

審議結果報告書

平成 21 年 3 月 10 日
医薬食品局審査管理課

- [販 売 名] ニフレック内用
ガスモチン錠 2.5mg、同錠 5mg 及び同散
- [一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない
モサプリドクエン酸塩水和物
- [申 請 者] 味の素株式会社
大日本住友製薬株式会社
- [申請年月日] 平成 20 年 3 月 27 日

[審 議 結 果]

平成 21 年 2 月 27 日に開催された医薬品第一部会において、本一部変更承認申請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、再審査期間は 4 年とされた。

審査報告書

平成 21 年 2 月 12 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] | ニフレック内用 |
| [一 般 名] | 医療用配合剤のため該当しない |
| [申 請 者 名] | 味の素株式会社 |
| [申 請 年 月 日] | 平成 20 年 3 月 27 日 |
| [剤 型 ・ 含 量] | 1 袋中塩化ナトリウム 2.93g、塩化カリウム 1.485g、炭酸水素ナトリウム 3.37g 及び無水硫酸ナトリウム 11.37g を含む粉末 |
| [申 請 区 分] | 1-(4)、(6) 新効能、新用量医薬品 |
| [特 記 事 項] | なし |
| [審 査 担 当 部] | 新薬審査第一部 |
| [販 売 名] | ガスモチン錠 5mg、同錠 2.5mg、ガスモチン散 |
| [一 般 名] | モサプリドクエン酸塩水和物 |
| [申 請 者 名] | 大日本住友製薬株式会社 |
| [申 請 年 月 日] | 平成 20 年 3 月 27 日 |
| [剤 型 ・ 含 量] | 1 錠中モサプリドクエン酸塩水和物をモサプリドクエン酸塩として 5mg 又は 2.5mg 含む錠剤、並びに 1g 中モサプリドクエン酸塩水和物をモサプリドクエン酸塩として 10mg 含む散剤 |
| [申 請 区 分] | 1-(4)、(6) 新効能、新用量医薬品 |
| [特 記 事 項] | なし |
| [審 査 担 当 部] | 新薬審査第一部 |

審査結果

平成 21 年 2 月 12 日

[販 売 名] ニフレック内用
[一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者 名] 味の素株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 3 月 27 日
[特 記 事 項] なし

[販 売 名] ガスモチン錠 5mg、同錠 2.5mg、ガスモチン散
[一 般 名] モサプリドクエン酸塩水和物
[申 請 者 名] 大日本住友製薬株式会社
[申請年月日] 平成 20 年 3 月 27 日
[特 記 事 項] なし

[審 査 結 果]

有効性について、注腸 X 線検査を受ける予定の被験者を対象とした国内第 相臨床試験 (MGV-5/AS-4370/CT2) で、主要評価項目である右大腸バリウムの付着性スコア及び右大腸便残渣の量スコアにおいて、ニフレックとモサプリドクエン酸塩 (以下、モサプリド) 40mg/日の併用群 (以下、MA 群) とブラウン変法群 (以下、MB 群) 間に非劣性が検証されたこと、また、各副次評価項目においても MA 群と MB 群では同様の有効性が認められているため、ニフレックとモサプリド併用投与時の有効性は認められると判断した。

安全性について、今回提出された臨床試験成績において、MA 群で MB 群と比べて特段注意すべき有害事象は認められておらず、また、ニフレック及びモサプリド単剤での各市販後調査結果も踏まえると、それぞれの単独使用時と比べて特段注意すべき事象は認められないと考えた。

以上の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・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

ニフレック

【効能・効果】

大腸内視鏡検査、バリウム注腸 X 線造影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

(下線部追加)

【用法・用量】

本品 1 袋を水に溶解して約 2L とし、溶解液とする。

通常、成人には、1 回溶解液 2~4L を 1 時間あたり約 1L の速度で経口投与する。ただし、

排泄液が透明になった時点で投与を終了し、4L を超えての投与は行わない。

大腸内視鏡検査前処置

- (1) 検査当日に投与する場合：当日の朝食は絶食（水分摂取のみ可）とし、検査開始予定時間の約 4 時間前から投与を開始する。
- (2) 検査前日に投与する場合：前日の夕食後は絶食（水分摂取のみ可）とし、夕食後約 1 時間以上経過した後、投与を開始する。ただし、前日の朝食、昼食は残渣の少ないもの、夕食は固形物の入っていない液状食とする。

バリウム注腸 X 線造影検査前処置

検査当日の朝は絶食（水分摂取のみ可）とし、検査開始予定時間の約 6 時間前から投与を開始する。通常、成人には、溶解液の投与開始時にモサプリドクエン酸塩として 20mg を溶解液（約 180mL）で経口投与する。また、溶解液投与終了後、モサプリドクエン酸塩として 20mg を少量の水で経口投与する。

大腸手術前処置

手術前日の昼食後は絶食（水分摂取のみ可）とし、昼食後約 3 時間以上経過した後、投与を開始する。

（下線部追加）

モサプリド

【効能・効果】

慢性胃炎に伴う消化器症状（胸やけ、悪心・嘔吐）

経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助

（下線部追加）

【用法・用量】

慢性胃炎に伴う消