g/kg 及び 1g/kg 投与群においては投与開始後 6 時間に、3g/kg 投与群においては投与開始後 10 時間でほぼ投与前値にまで低下した。無処置群及び注射用水投与群における血清中無機リン濃度はほとんど変動しなかった。 C_{max}

及び AUC_{0-10hr} は投与量の増加とともに増加したが、投与比に伴う増加は認められなかった。血清中無機リンの吸収及び消失は比較的ゆるやかに推移すると考察されている。

イヌにおける本剤の4週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-4)

イヌ (雌雄ビーグル犬) に本剤 0.1、0.3 及び 1g/kg の4週間反復経口投与毒性試験において、血清中無機リン濃度の測定が実施された。各投与量においてそれぞれ初回投与後 1.0、1.0 及び 0.8 時間に C_{max} (7.70mg/dL、11.17mg/dL 及び 11.46mg/dL) に達し、 AUC_{0-24hr} はそれぞれ 130.06mg·hr/dL、141.37mg·hr/dL 及び 136.03mg·hr/dL であり、投与量比に伴う増加は認められなかった。また、投与後 6 時間でほぼ投与前値にまで低下した。一方、4週間反復投与後の血液生化学検査において無機リンの低値を示す例が散見されたものの、血清中無機リン濃度推移には投与初日と明らかな差異は認められなかった。(毒性試験成績については「3) 毒性試験成績の概要 (6) イヌ4週間経口投与毒性試験」の項参照)

イヌにおける本剤単回経口投与毒性試験 (4.2.3.1-2)

イヌ (雌雄ビーグル犬) に本剤 0.5、1、2 及び 4g/kg の単回経口投与毒性試験における血液化学的検査結果から、血清中の Na 濃度の推移が評価された。1g/kg 群の雌雄で投与後 0.5～2 時間に Na の軽度の増加が認められたが、投与後 3 時間には投与前と同程度の値となった。(毒性試験成績については「3) 毒性試験成績の概要 (2) イヌ単回経口投与毒性試験」の項参照)

(2) 分布

ラットにおける本剤の ^{33}P 標識体経口投与時の薬物動態 (4.2.2.2-1)

雄性ラットに本剤の ^{33}P 標識体投与液 (総量として 1g/kg) 投与後の組織内放射能濃度は、投与開始後 4 時間では肝臓で最も高く、同時点の血清中放射能濃度の約 7 倍であり、ついで大腸、腎臓及び小腸では約 5～6 倍、脾臓及び肺ではそれぞれ約 2 倍、脳では約 0.2 倍であった。

投与開始後 12 時間では、肝臓で血清中放射能濃度の約 20 倍と最も高く、ついで大腸、腎臓及び小腸では約 10～16 倍、肺及び脾臓ではそれぞれ約 6 倍及び約 5 倍、脳では約 0.8 倍であった。

投与開始後 24 時間では肝臓で最も高く、血清中放射能濃度の約 22 倍であり、ついで腎臓、小腸及び大腸で約 15～18 倍、肺及び脾臓では約 10 倍、脳では約 2 倍であった。

投与開始後 120 時間では肝臓、大腸及び小腸では最高濃度の 20～28%に減少し、腎臓及び肺は最高濃度の 33%及び 49%に減少した。脾臓及び脳はこの時点で最高濃度を示した (それぞれ 5.37 及び 1.46mg eq. of Phosphorus/100g)。

組織内総リン濃度は投与前では脾臓で最も高く、血清中総リン濃度の約 16 倍であり、その他の組織では血清中総リン濃度の約 6～13 倍であった。投与開始後 4、12、24 及び 120 時間における肝臓、腎臓、肺、脾臓、全脳、小腸及び大腸の総リン濃度は、投与前値と比較して大きな差は認められなかった。経時的に全脳の放射能濃度が上昇していることから、脳へのリンの移行はゆるやかであると推察されている。

オートラジオグラフィーでは、投与開始後 4 時間で腸内容物に最も高い放射能が認められ、ついで骨、膀胱内尿で高かった。骨髓、腸、肝臓、脾臓、腎臓、胸腺、下顎腺、心臓、甲状腺、副腎、リンパ節、脾臓、胃内容物、胃、膀胱では、血液より高い放射能が認められ、他の組織は血液と同程度かそれより低い放射能であり、脳、眼球、白色脂肪では最も低かった。

投与開始後 24 時間では骨に最も高い放射能が認められ、ついで骨髄、胸腺、腸内容物で高く、他の大部分の組織についても血液より高い放射能が認められた。眼球、白色脂肪は最も低い濃度であった。これらのことから、脳とともに眼球及び白色脂肪へのリンの移行は比較的ゆるやかであると推察されている。

(3) 代謝

本剤は無機リンとナトリウムから構成されており、薬物代謝酵素による代謝の可能性はないとして実施されていない。

(4) 排泄

ラットにおける本剤の ^{33}P 標識体経口投与時の薬物動態 (4.2.2.2-1)

雄性ラットに本剤の ^{33}P 標識体投与液 (総量として 1g/kg) 経口投与時、投与開始後 168 時間までの尿中放射能排泄率は投与量の 31.4%、糞中放射能排泄率は投与量の 23.1%であった。

投与開始後 168 時間までの無機リンの排泄量は、尿中には 106.34mg、糞中には 161.64mg であり、総リンの排泄量は尿中には 112.12mg、糞中には 1.2g であったことから、尿中へは無機リンとして排泄されるが、糞中にはその大部分が無機リン以外の形態で排泄されると考察されている。

また、同試験において、絶食した雄性ラットに総胆管にカニューレ処置し、本剤の ^{33}P 標識体投与液 (総量として 1g/kg) 経口投与時、投与開始後 48 時間までに胆汁中には 0.3%、尿中には 37.3%、糞中には 16.2%の放射能が排泄された。投与開始後 48 時間における消化管内容物中放射能は投与量の 1.0%であった。投与開始後 48 時間までの胆汁への無機リンの排泄量は 1.43mg、総リンの排泄量は 2.81mg であり、胆汁を介するリン排泄の寄与は少ないと考察されている。

ラットにおける本剤の腎クリアランス測定試験 (4.2.2.5-1)

ラットの無機リンの腎排泄機構を検討する目的で、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ を静脈内持続投与時の無機リンの腎クリアランスが測定された。イヌリンの標識化合物 (以下、 ^3H -イヌリン) を、初回投与量として 55mg/kg 急速静脈内投与し、引き続き 1 時間にわたって ^3H -イヌリンを静脈内に 15mg/hr/kg の用量で持続投与後、イヌリン及び無機リンの腎クリアランスが測定された。持続投与中のイヌリンの腎クリアランスは 2.3 ~ 2.7mL/min/kg、無機リンの腎クリアランス (ベース値) は 1.03 ~ 1.40mL/min/kg であった。

この直後に、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 356mg/kg (無機リンとして 80mg/kg) を初回投与量として急速静脈内投与し、引き続き 2 時間にわたって $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 及び ^3H -イヌリンをそれぞれ 210.9mg/kg/hr (無機リンとして 47.4mg/kg/hr) 及び 15mg/kg/hr の用量で静脈内持続投与し、イヌリン及び無機リンの腎クリアランスが測定された。 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 投与開始直後の 20 分間におけるイヌリンの腎クリアランスは 2.65mL/kg/min であり、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 投与前と同程度の値であったが、その後は 1.10 ~ 1.38mL/kg/min と、投与前値より減少した。一方、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 投与開始後の 20 分間で無機リンの腎クリアランスは 4.25 ~ 5.82mL/min/kg と顕著に増大し、その後も高い値を維持した。

$\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 投与前の無機リンの腎クリアランスは GFR を反映するイヌリンの腎クリアランスの約 50%であり、少なくとも 50%以上の無機リンが尿細管から再吸収されていることを示している。一方、 $\text{NaH}_2\text{PO}_4 \cdot \text{H}_2\text{O}$ 投与後にはイヌリンの腎クリアランスが著しく低下し、GFR の低下が示唆されているにもかかわらず、無機リンの腎クリアランスは逆に著しく増大して GFR の 4 倍前

後の値を示したことから、申請者は本試験条件下での無機リンの腎クリアランスは、GFR よりも尿細管分泌の寄与の方が大きく、リンの腎クリアランスの上昇は、尿細管におけるリンの再吸収が飽和し、尿細管分泌が変動したためと推察している。

(5) 薬物動態学的薬物相互作用

本剤が無機リンとナトリウムから構成されるため、薬物動態学的薬物相互作用が起こる可能性は低いこと、また本剤の投与目的から考えて他剤と併用されることは極めて少ないこと、また成分として十分良く知られていることを理由として、申請者はその他の薬物動態試験の実施は不要と判断し、実施されていない。

< 機構における審査の概略 >

(1) 本剤の投与回数による薬物動態の違いについて

機構は、本剤の吸収、分布及び排泄を検討したラット経口投与試験(4.2.2.2-1)では、本剤の0.1g/kgを15分毎に10回に分割経口投与時の薬物動態が検討されていることから、単回投与(1回投与)時の薬物動態と比較して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。ラット2週間反復経口投与試験(4.2.3.3-1)において1度に総量を投与したときの血清中無機リン濃度を測定していることから、血清中無機リン濃度推移及び薬物動態パラメータについて、10回に分割して投与した試験成績と比較考察した。

単回投与時の1g/kg及び3g/kgにおいて、投与後1時間で血清中無機リン濃度が最大血中濃度到達時間(以下、 T_{max})に到達したのに対し、10回分割投与時には投与開始後3時間(投与終了後45分)で T_{max} に到達した。10回分割投与時の方が C_{max} としてやや高い値を示したものの(3g/kg投与時;単回投与時:15.46mg/dL、10回分割投与時:17.04mg/dL)血清中リン濃度推移には大きな差異はないものと思われた。同一条件における比較試験を実施していないことからの確に比較することはできないものの、分割投与によりやや T_{max} の遅延する傾向は認められたが、投与開始から6時間までについて C_{max} などの血清中無機リン濃度推移には著しい変動はないと考えられた。このことは、生体の必須元素であるリンは、特殊な機構により恒常性が保たれていることに起因していると考えられた。

機構は、本剤投与時の C_{max} 及びAUCにおいて用量に伴う増加が認められていないこと、また分割投与時と1回投与時にも血清中無機リン濃度推移に大きな差異は認められていないことから、本剤の3g/kgまでの投与量範囲では、血清中リン濃度に顕著な影響は与えないものとする。

(2) リンの蓄積について

機構は、ラットに本剤の ^{33}P 標識体を投与したときの組織分布について、脾臓及び脳では投与4時間後と比較して120時間後に放射能濃度が上昇していることから、組織中におけるリンの蓄積の程度について説明し、さらに、ヒトに本剤が投与された場合の影響について、臨床における有害事象との関連性と併せて考察し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。当該試験では、全脳及び脾臓の放射能濃度が経時的に増加傾向を示しているが、脳については他の組織に比較して放射能濃度が低く、また、同時に測定した投与前から投与120時間後の脳組織中総リン濃度は98.33~115.00mg of Phosphorus/100gであり、ほとん

ど変動は認められていないことから、脳においては標識体と非標識体の置換により放射能濃度の上昇が認められたものであり、総リン濃度に影響はないものとする。また、脾臓では肝臓と同様に高い総リン濃度を示しており、リンを含む消化酵素の生成などに関与している可能性が示唆されたが、脾臓中総リン濃度はバラツキの範囲で（123.33～243.67mg of Phosphorus/100g）ほぼ一定に推移していると考えられる。

以上の結果より、両組織ともに投与後 120 時間まで放射能濃度の上昇は認められたが、総リン濃度はほとんど変化しないことから、本剤の ^{33}P 標識体投与後の脳及び脾臓における放射能の蓄積について生体に与える影響は少ないと考える。また、本試験における放射能濃度推移は、リンの生体利用によるターンオーバー速度に依存して内在するリンと標識化したリンの置き換わりを示すものであるため、測定時間内で放射能濃度が上昇し続けていたとしても、本剤の評価に大きく影響するものではないと判断している。本剤は大腸内視鏡検査に用いる前処置薬であり毎日服用するものではないこと、さらに各組織における総リン濃度に大きな変化は認められないことから、蓄積性（残留性）に関しては、特に問題はないと考える。

組織内リン濃度の上昇による臨床使用時の影響については、本剤は単回投与であるためリンの蓄積は考えにくく、国内での臨床試験及び米国で Visicol について実施された臨床試験においてリンの蓄積が関与すると推定される有害事象は報告されていない。また、血清リン濃度が上昇する高リン血症では異所性石灰化症を惹起することが知られているため、米国での製造販売後を含む安全性情報について石灰化症に関して調査したところ、米国での Visicol の処方約200万件*（約5年10ヵ月間*）において、腎石灰沈着症が7件報告されていた。

以上から、本剤を服薬することによるリンの蓄積はほとんどないと考えている。

機構は回答を了承したが、本剤と同一成分である sodium phosphate 製剤において腎石灰沈着症が報告されていることから、添付文書等において情報を提示する必要があると考える。

3) 毒性試験成績の概要

<提出された資料の概略>

ラット及びマウスにおいて単回経口投与毒性試験、反復経口投与毒性試験（投与期間：2週間及び4週間）が実施された。また、腎臓における鉍質沈着を検討するために、ラットにおいて単回経口投与試験が実施された。

(1) ラット単回経口投与毒性試験（4.2.3.1-1）

絶食した雌性及び雄性ラットに注射用水を対照群として本剤 1、3 及び 10g/kg を単回経口投与時、1g/kg 群では雄で粘液便、3g/kg 群では雌雄で粘液便又は軟便及び自発運動抑制、雌でうずくまり姿勢及び呼吸緩徐、雄で投与翌日以降に糞量減少、軟便及び体重増加抑制が認められた。10g/kg 群では雌雄全例が死亡し、雄は投与 1 時間後から翌日までに、雌は投与 30 分後から 2 時間後までに死亡した。一般症状としては雌雄で自発運動抑制、呼吸緩徐、眼瞼下垂、横臥ないし腹臥及びよろめき歩行、雌で体温低下及び紅涙、雄で振戦、粘液便及び流涎が認められた。死亡例の剖検所見として、胃～回腸又は盲腸に水溶性粘液充満、胃の拡張、肝臓うっ血、肺に赤色化又は赤色斑と退縮不全、気管内泡沫液充満、尾部に暗赤色斑、組織学的所見として腺胃に出血、壊死及び炎症性細胞浸潤を伴う表層剥離、十二指腸粘膜剥離、前胃粘膜水腫状変化、肝臓及び腎臓のうっ血、尾部の上皮に局所壊死が認められた。ラットにおける致死量は 10g/kg と判断され、すべての死亡した動物で腸

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

管内に投与液量を上回る水溶性粘液の充満が認められたことから、腸管内腔に水分が分泌されたことによる脱水が死因と考えられた。

(2) イヌ単回経口投与毒性試験 (4.2.3.1-2)

絶食した雌性及び雄性イヌに注射用水を対照群として本剤 0.5、1、2 及び 4g/kg を単回経口投与时、0.5g/kg 以上で水様便、粘液便、軟便、血清無機リンの高値、食物の嘔吐、血清 K と Ca の軽度の低値、1g/kg 以上で泡沫液状の嘔吐、摂水量の増加、血清 Na と血清 Cl の高値、2g/kg 以上で水溶性又は泡沫液状の嘔吐が認められたが死亡例は認められず、イヌにおける概略の致死量は 4g/kg 以上と判断された。

(3) ラット 2 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-1)

雌性及び雄性ラットに注射用水を対照群として本剤 0.1、0.3、1 及び 3g/kg/day を 2 週間経口投与时、1g/kg/day 以上投与された雌及び雄で尿中 Na 排泄量の増加、3g/kg/day 投与された雌及び雄で摂水量の増加、軟便、泥状便、水様便、尿検査で K 及び Cl 排泄量の減少、血液生化学的検査で無機リンの減少、腎臓重量の増加、3g/kg/day 投与された雄で腺胃部粘膜散在性赤色斑、3g/kg/day 投与された雌でコレステロール、リン脂質の増加及び Na の減少が認められた。病理組織学的検査では、0.3g/kg/day 以上投与された雌と 3g/kg/day 投与された雄で腎臓髓質外層尿管腔内と腎乳頭に鉍質沈着、腎乳頭部に好中球浸潤/尿細管上皮過形成、1g/kg/day 以上の雄で腎盂の拡張、3g/kg/day 雄で腺胃部粘膜に鉍質沈着、3g/kg/day 雌雄で腺胃部粘膜に硝子滴が認められた。

4 週間の休薬試験が注射用水を対照群として 1 及び 3g/kg/day について実施され、軟便及び泥状便が 3g/kg/day 投与された雌及び雄で認められ、病理組織学的検査では 1g/kg/day 投与された雌と 3g/kg/day 投与された雌及び雄で腎臓髓質外層尿管腔内に鉍質沈着、3g/kg/day 投与された雄で腺胃部粘膜に鉍質沈着が認められた。3g/kg/day 投与された雄と 1g/kg/day 投与された雌で認められた腎臓及び胃における鉍質沈着を毒性とし、無毒性量は雄 1g/kg/day 及び雌 0.3g/kg/day と判断された。

(4) ラット 4 週間反復経口投与毒性試験 (4.2.3.2-2)

雌性及び雄性ラットに注射用水を対照群として本剤 0.1、0.3 及び 1g/kg/day を 4 週間経口投与时、0.3g/kg/day 投与された雄と 1g/kg/day 投与された雌及び雄で尿中 Na 排泄量の増加が認められた。腎臓髓質外層尿管腔内に軽度の鉍質沈着が対照群を含めたすべての群で認められたが、1mg/kg/day 投与された雌及び雄で発現頻度が高かった。腎臓の鉍質沈着を毒性とし、無毒性量は 0.3g/kg/day と判断された。

(5) イヌ 2 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-3)

雌性及び雄性イヌに注射用水を対照群として本剤 0.1、0.3、1 及び 3g/kg/day を 2 週間経口投与时、対照群を含めたほぼ全ての群で嘔吐、軟便、泥状便、水様便及び粘液便が認められたが、1g/kg/day 以上では発現頻度が増加した。病理組織学的検査では、1g/kg/day 以上投与された雌及び雄で腎臓皮質尿管腔内に鉍質沈着、腎臓皮質尿管上皮の好塩基性変化・尿管上皮の萎縮及び萎縮尿管周囲に単球浸潤、3g/kg/day 投与された雄で腎乳頭集合管上皮の増生を伴った間質への単球浸潤、3g/kg/day 投与された雌及び雄で腸管膜リンパ節髓質洞に貪食したマクロファージが認められた。注射用水を対照群として 4 週間の休薬試験が 1 及び 3g/kg/day 群で実施され、1g/kg/day 投与された雄

及び 3g/kg/day 投与された雌で腎臓皮質尿細管腔内に鉍質沈着、3g/kg/day 投与された雌及び雄で腸管膜リンパ節髓質洞に貪食したマクロファージが認められた。腎臓の鉍質沈着等を毒性とし、無毒性量は 0.3g/kg/day と判断された。

(6) イヌ 4 週間経口投与毒性試験 (4.2.3.2-4)

雌性及び雄性イヌに注射用水を対照群として本剤 0.1、0.3 及び 1g/kg/day を 4 週間経口投与時、対照群を含めたほぼ全ての群で嘔吐、0.1g/kg/day 雌で軟便、雄で泥状便及び水様便、0.3g/kg/day 以上投与された雌及び雄で軟便、泥状便及び水様便が認められた。血液生化学的検査で 0.1g/kg/day 投与された雄及び 0.3g/kg/day 以上投与された雌及び雄で無機リン、1g/kg/day 雌で Ca の低値が認められた。病理組織学的検査では、0.3g/kg/day 投与された雄及び 1g/kg/day 投与された雌及び雄で腎臓皮質尿細管腔内に鉍質沈着、皮質尿細管上皮の好塩基性変化、皮質尿細管上皮の萎縮、萎縮尿細管周囲に単球浸潤が認められた。腎臓の鉍質沈着等を毒性とし、無毒性量は雄 0.1g/kg/day 及び雌 0.3g/kg/day と判断された。

(7) ラット腎臓における鉍質沈着に関する試験 (4.2.3.7.7-1)

雌性及び雄性ラットに注射用水を対照群として本剤 3g/kg を単回経口投与後 1 日と 28 日目に剖検を実施し、腎臓の病理組織学的検査を行った。髓質外層の尿細管腔内に限局性の軽度な鉍質沈着が投薬群の投与後 1 日及び 28 日目並びに対照群の投与後 28 日目に認められたが、本剤群で認められた所見は、頻度及び程度とも、自然発生で認められるものとほぼ同等であり、本剤との関連は、明確ではなかった。

< 機構における審査の概略 >

(1) 遺伝毒性試験及び生殖毒性試験が実施されていない点について

機構は、遺伝毒性試験及び生殖発生毒性試験が実施されてないことについて、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本剤の有効成分である NaH_2PO_4 で Ames 試験が、 Na_2HPO_4 で Ames 試験及び染色体異常試験が実施され、いずれの試験においても陰性の結果であった (Food and Chem Toxicol 39: 759-786, 2001) ことから、本剤に遺伝毒性はないものと判断された。また、ラット及びイヌの 2 週間及び 4 週間反復投与毒性試験で生殖関連臓器に病理組織学的異常が認められていないことや、 NaH_2PO_4 及び Na_2HPO_4 の生殖毒性や催奇形性を含めて陽性を示す報告はないこと (Food and Chem Toxicol 39: 759-786, 2001) などから、本剤が単剤使用で生殖毒性を有する可能性は低いと判断した。

機構は、回答を了承した。

(2) 鉍質沈着について

機構は、鉍質沈着の発生メカニズム及びヒトへのリスクについて申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。腎臓の鉍質沈着の原因については、本剤の反復投与により血中にリンが吸収され、一時的に高リン酸血症状態となったためと考えられる。腎鉍質沈着に関する検討の単回投与試験で非常にわずかながら、尿細管内に鉍質沈着が認められたが、その程度は対照

群と差はなく、観察された鉍質沈着が腎機能に影響を及ぼす可能性は非常に少ないと考えられる。一方、ラット 2 週間及び 4 週間投与試験で認められた胃における鉍質沈着は、その発現部位は腺胃粘膜の胃底腺領域の腺頸部及び腺体部で、自然発生する好発部位であるが、本剤投与により鉍質沈着の発現時期とその程度が増強された可能性が考えられると回答した。

機構は、本剤投与により動物で認められた鉍質沈着が、ヒトで発現する可能性について否定できないが、沈着の原因は血液及び体液中のミネラルバランスの不均衡が長期間持続することによると考え、臨床投与量としては大量（50g）であるものの本申請の単回投与において直ちに問題となる可能性は低いと判断した。しかし、本剤と同一成分である sodium phosphate 製剤において腎石灰沈着症が報告されていることから、添付文書等において情報を提示する必要があると考える。

4. 臨床に関する資料

1) 生物薬剤学的試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

(1) 生物薬剤学試験（5.3.1.3-1）

臨床試験に使用した製剤及び市販予定製剤について、*in vitro* での溶出挙動による同等性評価が実施された。なお、いずれの製剤も処方は同一である。試験液として、崩壊試験第 液 及び水が使用された。第

相臨床試験使用製剤を標準製剤としたとき、「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 12 月 2 日 医薬審発第 487 号）及び「後発医薬品の生物学的同等性試験ガイドライン等の一部改正について」（平成 13 年 5 月 31 日 医薬審発第 786 号）に準じて製剤間の同等性を評価した結果、すべての溶出試験条件においていずれの試験製剤も標準製剤との同等性が確認された。

2) 臨床薬理試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

(1) 第 相臨床試験（試験番号 A010101*：5.3.3.1-1 及び 2）< 20 年 月 ~ 20 年 月 >

20 歳以上 50 歳未満の健康成人男性 45 例（各本剤群 6 例、各対照群 3 例）を対象として、本剤の安全性及び血清リン濃度推移を検討する目的で、ランダム化非盲検試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、本剤を 5 錠（5g）ずつ 200mL の水で 15 分毎に、1 回投与法では計 6、8 及び 10 回（それぞれ、30g、40g 及び 50g：以下、それぞれ、30g 群、40g 群及び 50g 群）、又は 2 回投与法では、計 6 回経口投与後、1 回目の服用開始から 12 時間後に 2 及び 6 回（それぞれ、30g+10g 及び 30g+30g、以下 30g+10g 群、30g+30g 群）経口投与することとされた。対照群としては、本剤各群について同様の用法で、200mL の水を 15 分毎に飲水することとされた。

総投与症例の 45 例全例が安全性及び血清リン濃度推移の解析対象とされた。

安全性について、本剤群では全例（30/30 例）に、対照群では 13.3%（2/15 例）に有害事象が認められた。因果関係が否定されなかった有害事象（以下、副作用）は 30g+30g 群及び 40g 群それぞれ 1 例に起立性低血圧が、本剤投与群全例に血清無機リン上昇が認められた。なお、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

本剤投与後の血清リン濃度の推移は、1 回投与法では投与開始 3 ~ 3.5 時間後に最高血清リン濃度

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

(以下、 C_{max}) (平均値±標準偏差はそれぞれ、30g 群: 7.6±0.6mg/dL、40g 群: 9.4±2.0mg/dL 及び 50g 群: 9.1±0.7mg/dL) に到達し、その後、6～7.9 時間の半減期 (以下、 $t_{1/2}$) で減少し、投与開始 8～24 時間後にはほぼ投与前値にまで低下した。血清リン濃度-時間曲線下面積 (以下、 AUC_{all}) には 3 群間で差は認められなかった。投与後の血清リン濃度から投与前値を差し引いた値より算出した補正 AUC_{all} は、投与量の増加とともに増加したが、補正 C_{max} については、用量の増加に伴う増加は認められなかった。

2 回投与法では、血清中無機リン濃度において投与間隔に応じた 2 つのピークが認められたが、2 回目投与後の $t_{1/2}$ (30g+10g 群: 8.8±2.6 時間及び 30g+30g 群: 5.6±1.2 時間) は 1 回投与法における $t_{1/2}$ と差は認められなかった。2 回目投与後の最高血清リン濃度 (以下、 C_{max2} : 平均値±標準偏差) は 30g+10g 群 (7.7±0.6mg/dL) より 30g+30g 群の方が高かったが (9.5±0.8mg/dL)、 C_{max2} 及び AUC_{all} には投与量との間に明確な関係は認められなかった。

1 回投与法及び 2 回投与法において投与量と血清中無機リン濃度の間に明確な関連性が認められなかったことについて、申請者は、恒常性を維持するために、血清中無機リン濃度を一定に調節する生体機構が働いているためと考察している。

(2) 臨床薬理試験 (試験番号 A010302*: 5.3.5.2-1 及び 2<20 年 月～20 年 月>)

大腸内視鏡検査が必要とされる患者 (目標症例 25 例) を対象に、本剤 50g 経口投与時の有効性及び安全性を検討し、大腸内視鏡検査時に認められる不溶成分の検討を行う目的で、非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は大腸内視鏡検査の 4～6 時間前から本剤を 5 錠 (5g) ずつ約 200mL の水で 15 分毎に計 10 回 (計 50g) 経口投与することとされた。

総投与例 25 例全例が Full Analysis Set (以下、FAS) 及び安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である全般的腸管洗浄効果*の有効率は 88.0% (22/25 例、95%信頼区間 [70.0%, 95.8%]) であった。

安全性について、有害事象は 60.0% (15/25 例) に、副作用は 28.0% (7/25 例) に認められ、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。1 例に「嘔吐・胃不快感・血中リン増加」が認められ治験が中止された。なお、3%以上の頻度で認められた有害事象は以下の通りであった。

<有害事象一覧 (臨床検査値異常を含む) (n=25) >

自覚症状・他覚所見	例数	(%)	臨床検査値異常	例数	(%)
悪心	1	(4.0)	血中トリグリセリド増加	8	(32.0)
嘔吐	1	(4.0)	ALT 増加	2	(8.0)
胃不快感	1	(4.0)	γ -GTP 増加	2	(8.0)
肛門周囲痛	1	(4.0)	血中ビリルビン増加	2	(8.0)
四肢不快感	1	(4.0)	血中 K 減少	2	(8.0)
頭痛	1	(4.0)	血中リン増加	2	(8.0)
感覚減退	1	(4.0)	白血球減少	1	(4.0)
味覚異常	1	(4.0)	AST 増加	1	(4.0)
			抱合ビリルビン増加	1	(4.0)
			血中リン減少	1	(4.0)
			尿中ブドウ糖陽性	1	(4.0)
			心電図 ST-T 変化	1	(4.0)

* 大腸内視鏡検査時の直腸～回盲部における全体的な腸管洗浄効果を治験担当医師が以下の 5 段階で判定し、1) 及び 2) 以上を「有効」と定義した。1) 腸管内に残留物がほとんどみられず良好な観察が可能 2) わずかに残留物が存在するものの観察に支障をきたさない 3) 残留物の存在が観察に支障をきたす 4) 残留物が多く観察が不可能 (残留物が多く大腸内視鏡検査が不可能であり再処置が必要) 5) 判定不能 (排便効果得られず、服薬不良、その他)

*: 新薬承認情報提供時に置き換えた

不溶成分に関する調査について、大腸内視鏡検査が実施された 23 例全例において、不溶成分が大腸のいずれかの部位に認められた。採取した大腸内に認められた沈殿物の乾燥重量（平均値±標準偏差）は $1,922 \pm 1,206 \text{mg}$ であり、その中にリン酸 $16.3 \pm 13.2 \text{mg}$ 、セルロース $1,298 \pm 809 \text{mg}$ 及びステアリン酸マグネシウム $24.7 \pm 14.7 \text{mg}$ が認められた。本剤 50g 中のリン酸換算量は約 35g であることから、沈殿物中のリン酸量は投与量の約 0.05%と微量であった。また、セルロースは採取した大腸内に認められた沈殿物の約 70%であった。

< 機構における審査の概略 >

機構は、1 回投与法の 30～50g においては、投与前値による補正時の AUC_{all} は投与量に依存して増加する傾向が示唆されているが、補正 C_{max} は用量の増加に伴う増加が認められないことから、ラットにおける成績と同様に、血中リン濃度に対する恒常性維持の機能がある程度関与しているものとする。しかしながら、本剤投与後約 12 時間まで、基準値の上限（ 4.5mg/dL ）を超える血中リン濃度を示しており、血中リン濃度が投与後 12 時間程度の間上昇することは临床上直ちに問題が生じる可能性は少ないと考えるものの、血中リン濃度推移には生体の恒常性維持機能が関与していると考えられることから、腎機能障害や電解質異常を起こす素因のある患者では、血中リン濃度の予想以上の上昇や基準値範囲内に回復するまでに時間を要することによる安全性上の問題が懸念される。

また、申請者は、腎機能低下患者における本剤の薬物動態を説明するために、米国で Visicol を 25～79 歳の患者を対象とした臨床試験における血中リン濃度推移から、一般に腎機能が低下している高齢者における薬物動態について、50 歳未満のグループと 50～70 歳以上のグループで差異がない旨を説明しているが、Visicol では本剤と服薬量、飲水量及び投与方法が異なること、また当該試験においても十分な評価可能例数が確保できず信頼性の高い $t_{1/2}$ が得られなかったと述べていることから、腎機能低下患者における本剤の薬物動態について当該試験成績から推測することは困難と考える。したがって、腎機能低下患者及び血中電解質バランスに異常を来しやすい患者における薬物動態については明らかにされていないと考える。

3) 有効性及び安全性試験成績の概要

< 提出された資料の概略 >

(1) 第 相臨床試験（試験番号 A010201*：5.3.5.1-1 及び 2<20 年 月～20 年 月>）

20 歳以上 80 歳未満の大腸内視鏡検査が必要な患者（目標症例 1 群 60 例、計 240 例）を対象に、腸管洗浄効果を指標とした本剤の臨床推奨用量を検討する目的で、中央登録を用いた最小化法による動的割付を行う非盲検並行群間比較試験が国内 4 施設で実施された。

用法・用量は当日投与法として大腸内視鏡検査の 4～6 時間前から本剤を 1 回あたり 5 錠（5g）ずつ約 200mL の水で 15 分毎に、計 6 回 30g（30g 群）、計 8 回 40g（40g 群）及び計 10 回 50g（50g 群）を経口投与すること、2 日間投与法として大腸内視鏡検査の 16～20 時間前（内視鏡検査前日）から同様に計 6 回 30g、更に投与開始時から 12～14 時間後（内視鏡検査日）に再度計 6 回 30g（30g+30g 群）を経口投与することとされた。

総投与例 281 例（30g 群：71 例、40g 群：71 例、50g 群：70 例及び 30g+30g 群：69 例）が FAS 及び安全性解析対象とされた。

有効性について、主要評価項目である全般的腸管洗浄効果の有効率は、30g 群 76.1%（54/71 例、

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

95%信頼区間 [64.5%, 85.4%] 以下同) 40g 群 74.6% (53/71 例、[62.9%, 84.2%]) 50g 群 92.9% (65/70 例、[84.1%, 97.6%]) 及び 30g+30g 群 88.4% (61/69 例、[78.4%, 94.9%]) であった。

安全性について、有害事象は、30g 群 50.7% (36/71 例) 40g 群 52.1% (37/71 例) 50g 群 58.6% (41/70 例) 及び 30g+30g 群 84.1% (58/69 例) に認められ、副作用は 30g 群 36.6% (26/71 例) 40g 群 42.3% (30/71 例) 50g 群 41.4% (29/70 例) 及び 30g+30g 群 76.8% (53/69 例) に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。40g 群で「悪心・腹痛 NOS・紅斑・血中リン増加」が、30g+30g 群で「悪心・血中リン増加」が各 1 例に認められ、治験が中止された。なお、いずれかの群で 3%以上の頻度で認められた有害事象は以下の通りであった。

<いずれかの群で 3%以上の被験者に認められた有害事象一覧(臨床検査値異常を含む)>

	30g 群		40g 群		50g 群		30g+30g 群	
安全性解析対象例数	71		71		70		69	
有害事象	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)	例数	(%)
自覚症状・他覚所見								
悪心	3	(4.2)	5	(7.0)	8	(11.4)	8	(11.6)
腹部膨満	2	(2.8)	4	(5.6)	3	(4.3)	5	(7.2)
嘔吐 NOS	0	(0.0)	1	(1.4)	4	(5.7)	3	(4.3)
上室性期外収縮	2	(2.8)	0	(0.0)	3	(4.3)	0	(0.0)
心室性期外収縮	3	(4.2)	2	(2.8)	0	(0.0)	1	(1.4)
臨床検査値異常								
血中 K 減少	7	(9.9)	10	(14.1)	9	(12.9)	25	(36.2)
血中ビリルビン増加	8	(11.3)	7	(9.9)	6	(8.6)	19	(27.5)
血中リン減少	3	(4.2)	8	(11.3)	6	(8.6)	15	(21.7)
AST 増加	2	(2.8)	4	(5.6)	6	(8.6)	6	(8.7)
血中トリグリセリド増加	2	(2.8)	3	(4.2)	6	(8.6)	3	(4.3)
ALT 増加	0	(0.0)	2	(2.8)	1	(1.4)	5	(7.2)
血中リン増加	5	(7.0)	3	(4.2)	1	(1.4)	3	(4.3)
γ-GTP 増加	2	(2.8)	0	(0.0)	4	(5.7)	4	(5.8)
血中コレステロール増加	0	(0.0)	1	(1.4)	2	(2.9)	4	(5.8)
血中 LDH 増加	4	(5.6)	3	(4.2)	4	(5.7)	3	(4.3)
血中 Ca 減少	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	3	(4.3)
心電図 T 波逆転	1	(1.4)	0	(0.0)	1	(1.4)	3	(4.3)
血中 K 増加	3	(4.2)	0	(0.0)	1	(1.4)	0	(0.0)

申請者は、主要評価項目である本剤の全般的腸管洗浄効果における有効率が 80～90%以上を示した投与群は 50g 群及び 30g+30g 群であったこと、安全性において副作用発現率は 50g 群で 41.4%、30g+30g 群で 76.8%であったこと、さらに 30g+30g 群の 2 日間投与法の煩雑さも考慮し、臨床推奨用量として当日投与法である 50g を選択している。

(2) 第 相臨床試験 (試験番号 A010301* : 5.3.5.1-3 及び 4<20 年 月~20 年 月>)

20 歳以上 80 歳未満の大腸内視鏡検査が必要な患者 (目標症例数 1 群 220 例、計 440 例) を対象に、本剤の経口腸管洗浄剤であるニフレックを対照薬として有効性及び安全性を検討する目的で、中央登録を用いた最小化法による動的割付を行う非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、本剤群では大腸内視鏡検査の 4～6 時間前から本剤を 5 錠ずつ約 200mL の水で 15 分毎に計 10 回 (計 50g) 経口投与することとされ、対照群ではニフレック 1 袋を水に溶解し約 2L の溶解液としたものを大腸内視鏡検査の 4～6 時間前から 1 回あたり 180mL ずつ 10 分毎に計 12～23 回 (計 2～4L) 経口投与することとされた。

総投与例 477 例 (本剤群 : 239 例及びニフレック群 : 238 例) が FAS 及び安全性解析対象とされ

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた

た。FAS から、有害事象による中止 12 例（本剤群：1 例及びニフレック群：11 例）、被験者希望による中止 1 例（ニフレック群：1 例）、服薬不良（本剤服薬錠数が 44 錠以下）による逸脱 2 例（本剤群：2 例）を除く 462 例（本剤群：236 例及びニフレック群：226 例）が Per Protocol Set（以下、PPS）とされた。

有効性について、主要評価項目である全般的腸管洗浄効果の有効率は本剤群及びニフレック群において、それぞれ 93.7%（224/239 例）及び 91.6%（218/238 例）であり、有効率の差は 2.1%（95%信頼区間 [-2.5%, 6.8%]）であった。有効率の差の 95%信頼区間の下限値は、ニフレックに対する非劣性の限界値として事前に定めた -10%を上回った。

安全性について、有害事象は、本剤群 69.5%（166/239 例）及びニフレック群 55.5%（132/238 例）に認められ、有害事象（臨床検査値）は、本剤群 66.1%（158/239 例）及びニフレック群 45.4%（108/238 例）に認められた。副作用は本剤群 51.5%（123/239 例）及びニフレック群 37.0%（88/238 例）に認められ、副作用（臨床検査値）は、本剤群 49.4%（118/239 例）及びニフレック群 27.3%（65/238 例）に認められた。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。本剤群で「悪心・血中リン増加」の 1 例、ニフレック群で悪心、嘔吐、腹部膨満感及び腹痛等が認められた 11 例で治験が中止された。なお、いずれかの群で 3%以上の頻度で認められた有害事象は以下の通りであった。

<いずれかの群で 3%以上の被験者に認められた有害事象一覧（臨床検査値異常を含む）>

	本剤群		ニフレック群	
安全性解析対象例数	239		238	
有害事象	例数	(%)	例数	(%)
自覚症状・他覚所見				
悪心	8	(3.3)	13	(5.5)
臨床検査値異常				
血中 K 減少	52	(21.8)	7	(2.9)
血中トリグリセリド増加	43	(18.0)	45	(18.9)
血中ビリルビン増加	40	(16.7)	20	(8.4)
血中リン減少	31	(13.0)	9	(3.8)
抱合ビリルビン増加	28	(11.7)	12	(5.0)
ALT 増加	21	(8.8)	14	(5.9)
AST 増加	19	(7.9)	13	(5.5)
γ-GTP 増加	11	(4.6)	9	(3.8)
尿中タンパク陽性	9	(3.8)	7	(2.9)
白血球数増加	3	(1.3)	9	(3.8)
血中リン増加	8	(3.3)	4	(1.7)

<機構における審査の概略>

(1) 本剤の臨床的位置づけについて

機構は、本邦における大腸内視鏡検査前処置の現状と本剤の位置付けについて申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。本邦における大腸内視鏡検査の前処置法には、PEG 電解質溶液（ニフレック）を用いる全腸管洗浄法及び塩類下剤であるマグコロール P 希釈液を用いた大量等張マグコロール法がある。ニフレックは高い洗浄度を示し、血清電解質にほとんど影響を与えないが、製剤特有の味の問題もあるため、必要量を服薬できない患者が存在する。マグコロール P はニフレックに比較し味の点では受容性はあるが、腸管洗浄効果は若干劣り、更に本剤と同様に電解質に影響を与える問題がある。一方、本剤は、有効性については、第 Ⅲ 相臨床試験で全般的腸管洗浄効果についてニフレックに対する本剤の非劣性が検証されており、副次評価項目として設定した受

容性に関する被験者のアンケート結果から、ニフレックよりも受容性が高いという結果（「まあまあ受け入れやすい」以上の受け入れやすさ[†] 本剤群：80.3% 192/239 例 及びニフレック群：58.0% 138/238 例）が得られている。自他覚症状の有害事象発現率は本剤群（9.6% 23/239 例）ではニフレック群（12.6% 30/238 例）に比較し低かったが、臨床検査値異常の有害事象発現率は本剤群（66.1% 158/239 例）ではニフレック群（45.4% 108/238 例）よりも高かった。

以上のことから、腸管洗浄剤の主目的である腸管洗浄効果の高さからは、本剤またはニフレックが選択され、加えて受容性の高さから本剤が選択され得ると考える。しかし、電解質異常や心臓疾患を有する患者の場合は、安全性を考慮してニフレックが選択されることが考えられる。マグコロール P は、錠剤が服用し難い場合やニフレックの必要量を服用できない場合に選択されることが考えられる。

機構は、本邦における大腸疾患は近年増加傾向にあり、大腸疾患の診断のためには大腸内視鏡検査が不可欠であるが、現状の前処置法は個々に問題点を有してしており、不十分な前処置は診断に支障をきたすことを考えると、腸管内洗浄効果が高く安全性と忍容性に優れた大腸内視鏡検査の前処置法の開発は重要であると考えられる。有効性についてはニフレックに対する本剤の非劣性が検証されている（「(2) 有効性について 全般的腸管洗浄効果の有効率について」の項参照）。安全性については本剤群で電解質異常、特に血中 K 濃度減少の有害事象がニフレック群に比し高頻度（本剤群：21.8% 52/239 例 及びニフレック群：2.9% 7/238 例 第 Ⅲ 相臨床試験）で認められているが（「(4) 安全性について 電解質異常について」の項参照）、一方、有効性評価で「無効」と判定された患者（本剤群 15/239 例、ニフレック群 20/238 例）のうち、悪心、嘔吐、腹部膨満、腹痛等の有害事象により服薬中止となり大腸内視鏡検査未実施となった症例が本剤群で 1 例、ニフレック群で 11 例であったことも考慮すると、受容性の点で利点を有する可能性はあるものと考えられる（「(2) 有効性について 受容性について」の項参照）。したがって、本剤についても、類薬であるニフレックと同様な有効性を有していると考えられるが、安全性の観点から心臓及び腎臓障害等の電解質変動に起因する有害事象に注意するなど、対象患者の選択に留意が必要であることから、臨床的位置づけとしては、前処置法の選択肢の一つとなるものと考えられる（本剤の対象患者を限定することについては「(4) 安全性について 本剤の投与対象について」の項参照）。

(2) 有効性について

治験担当医師と写真判定委員会による有効性評価の違いについて

機構は、第 Ⅲ 相臨床試験において、主要評価項目である全般的腸管洗浄効果の判定について、治験担当医師と写真判定委員会の判定が異なった症例が、本剤群で 9 例及びニフレック群で 2 例の計 11 例認められたことから、全般的腸管洗浄効果の判定基準が医療機関の間で統一されていない可能性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第 Ⅲ 相臨床試験においては、治験実施施設及び治験担当医師の判定を統一するために、腸管洗浄効果の判定時期を大腸内視鏡検査後の大腸内視鏡抜去時に統一するとともに、治験実施計画書には 3 名の写真判定委員及び 1 名の医学専門家が事前に作成した「全般的腸管洗浄効果判定時に参考とする評価基準サンプル」を添付した。一方、写真判定委員会における評価では、「全般的腸管洗浄効果判定時に参考とする評価基準サンプル」を参考

[†] 被験者の受容性について、以下の内容を「被験者記載用アンケート用紙」へ記録させた。今回服用した治験薬での前処置は受け入れやすいですか。(1) 受け入れやすい (2) まあまあ受け入れやすい (3) 少し受け入れ難い (4) 受け入れ難い

に、主要評価項目である全般的腸管洗浄効果の「有効」を「観察に支障をきたさない」、「無効」を「観察に支障をきたす」と対応させて盲検下で 2 段階評価することとし、治験担当医師による評価の再現性を検討した(主要評価項目である全般的腸管洗浄効果の判定基準については、「3) 有効性及び安全性試験成績の概要 (1) 国内第 相臨床試験」の項参照)。その結果、全般的腸管洗浄効果と写真判定委員会の判定の一致割合は本剤群 96.2% (228/237 例)、ニフレック群 99.2% (236/238 例)、全体で 97.7% (464/475 例)であった。

治験担当医師と写真判定委員会で判定が異なった原因について検討したところ、判定が不一致の症例(11 例)のうち本剤群の 6 例が同一医療機関の症例であり、大腸内視鏡挿入時における本剤の不溶成分除去の手間を評価に加味して「無効」と判定されていた。その他の 5 例に関しては、3 名の写真判定委員間の判定も一致しなかった。なお、大腸内視鏡挿入時における不溶成分除去の手間を評価に加味していた 1 医療機関(有効率 65.0% (13/20 例))を除く 7 施設では、本剤群の全般的腸管洗浄効果の有効率は同様であった(91.4~100.0%)。

以上の点、並びに臨床薬理試験、第 相臨床試験及び第 相臨床試験における全般的腸管洗浄効果の有効率はほぼ同様であることから、全般的腸管洗浄効果の評価基準における評価の信頼性は十分確保されていたものとする。

機構は、8 施設のうち 1 施設で有効率が大きく異なっていたことについては、高頻度で不溶成分が出現するにもかかわらず、それに対する評価を事前に統一していなかったためと考えられることから、治験の実施体制が十分ではなかったものとする。しかしながら、その他の 7 施設及び第 相臨床試験においてはほぼ同様な有効率(第 相試験 7 施設における有効率:96.3% 211/219 例 及び第 相試験における本剤 50g 群の有効率:92.9% 65/70 例)が得られていること、主要評価と判定委員会の評価との相違も当該 1 医療機関を除きほとんどみられなかったことから、本剤の有効性は認められたと考えた。また、主要評価項目における「有効」の定義を、5 段階評価のうち「腸管内に残便がほとんど見られず良好な観察が可能」及び「大腸内視鏡検査の観察に支障をきたさない」の 2 段階としており、実医療現場では担当の医師が「大腸内視鏡検査の観察に支障をきたさない」ことが重要であると考えられるため、前処置法としての適確性を評価するための主要評価項目として適切であると考えた。なお、評価基準の統一化に問題があった点については、申請者が今後実施する治験において、治験実施体制の改善が必要とする。

全般的腸管洗浄効果の有効率について

機構は、第 相臨床試験において、臨床推奨用量選択の基準を 80~90%以上の有効率が得られることとした根拠について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤のような大腸内視鏡検査の前処置薬は、服薬したほとんどの患者で十分に腸管洗浄効果が得られる必要があり、またニフレックの臨床試験では腸管洗浄効果として 89.2~98.6%の有効率が得られていることから(薬理と治療 26: 597-610, 1998; 薬理と治療 17: 4491-4510, 1989; 薬理と治療 17: 4473-4489, 1989; 薬理と治療 17: 4511-4527, 1989)、有効率 80~90%以上を基準としたと述べた。

第 相臨床試験においては、全般的腸管洗浄効果の有効率は本剤群及びニフレック群において、それぞれ 93.7% (95%信頼区間 [89.9%, 96.1%]) 及び 91.6% (95%信頼区間 [87.3%, 94.4%]) で、有効率の差は 2.1% (95%信頼区間 [-2.5%, 6.8%]) であり、有効率の差の 95%信頼区間の下限値

は、ニフレックに対する非劣性の限界値として事前に定めた-10%を上回り、有効性についてニフレックに対する本剤の非劣性が検証されている。

以上のことから、機構は、第 Ⅲ 相臨床試験において、本剤の有効性は示されたと考える。

受容性について

第 Ⅲ 相臨床試験では、副次評価項目として患者アンケートによる受容性が評価されており、「受け入れやすい」「まあまあ受け入れやすい」「少し受け入れやすい」「受け入れ難い」の 4 段階で評価したときに、「まあまあ受け入れやすい」以上の評価をした患者の比率は、本剤群 80.3% (192/239 例) に対してニフレック群 58.0% (138/238 例) であった。

機構は、受容性に対する調査結果については、第 Ⅲ 相臨床試験が非盲検試験であったこと、クロスオーバー等両剤を比較できる状態で実施されたわけではないことから、この数値から 2 剤の受容性を比較することは必ずしも適切ではないと考えており、参考程度にとどめることが適当と判断している。ただし、第 Ⅲ 相臨床試験において、有効性評価で「無効」と判定された患者（本剤群 15/239 例、ニフレック群 20/238 例）のうち、悪心、嘔吐、腹部膨満、腹痛等の有害事象により服薬中止となり大腸内視鏡検査未実施となった症例が本剤群で 1 例、ニフレック群で 11 例であったことも考慮すると、受容性の点で利点を有する可能性はあるものとする。

(3) 用法・用量について

用法・用量を選択した理由について

機構は、米国で市販されている本剤と同一成分を含有する Visicol の用法・用量は、2 日間投与法 (30g+30g) であるが、本剤について 50g を 1 日投与法で服用する用法・用量を選択した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第 Ⅲ 相臨床試験において 1 日投与法 (30g 群、40g 群及び 50g 群) と 2 日間投与法 (30g+30g 群) の有効性及び被験者の受容性を検討した結果、全般的腸管洗浄効果において事前に設定した 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。一方、副作用の発現率は、30g+30g 群では 76.8% であり、1 日投与法の 50g 群の 41.4% よりも高い発現率を示した。以上のことから、1 日投与法 (50g 群) と 2 日間投与法 (30g+30g 群) を比較した場合に、腸管洗浄効果はほとんど同等であったが、副作用の発現率が低いことから 1 日投与法 (50g 群) を選択した。

機構は、申請者の説明を了承した。

飲水量について

1) 飲水量の設定根拠について

本剤の申請用法では、本剤 5 錠ずつを 200mL の水で 10 回、総計で本剤 50g を 2,000mL の水とともに服用することとされていることから、機構は、1 回あたりの飲水量を 200mL、本剤服薬時の総飲水量を 2,000mL と設定した理由について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第 相臨床試験では、米国における Visicol の用法が 1 回あたりの飲水量 8 オンスを参考にし、日本の一般的な計量単位にあわせて 200mL とした。第 相臨床試験では、InKine 社より飲水量が多くなると低ナトリウム血症による痙攣を起こしやすくなるため総飲水量を 2,400mL に減ずるとの米国における Visicol の用法変更の連絡を受けたことから、最高投与量の 60g 群で 2,400mL を超えないようにするため、1 回あたりの飲水量を 200mL とした。また、胃-結腸反射を有効に利用するために、一定量（200mL 程度）ずつ数度に分けて服用する方が洗浄効果も上がると考えた。総飲水量を 2,000mL とした根拠は、Visicol の総飲水量は 3,600mL であるが、米国人と日本人の体重差を考慮すると 2,000mL で十分と考えられたこと、Visicol で用法変更が検討された 2,400mL を超えないこと、第 相臨床試験において 2,000mL を飲水量とする 50g 群で良好な成績が得られたことである。さらに、本剤の一回投与量（5 錠）を 200mL の水に溶解したときの浸透圧は生理食塩水とほぼ同じ浸透圧（生理食塩水の約 1.1 倍）であり、Visicol では生理食塩水の浸透圧の 0.6 倍（1 回 2 錠投与）及び 0.8 倍（1 回 3 錠投与）となっており、浸透圧においては Visicol に比べてより等張に近くなっており、消化管への刺激性は少ないと推測される。

機構は、本剤と Visicol の投与量の差と体重差を二重に考慮した体重換算の方法や、錠剤と水を投与するにもかかわらず溶液の浸透圧として説明していることなど、設定根拠としての科学的適切性には疑問があると考えたものの、本剤の総飲水量 2,000mL は用量 50g/日との組み合わせにより有効性においてニフレックに対する非劣性が示されていること、国内臨床試験において臨床検査値異常のほかには特段の問題点が認められないこと、類薬の服用量も同程度であることから、本剤の飲水量として許容可能であると考えた。

） 過量投与及び飲水量を変更することによるリスクについて

機構は、本剤が用法・用量通りに服薬されなかった場合のリスクについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。故意又は過失により用法・用量を超えて服用した場合、高度の電解質異常（高 P 血症、低 Ca 血症、高 Na 血症又は低 K 血症の他、脱水、循環血液量減少及びこれらの随伴徴候や症状）を起こす可能性があり、特に高度の電解質異常により不整脈を起こし死亡に至る可能性もある。飲用する水の量が少なかった場合は、高張液となり腸管内に大量の水分を引きこむことにより脱水を起こす可能性がある。飲用する水の量が多かった場合は、低 Na 血症に伴い、痙攣等の随伴症状を起こす可能性がある。また、用法で規定された時間よりも極端に短時間で本剤を服薬した場合、瀉下作用増強の可能性はある。

機構は、過量投与及び飲水量の過不足により上記のような重篤な有害事象が発現する可能性があり、適切な用法・用量（錠数及び飲水量）が遵守されることが必要であることから、用法・用量遵守のための方策について、申請者に説明を求めた。

申請者は、本剤の服用に際して用いる専用コップ（200mL の目盛り入り）を配布すること、本剤を 50 錠入り瓶から出して 5 錠を計数できるトレーを添付すること、またこれらの計量トレーや専用コップを用いた錠数確認・飲水量をチェックできる確認表を含んだ服薬指導箋をつけることなどを計画していると述べた。

機構は、本剤は用法・用量を大幅に逸脱した場合には重大な有害事象をひきおこす可能性のある薬剤であるため、特に医療従事者及び患者に対する注意喚起が適切かつ確実に行われなければならない、提示された具体的な方策が適切に実施されることが必要であるとする。

内視鏡検査可能時期について

第 相臨床試験の結果、1 回投与法での服用開始から排便終了までの時間は 226.1～262.0 分（平均値）であるため、本剤を前処置として使用する場合に服用開始後 240 分以降には大腸内視鏡検査が実施可能になるとし、本剤を用いた場合の大腸内視鏡検査開始時期は服薬開始から 4～6 時間と設定されている。一方、ニフレックは排泄液が透明になった時点で投与を終了することができることから、機構は本剤使用時の便の性状の変化と内視鏡検査実施可能時期について、ニフレックと比較して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。ニフレックは「排泄液がほぼ透明になった時点」で投与を終了することとなっていたが、本剤 50 錠（50g）の服薬完了に要する時間は 150 分であり、第相臨床試験において本剤群で便の性状が最初に「ほぼ透明な水様便」となるまでの時間（平均値±標準偏差）は 206.8±62.8 分であることから、便の性状がほぼ透明となる前に本薬の投与は終了している。

機構は、服用開始後 150 分以内に「ほぼ透明な水様便」となる症例も存在していたことから、50 錠の服用が終了する前に便が透明になった場合でも 50 錠全量を服用する必要があると考えられるか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第 相臨床試験において、当日投与法の排便終了時刻に便の性状で「ほぼ透明な水様便」となった割合は、30g 群 92.8%（64/69 例）、40g 群 97.2%（69/71 例）及び 50g 群 97.1%（68/70 例）と、投与量による差は認められなかったが、便の性状が「ほぼ透明な水様便」であった症例における全般的腸管洗浄効果の有効率は、30g 群 82.8%（53/64 例）、40g 群 76.8%（53/69 例）及び 50g 群 94.1%（64/68 例）であり、30g 群と 40g 群での有効率は低かった。したがって、本剤服用中にたとえ便の性状が「ほぼ透明な水様便」になっても、確実な腸管洗浄効果を得るためには 50 錠全量を服薬する必要があると考える。また、「ほぼ透明な水様便」となった以降も排便が続くことから、大腸内視鏡検査の施行にはさらに時間を要すると考える。

機構は、本剤の服薬を完了したが「ほぼ透明な水様便」とならなかった場合の対応について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。第 相臨床試験の本剤群において便の性状が「ほぼ透明な水様便」に至らなかった 17 症例のうち、全般的腸管洗浄効果が「有効」と判定された症例は 13 例であり、また「無効」と判定された 4 例のうち 2 例は、大腸内視鏡挿入時における不溶成分除去の手間のため「無効」と評価された症例であった。したがって、本剤 50 錠の服用を完了した場合、便の性状が「ほぼ透明な水様便」に至らなくても、大腸内視鏡検査が可能な腸管洗浄効果は得られると考えている。また、上記の「無効」と判定された 2 例のうちの 1 例は最終の便の性状が「固形便」であったが、このような症例については大腸内視鏡挿入は困難である。このように

内視鏡挿入困難と判断される場合は、浣腸等の追加処置を行った上で、内視鏡医により内視鏡挿入の可否について判断される必要がある。

機構は、本剤の服薬完了後の大腸内視鏡検査開始時期は、ニフレックのように便の性状が「ほぼ透明な水様便」となった時期ではなく、服薬中に「ほぼ透明な水様便」となったとしても 50 錠全量を服薬する必要がある、その上で排便終了をもって検査可能と判断する必要があるため、ニフレックの場合の対応と異なることから、適切に検査が実施されるよう、検査可能時期についての情報を積極的に提供する必要があると考える。

(4) 安全性について

電解質異常について

第 相臨床試験では、ニフレック群と比較して本剤群において臨床検査値異常の有害事象発現率が高く（本剤群：66.1%、158/239 例、95%信頼区間 [59.8%, 71.8%] 、ニフレック群：45.4% 108/238 例、95%信頼区間 [39.1%, 51.7%] ）、本剤群において血中 K 濃度減少（本剤群：21.8% 52/239 例、ニフレック群：2.9% 7/238 例）が高頻度に認められている。これは、ニフレックが非吸収性であるのに対し、本剤はリン酸ナトリウム塩及び水の吸収と瀉下作用を伴うことに起因していると考えられるが、電解質の異常変動は体内の電解質バランスの崩れに伴う心臓障害を誘発することが懸念される。また、臨床試験において、いずれも軽微とされているものの、心臓障害（心室性期外収縮など）及び心電図異常の有害事象が認められている（第 相臨床試験における発現頻度は心臓障害では本剤群が 1.7% 4/239 例、5 件、ニフレック群が 0.4% 1/238 例、1 件、また心電図判定において、初診時と比較して有意な変動と判定された症例は本剤群で 5.2% 12/233 例、ニフレック群で 3.0% 7/237 例であった）。機構は、本剤投与による電解質の変動、並びに電解質変動と心臓障害との関連について以下の通り検討を行った。

電解質異常と心臓障害及び心電図異常について

機構は、国内臨床試験において「心電図異常及び心臓障害」が認められた被験者の背景及びこれらの被験者に認められた心電図所見と電解質の変動について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験（第 相臨床試験、第 相臨床試験及び臨床薬理試験）において、12.5%（68/545 例）の被験者が治験責任医師もしくは治験分担医師又は心電図判定委員会より「心電図異常及び心臓障害」と判定され、当該 68 例中のうち、合併症有りは 36 例で、高血圧（17 例）と高脂血症（7 例）が多かった。また、64 歳以下の患者は 11.2%（53/474 例）、65 歳以上は 21.1%（15/71 例）と、65 歳以上に多く発現していた。

「心電図異常及び心臓障害」と判定された 68 例中、心電図判定委員会で「心電図異常及び心臓障害」と判定された 56 例の大腸内視鏡検査直前心電図所見の内訳は、T 波振幅減少 25 件、T 波逆転 11 件、QT 延長 11 件、洞性徐脈 6 件、ST 部分下降 6 件、右脚ブロック 4 件、U 波異常 4 件、並びに ST 部分上昇、上室性期外収縮、上室性不整脈、心室肥大、左脚ブロック及びペースメーカー調律各 1 件であった。また、治験責任医師又は分担医師により「心電図異常及び心臓障害」と判定された残り 12 例の内訳は、心室性期外収縮 6 件、上室性期外収縮 2 件及び第 度房室ブロック 1 件であった。期外収縮については健康人でも見られる単発性であり、心電図判定委員会の基準では「正常範囲内」であった。

また、上記 68 例における心電図異常及び心臓障害と電解質（K 及び Ca）との関連について、初診時、大腸内視鏡検査直前、事後検査時の電解質の各平均値±標準偏差は、血中 Ca 濃度は初診時 $9.27 \pm 0.44 \text{mg/dL}$ 、大腸内視鏡検査直前 $9.09 \pm 0.15 \text{mg/dL}$ 、事後検査時 $9.19 \pm 0.44 \text{mg/dL}$ であり、大腸内視鏡検査直前には初診時と比較して $0.18 \pm 0.37 \text{mg/dL}$ の低下が認められ、一方、血中 K 濃度は初診時 $4.10 \pm 0.37 \text{mEq/L}$ 、大腸内視鏡検査直前 $3.77 \pm 0.37 \text{mEq/L}$ 、事後検査時 $4.02 \pm 0.28 \text{mEq/L}$ であり、大腸内視鏡検査直前には初診時と比較して $0.33 \pm 0.39 \text{mEq/L}$ の低下が認められた。この結果より、血中 Ca 濃度については大きな変動は認められなかったものの、血中 K 濃度については大腸内視鏡検査直前に低下が認められており、心電図異常所見は主として大腸内視鏡検査直前に認められていることから、個々の症例の血中 K 濃度の変化について検討した。心電図異常及び心臓障害が見られた 68 例のうち、血中 K 濃度が初診時には実施施設の基準値範囲内であったが大腸内視鏡検査直前に基準値下限を逸脱した症例は 15 例である一方、初診時、大腸内視鏡検査直前とも基準値範囲内であった症例は 12 例であった。このことから、本剤の服用により「心電図異常及び心臓障害」を発現した症例のすべてが血中 K 濃度の低下を来してはいなかった。

機構は、申請者は大腸内視鏡実施直前の臨床検査値を用いて電解質変動について説明しているが、電解質変動による影響が適切に評価できていない可能性もあるため、本剤投与後の電解質の経時推移を示すデータを示した上で電解質変動による安全性リスクが最大となる時期についての説明を申請者に求めた。

申請者は、以下のように回答した。第 Ⅲ 相臨床試験の保存残余検体を用いて、本剤投与開始前、投与開始 1、2、3、6、8、10、12、24、36 及び 60 時間後の計 11 ポイントにおける電解質濃度（Na、K、Cl、Ca 及び P）を測定した。1 回投与法各群（30g 群、40g 群、50g 群及び対照群）についての電解質濃度の平均値の最大変動時期は、血中 Na 濃度は投与開始 6 時間後（最大値 146mEq/L ：50g 群）、血中 K 濃度は投与開始 8 時間後（最小値 2.9mEq/L ：40g 群）、血中 Cl 濃度は大きな変動は認められず、血中 Ca 濃度は投与開始 6 時間後から減少し（最小値 8.2mg/dL ：50g 群 12 時間後）、12～24 時間後には回復傾向であり、血中 P 濃度は投与開始 3 時間後（最大値 11.1mg/dL ：40g 群）に最大変動を示すとの結果であった。以上より、本剤服用後最も電解質に影響を与える時期は、投与開始後 6～8 時間であった。

機構は、臨床試験では心電図測定は内視鏡検査直前（本剤投与開始後 4～6 時間後）に実施されたため、電解質変動が最大となる時点での心臓への影響を評価できていない可能性があることについて、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。電解質異常が最大となる時点は本剤投与開始後 6～8 時間であったが、大腸内視鏡検査が心電図に与える影響を考慮すると、検査前に心電図検査を実施したことは妥当と判断した。また、本剤服用後の電解質異常が最大となるポイントでの心臓への影響の評価については、経時的に心電図を測定していないため不明である。しかし、PEG 電解質溶液投与群又は Fleet Phospho-Soda 投与群に無作為に割り付けられた患者にホルター心電計を付けて前処置前、前処置中、大腸内視鏡検査前及び大腸内視鏡検査中に発現する不整脈について調査した結果、両群間の不整脈の発現率に差異はなく、また、大腸内視鏡検査中の不整脈の発現頻度は増加しなかったと報告されていることから（Gastrointest Endosc 43: 42-48, 1996）、本剤服用後も経過時間により心臓への影響が最大となるポイントは明確でないと考えている。

機構は以下のように考える。国内臨床試験において「心電図異常及び心臓障害」を発現した 68 例の血中 K 濃度の推移において、初診時に基準範囲の下限値を逸脱し、低 K 血症と判定された症例は 3 例で、このうち大腸内視鏡検査直前にも基準値範囲内に回復しなかった症例は 2 例、基準範囲内に回復した症例は 1 例であった。初診時に基準値範囲内又は基準範囲の上限值逸脱であって大腸内視鏡検査直前に初診時と比較し低下したのは 53 例、うち基準値範囲内であるが初診時と比較して低下したのは 38 例、基準範囲の下限値を逸脱し低下したのは 15 例（うち異常変動判定は 11 例）であった。なお、初診時及び大腸内視鏡検査直前ともに基準値範囲内であったのは 12 例であった。以上の結果から、「心電図異常及び心臓障害」の発現症例 68 例のうち血中 K 濃度低下（基準値範囲内を含む）が認められたのは 56 例（81%）であり、機構は心臓障害と血中 K 濃度低下の因果関係を特定することはできないものの、本剤投与による血中 K 濃度低下が不整脈の発現を含めた心電図異常及び心臓障害を誘発する可能性は否定できないと考えている。

本剤投与後には、複数の電解質濃度が経時的に変動し、個々の影響を評価することが困難であることは理解するが、本剤投与後の電解質濃度推移からは本剤の投与により電解質異常が発現する頻度は高いと考えられ、これによる心臓機能への影響も懸念されることから、電解質異常、心機能・腎機能異常が明らかである者は本剤の適用対象外とすべきであると考えている。また、医療関係者には各電解質変動の時間経過を明らかにしておくことも、重大な有害事象を防ぐ一助になると考える。なお、電解質異常に対する注意喚起の方法として、添付文書への具体的な記載については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい（本剤の適用患者については、「本剤の投与対象について」の項参照）。

）QT 延長について

機構は、本剤の投与後に QT 延長が認められていることから、QT 延長が認められた症例について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。国内臨床試験において心電図判定委員会で指摘された QT 延長（QTc 440msec 以上）発現症例は、第 Ⅲ 相臨床試験では本剤群 4 例（大腸内視鏡検査直前に 440～500msec）、ニフレック群 2 例（同 500msec）、第 Ⅳ 相臨床試験では 50g 群に 1 例（同 460msec）、30g+30g 群に 1 例（同 490msec）認められた。また Visicol の海外臨床試験成績では、来院日 1（2 回目の服薬開始後 3～5 時間後）で Visicol 群では 16.6msec（平均値）の延長、PEG 電解質溶液である NuLYTELY 群では 6.8msec（平均値）の延長であり、Visicol 群において QTc 間隔が 506msec を超えた患者は認められなかった。いずれの症例においても torsade de pointes につながるような QT 延長は認められなかったことから臨床的には問題ないものと考えている。

機構は、本剤の投与による血中 K 濃度の低下が高頻度に認められており、また国内外ともに対照群よりも QT 延長の症例は多く認められていること、海外では ICH E14 ガイドラインで示されている試験中止基準である 500msec を超える症例が認められていることから、本剤投与時に発現する QT 延長については、併用薬との薬物相互作用の可能性も含め、十分な注意喚起が必要であると考えている。

）電解質異常をきたす薬剤との相互作用について

機構は、本剤投与時に一時的な電解質異常を引き起こすことから、他の電解質異常をきたす薬剤との相互作用について、併用を避けるべき薬剤にはどのようなものがあるのか、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。本剤は、リン酸ナトリウムを主成分とする薬剤であるため CYP の分子種等による代謝や抱合化反応は受けず、代謝酵素との競合もないことから、併用薬物の血中濃度の上昇、血中半減期の延長及び体内からの排泄の遅延等の薬物相互作用を引き起こすことはないと考えられる。しかし、本剤投与後に血中 P 濃度増加、血中 K 濃度減少、血中 Na 濃度減少等の電解質変動異常が認められることが明らかとなっているため、副作用として血清電解質異常が報告されている薬剤と本剤を併用時には、それらの副作用を相加的もしくは相乗的に増強させることが考えられる。具体的な薬剤として、高 P 血症についてはビスホスホネート製剤、成長ホルモン剤及び甲状腺ホルモン剤、低 K 血症についてはインスリン、カテコールアミン、副腎皮質ステロイド剤及び利尿剤（ループ利尿薬、サイアザイド剤）、低 Na 血症については血糖降下薬、向精神薬、抗痙攣薬及び利尿薬等が挙げられる。これらの薬剤は本剤による電解質異常を増強することが想定されるため、添付文書上で「電解質濃度に影響を及ぼし得る薬物を服用中でないこと」を「警告」に記載することとした。

機構は、これらの薬剤との相互作用については、具体例を挙げて添付文書で適切に注意を喚起する必要があると考えている。

腎障害について

機構は、本剤と同一成分である sodium phosphate 経口液剤について、2005 年 12 月 7 日付けで海外規制当局(Health Canada)が通知した安全性情報において、「7 症例の報告を含む 3 件の文献で、腸管洗浄として使用時の Fleet Phospho-Soda または他の sodium phosphate 製剤投与後の腎不全に関連した腎石灰沈着症が報告されており、慢性腎障害に続いて急性腎不全が発症した症例もあった。」と指摘されていることから、本剤における腎機能低下例等に対する注意喚起あるいは使用制限の必要性について、申請者に見解を求めた。

申請者は、以下のように添付文書上の注意喚起を行うと述べた。

< 禁忌 >

6. 生検により急性リン酸腎症であることが判明している患者 [急性リン酸腎症を悪化させるおそれがある。]

< 2. 重要な基本的注意 >

3) 腎疾患、急性リン酸腎症

大腸内視鏡検査前の前処置に経口リン酸ナトリウム含有製剤（溶液・錠剤）が投与された患者において、まれではあるが重篤な事象として、腎不全、急性リン酸腎症（腎石灰沈着症）が報告されている。このような事象が発生した場合には、永続的な腎機能障害に至る場合が多く、また、長期にわたり透析が必要となる場合もある。

次の場合は急性リン酸腎症の高リスク患者と考えられる。循環血液量減少、腎疾患、高齢、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阻害薬、NSAIDs など）を使用している患者。

機構は、上記記載を妥当と判断した。なお、腎石灰沈着症に伴う腎障害を防ぐためには適切な水分補給が重要であるため、本剤の飲水量を遵守する必要があると考えられ、飲水量を遵守する旨の注意喚起についても本項と関係づけて適切な情報提供をする必要があると考える。

痙攣について

機構は、米国において Visicol の市販後に痙攣が複数症例報告されたことについて、本剤投与との関連性を指摘する意見（N Engl J Med 346: 2095, 2002）が出されており、米国では飲水量変更の検討がなされていることから、本剤投与による痙攣発現のリスクについて、申請者の見解を求めた。

申請者は、以下のように回答した。米国において Visicol の発売開始以降、4年7ヵ月の間に約100万例強^{*}に処方され、うち痙攣が9例報告（ ％）されている。痙攣の発現理由としては、本剤のような下剤を服薬した際に嘔気・嘔吐が発現することがあり、嘔気・嘔吐により抗利尿ホルモン（以下、ADH）分泌が増加すると（BMJ 326: 382-384, 2003）、ADHレベルが非常に高い場合には水や他の低張性液体の摂取によって低Na血症が出現し、痙攣をひき起こすことがあることと関連していると考えられる。痙攣発現に関連して、本剤の導入元である InKine 社より、20 年 月に Visicol の用法・用量を1回あたり3錠から4錠へ、総飲水量を3,360mL から2,400mLへ変更する[‡]旨の連絡を受けたため、本邦で実施した臨床試験ではより安全性を考慮し、第Ⅲ相臨床試験における総飲水量を1,200～2,400mL、第Ⅱ相臨床試験では2,000mLとした。その結果、国内臨床試験では有害事象としての低Na血症及び痙攣の発現は認められず、また、一般に低Na血症の症状は血中Na濃度が急激に120mEq/L以下に低下した場合に出現するとされているが、国内臨床試験における血中Na濃度の最小値は136mEq/Lであったことから、本剤投与により痙攣が発現する可能性は少ないと考える。しかし、本剤により低Na血症及び痙攣が発現する可能性は否定できないため、添付文書において下記のように注意喚起を行う予定である。

<2. 重要な基本的注意>

4) 痙攣発作

海外で痙攣発作の既往のない患者において、本剤の投与に関連した全身性強直性間代性発作又は意識喪失がまれに発生することが報告されている。痙攣発作は電解質異常（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ていた。痙攣発作は、電解質の補正・補液によって回復した。

<3. 副作用>

1) 重大な副作用

- (1) 低ナトリウム血症・・・嘔吐によって低ナトリウム血症をきたし、意識障害、痙攣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。

[‡] Visicol の用法変更については、FDA より用法・用量変更の根拠が不十分であることを指摘されたため、現在は変更前のものに
戻されている。

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

機構は、申請者の想定する痙攣の発現メカニズムは、本剤投与時に発現した痙攣の原因の一つである可能性はあるものの、低 Na 血症の程度と痙攣発生数の関連性は不明であること、また限られた症例数の臨床試験成績から日本人における痙攣の発現について検討することは不可能であることから、申請用法・用量により痙攣が発現しないとは判断できないと考える。しかし、現状の添付文書（案）において、痙攣に対する十分な注意喚起がなされていると考えた。

腸管穿孔について

機構は、ニフレックの添付文書の「警告」欄に「腸管内圧上昇による腸管穿孔」に関する記載があることから、本剤における同様の注意喚起の必要性について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。米国において Visicol は発売開始以来 約200万人* に処方されており、腸管穿孔及び腸管閉塞に関連した重篤な副作用としてはイレウス 2 件、食道閉塞症 2 件、食道穿孔 1 件及び食道狭窄 1 件が認められているが、死亡例は認められていない。なお、米国人に Visicol を投与時と日本人に本剤を経口投与時において、安全性に関して民族差が認められず、また、用法・用量による違いはないと考えられるため、上記米国人の安全性情報を本剤に利用することは可能であると考えた。

また、ニフレックは服薬後腸管で吸収されず、大量のニフレック水溶液が機械的に腸管内を洗浄するのに対し、本剤服薬時の水は一旦吸収されると考えられるが、本剤は腸管内に水分を貯留させて瀉下作用により腸管洗浄効果を発現するため、「腸管内圧上昇による腸管穿孔」のリスクはニフレックに比して低いと考えている。

以上の理由により、本剤の添付文書では「腸管内圧上昇による腸管穿孔」についての注意喚起は特に必要ないと判断した。

機構は、本剤は腸管内の浸透圧を上昇させることにより腸管内に水分を貯留させることから、ニフレックと同様に腸管内圧を亢進する可能性があると考えられること、また、本剤の用法・用量は米国における Visicol の用法・用量と同一ではなく、単位時間あたりの投与量としては本剤の方が多量なこと（米国の用法・用量では浸透圧は生理食塩水の約 0.6～0.8 倍であるのに対し、我が国の用法・用量に基づく浸透圧は生理食塩水とほぼ同じ 1.1 倍である（「(3) 用法・用量について

飲水量について」）飲水量の設定根拠について」の項参照）、本剤については現時点で国内臨床試験成績が得られているのみであり類似した作用を示す類薬で発現した事象を否定できるほどには使用経験が十分ではないと考えられること、米国における Visicol の服薬により死亡例は認められないものの重篤例は散見されることから、ニフレックと同様に添付文書の「警告」欄に記載して注意喚起する必要があると考える。この点については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したいと考える。

本剤の投与対象について

本剤は、錠剤を水で服薬するという、大腸内視鏡前処置薬としては新規用法の薬剤であるという特徴がある一方で、類薬と比較して電解質異常を起こしやすいことを考慮すると、明らかに心疾患を合併している患者だけでなく、潜在的にも心疾患を有する者、電解質異常を伴う患者等に対しては、本剤投与時に電解質の変動が心臓障害やけいれん等重篤な有害事象を発現させる懸念があり、投与対象から除外する必要があると考える。また、高齢者についても、国内臨床試験（第

*：新薬承認情報提供時に置き換えた

相臨床試験、第 相臨床試験及び臨床薬理試験)において、「心電図異常及び心臓障害」は 64 歳以下の患者に比べて、65 歳以上の患者で高い傾向も認められることから(それぞれ、11.2% 53/474 例 及び 21.1% 15/71 例)、高齢者を含め、上記のような潜在的にリスクを有する患者に対して注意喚起する方策について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように回答した。「心疾患、腎疾患や電解質異常(脱水、又は利尿剤使用に伴う二次性電解質異常など)を疑わせる所見がないこと」、「電解質濃度に影響を及ぼし得る薬物を服用中でないこと」、「本剤投与前に電解質濃度が正常値であること」を予め確認するよう添付文書の警告欄に記載する。また、高齢者では一般的に心機能、腎機能が低下しているため、潜在リスクも高くなっている可能性があることから、高齢者に対しての注意喚起は必要であると考え、前期高齢者(65 歳以上 74 歳以下)と非高齢者とでは医学的に差がなく、心身の特性が大きく変化するのは後期高齢者(75 歳以上)からといわれているため、75 歳以上の高齢者への投与を原則禁忌とする。

機構は、警告欄の記載については概ね了承する、しかし、高齢者については敢えて前期高齢者と後期高齢者を区別する科学的根拠は明確になっておらず、まとめて高齢者として考慮する必要があると考えており、国内臨床試験における「心電図異常及び心臓障害」の発現率は非高齢者の 2 倍程度であったものの現時点では禁忌とするまでリスクがあるのか明確とはなっていないことから、高齢者に対して慎重投与にする必要があると考える。高齢者に対する注意喚起の方法として、添付文書への具体的な記載については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

・承認審査資料適合性調査結果及び判断

1. 適合性書面調査結果に対する機構の判断

書面による調査の結果、試験の信頼性又は結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

提出された資料(試験番号 A010101*: 5.3.3.1-1 及び 2、試験番号 A010201*: 5.3.5.1-1 及び 2、試験番号 A010301*: 5.3.5.1-3 及び 4、並びに試験番号 A010302*: 5.3.5.2-1 及び 2)に対して GCP 実地調査が行われた。その結果、症例報告書の記載が原資料と矛盾していた事例、治験実施計画書の除外基準に抵触する被験者が組み入れられていた事例、治験実施計画書からの逸脱が認められた事例、治験依頼者においては、モニタリングにおいて症例報告書と原資料との不整合が適切に確認されていなかった事例があったが、試験の信頼性又は結果の評価に影響を及ぼすと思われる事項は認められなかったことから、機構は、本品目について提出された資料に基づき審査を行うことについて支障はないものと判断した。

・総合評価

機構は、本剤の大腸内視鏡検査の前処置における全般的腸管洗浄効果において、対照薬であるニフレックに対する非劣性が示されたことから、有効性は認められるものと判断する。安全性については、本剤群ではニフレック群と比較して高頻度に臨床検査値異常(本剤の瀉下作用に起因すると考えられ

* : 新薬承認情報提供時に置き換えた

る血中 K 減少等の電解質異常)の発現が認められているが、一方、悪心、嘔吐、腹部膨満、腹痛等の有害事象により服薬中止となり大腸内視鏡検査未実施となった症例がニフレック群と比較して少なかったことも考慮すると、受容性の点で利点を有する可能性はあるものと考ええる。したがって、電解質異常及びそれに関連する事象の発現には注意することとし、電解質異常の可能性を有する患者等、本剤投与により有害事象を発現する可能性のある患者について医療現場に適切に情報提供し、そのような患者を本剤の投与対象としないための確実な方策をとった上で本剤は使用されるべきと考ええる。また、用法(分割投与法、飲水量等)も安全性に影響し得ると考えられるため、適切な情報提供を行う必要があると考える。上記の対策をとった上であれば、本剤は大腸内視鏡検査前処置薬の選択肢の一つとなり得ると考える。

以上のことから、本剤の有効性は認められたと判断し、安全性面での配慮から適用患者を明らかにすることで、承認して差し支えないと判断する。なお、適用患者及び情報提供のあり方については、専門協議において議論した上で判断したい。

審査報告 (2)

平成 19 年 1 月 16 日

1. 申請品目

〔販 売 名〕	ビジクリア錠（平成 18 年 12 月 25 日、ビジクリン錠から変更）
〔一 般 名〕	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
〔申 請 者 名〕	ゼリア新薬工業株式会社
〔申請年月日〕	平成 17 年 2 月 25 日

2. 審査内容

医薬品医療機器総合機構（以下、機構）は、審査報告（1）をもとに専門委員へ意見を求めた。委員との協議を踏まえた審査結果を報告する。

1) 臨床に関する資料について

(1) 本剤の位置づけについて

腸管洗浄剤としては、本剤は類薬であるニフレックと同程度の有効性が期待され、また、受容性の点で改善が認められる可能性が示されていると考えられるものの、その一方で、安全性の面ではニフレックよりも有害事象の発現頻度、特に電解質異常の発現頻度が高いことから、総合的に本剤の有用性は認められるが、大腸内視鏡検査の前処置薬の第一選択薬とは考えられず、あくまでも選択肢の一つとなり得るものとする機構の判断は、専門協議において支持された。

(2) 有効性について

本剤投与後の大腸内視鏡検査において結晶セルロースを主成分とする不溶成分の腸管内への遺残は認められているものの（臨床薬理試験では内視鏡検査が実施できた全例 23/23 例 で不溶成分が確認されている）、第 Ⅲ 相臨床試験の主要評価項目である全般的腸管洗浄効果の有効率において類薬であるニフレックに対する非劣性が示されており、大腸内視鏡検査の前処置薬として使用可能な有効性があるとする機構の評価は、専門協議において支持された。

(3) 安全性について

電解質異常

本剤は、第 Ⅲ 相臨床試験において、ニフレックと比較して臨床検査値異常、特に血中 K 濃度減少が高頻度（本剤群：21.8% 52/239 例、ニフレック群：2.9% 7/238 例）に認められている。また、心臓障害の有害事象は本剤群が 1.7%（4/239 例、5 件）、ニフレック群が 0.4%（1/238 例、1 件）、心電図判定において初診時と比較して有意な変動と判定された症例は本剤群で 5.2%（12/233 例）、ニフレック群で 3.0%（7/237 例）と、いずれも本剤群の発現頻度が高い結果であった。本剤が大腸内視鏡検査の前処置薬であることを考慮すると、安全性には十分な配慮が必要と考えることから、自覚症状を持たない心疾患患者及び電解質異常の可能性を有する患者に適用されるリスクを最小限にするため、添付文書の「警告」及び「禁忌」欄を整備し、注意喚起すべきであるとする機構の考えは、専門協議において支持された。

専門協議においては、本剤投与により血中 K 濃度減少が高頻度に認められることから、特に、心臓疾患を有する症例や QT 延長の素因のある症例はリスクが高いため対象外にすべきであるとされ、

心室性不整脈の基質を有する症例や QT 延長の素因のある症例は禁忌とし、本剤投与に際し心疾患、腎疾患、電解質異常の疑いがないことを事前に必ず確認すること、また、QT 延長をきたすおそれのある薬剤の服用中でないことも確認することが必要、との意見が出された。

一方、電解質異常と心臓疾患については、既存の類薬にも本剤と同様に電解質異常を起こすものが存在するが、現在までに電解質異常が原因で検査を中止した症例は経験がなく、高齢者と心臓疾患を添付文書の「警告」及び「禁忌」欄に記載して対象から除外することで、本剤の臨床使用には問題ないとする、との意見も出された。

以上の議論を踏まえ、機構は、以下のように考える。

本剤は、腸管洗浄剤として現在標準的に使用されているニフレックと同程度の有効性が期待できるものの、安全性については電解質異常を発現しやすく、心臓疾患等のリスクのある患者では電解質異常により重篤な有害事象が誘発されるおそれがある。この電解質異常に伴うリスクについては、電解質異常を引き起こす類薬が既に医療現場で使用されているものの電解質異常に関連した重篤な有害事象は現在まで問題とされていないことを踏まえると、本剤についても事前検査等に基づき適切な患者選択を行うことにより使用は可能であると考えられる。ただし、医療現場では、大腸内視鏡検査に際し電解質異常に特に注意が必要であることが十分に認識されていないおそれもあることから、本剤の適用に当たっては電解質異常により誘発される重篤な有害事象を発症するリスクを有する患者に適用されないよう、慎重に対象患者を選択することの重要性を明確にする必要があると考える。したがって、本剤が電解質異常を引き起こす可能性があること、そのため心臓疾患等を有する患者には投与しないことを「警告」及び「禁忌」欄等において注意喚起することによって、本剤を安全に使用することは可能であると判断した。

また、機構は、「警告」及び「禁忌」については、「QT 延長をきたすおそれのある薬剤を服用中でないこと」の確認を「警告」欄に追加し、「QT 延長症候群、重篤な心室性不整脈を有する患者」を「禁忌」欄に追加し、整備するよう申請者に求めたところ、以下のように整備する旨回答されたことから、これを了承した。

【警告】

1. 本剤の投与により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（「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）
 - ・ 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）を疑わせる所見がないこと
 - ・ 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

（下線部追記）

【禁忌】

1. うっ血性心不全及び不安定狭心症の患者 [心不全症状や狭心症状を起こすおそれがある。]
2. 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。]
3. 腹水を伴う疾患を合併する患者 [過度のリン酸ナトリウムの吸収を起こすおそれがある。]

4. 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。]
5. 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。]
6. 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。]
7. 生検により急性リン酸腎症であることが判明している患者 [急性リン酸腎症を悪化させるおそれがある。]
8. 本剤の成分に対して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。]

(下線部追記)

【慎重投与】

- 1) 過去3ヵ月以内に急性心筋梗塞を起こした患者、及び心臓手術（冠動脈バイパス手術等）を受けた既往のある患者 [本剤投与時の血清電解質変動により、不整脈を発現するおそれがある]
- 2) 基礎心疾患（弁膜症、心筋症、不整脈等）のある患者 [本剤投与時の血清電解質変動により、不整脈を発現するおそれがある]
- 3) 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 [本剤投与時の血清電解質変動により、不整脈を発現するおそれがある]
- 4) 腎機能障害のある患者 [リン酸又はナトリウムの排泄が遅延し、副作用が発現するおそれがある]
- 5) 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） [本剤投与時の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]
- 6) 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]
- 7) 前期高齢者（65歳～74歳）（「4.高齢者への投与」の項参照）
- 8) 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]
- 9) 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]
- 10) 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]
- 11) 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]

(下線部追記、取消線部削除)

腸管穿孔

類薬であるニフレックでは、腸管穿孔による死亡例が発現したことから、添付文書の「警告」の項で注意喚起されている状況にあるが、申請者は、本剤と同様のリン酸ナトリウム製剤である米国の Visicol で腸管穿孔及び腸管閉塞に関連した重篤な副作用としてイレウス 2 件、食道閉塞症 2 件、食道穿孔 1 件及び食道狭窄 1 件が認められているものの、死亡例が認められていないこと、ニフレックと本剤では腸管洗浄メカニズムが異なることから、本剤による腸管穿孔のリスクは低く、注意

喚起は不要であるとしている。

これに対し、ニフレック投与時の腸管穿孔は腸管内に大量の水分が貯留することによる物理的因子が寄与していると考えられ、本剤服薬時にも 2,000mL の水を飲用し腸管内に相当量の水分が貯留すると考えられることから、ニフレックに比べてリスクが低下していると断定できる根拠は現時点ではないという機構の考えは、専門協議において支持された。

これを受けて、機構は、本剤についての発現例は認められないものの、ニフレックでは重大な副作用として認識されており、本剤においても服用時には多量の水分摂取を伴うことから、腸管穿孔発現のリスクを完全に否定することはできないため、ニフレックと同様に「警告」欄において腸管穿孔のリスクについて注意喚起するよう申請者に指示し、以下の記載が追記されたことから、了承した。

【警告】

2. 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（「禁忌」、「慎重投与」及び「重要な基本的注意」の項参照）。

高齢者

第 Ⅲ 相臨床試験、第 Ⅳ 相臨床試験及び臨床薬理試験における「心電図異常及び心臓障害」の発現頻度は、64 歳以下の患者に比べて 65 歳以上の患者で高い傾向が認められることから（それぞれ、11.2% 53/474 例 及び 21.1% 15/71 例）、高齢者については特に慎重な対応が必要であると機構は考えているが、これに対して申請者は、前期高齢者（65 歳以上 74 歳以下）を慎重投与、後期高齢者（75 歳以上）を原則禁忌にすると回答した。

このことについて、65 歳以上の患者で「心電図異常及び心臓障害」の発現率が高い傾向が認められており、前期高齢者と後期高齢者を区別する科学的根拠が明確となっていないと考えること、また、現時点では高齢者全員を禁忌とする程度までリスクが大きいとは考えにくいことから、高齢者全体を慎重投与の対象とし、腎機能低下による電解質異常及び心臓障害発現のおそれについて注意喚起することが適当であるとする機構の考えは専門協議において支持された。

これを受けて、機構は添付文書の「慎重投与」の項の修正を申請者に求め、改訂されたことから、これを了承した。

小児

小児においては、成人に比べて大腸内視鏡検査を実施するケースは極めて限られると考えられ、また、本剤は錠剤が大きいいため液状の類薬と比較して小児が服用するには不向きであると考えられること、また、小児に対する検討が実施されておらず本剤の投与量、安全性に関する情報がないことから、投与を推奨することはできないものの、あえて投与を不可とする根拠はなく、添付文書において「使用経験がない」として注意喚起することで特に問題はないとする機構の考えは、専門協議において支持された。

(4) 用法・用量について

第 相臨床試験成績における有効性及び安全性の観点から、本剤の用法・用量として当日投与法 50g 投与が選択され(有効率、30g 群:76.1%、40g 群:74.6%、50g 群:92.9%及び 30g+30g 群:88.4%)

第 相臨床試験において、対照薬であるニフレックに対して非劣性が示されたことから、本剤の投与量については、適当であると考えられる。また、飲水量についても生体の電解質に影響を与えることから適切な設定が必要であるが、総飲水量 2,000mL 及び投与間隔については比較検討の上設定されたものではないものの、ニフレック等類薬の投与量(2,000~4,000mL)と同程度であること、臨床試験において類薬に劣らない有効性が確認されていること、さらに、電解質異常に対して適切に注意を払うことにより安全性の点でも受容可能と考え、本剤 50g を 5 錠(5g)ずつ 15 分間隔で総量 2,000mL の水で投与する用法を認めて差し支えないものとする機構の判断は、専門協議において支持された。

2) 製造販売後の調査等について

本剤の製造販売後の調査等に関する以下の機構の判断は専門協議において支持された。

本剤の臨床試験において、死亡等の重篤な事象に至った症例は認められないものの、高頻度で電解質異常が認められていることから、まずは緊急時に対応可能な循環器科を併設した総合病院等において 3,000 例程度の使用経験を蓄積し、その結果を踏まえて必要な注意事項等の再検討を行った上で、広く本剤の使用を進めることが適当である。また、類薬は年間 100 万人以上に使用されており、本剤も最終的には非常に多くの症例に使用される可能性があること、臨床現場では本剤投与に伴う電解質異常や心電図異常は把握しにくいがこれらにより誘発される可能性のある心臓障害に係る有害事象の発現状況を確認する必要があること、添付文書で規定した諸注意の遵守状況やこれらの注意による安全確保の状況を確認する必要があることから、10,000 例規模の製造販売後調査を実施することが必要である。

機構は、専門協議の結果を踏まえ、製造販売後に本剤に対する上記の調査を行うよう申請者に求め、申請者が実施する旨回答したことから、これを了承した。

3. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、本薬の効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本薬を承認して差し支えないと判断する。なお、本剤は生物由来製品又は特定生物由来製品に該当せず、毒薬又は劇薬に該当せず、新医療用配合剤であることから再審査期間は6年とすることが適当であると判断する。

【効能・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

【用法・用量】

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。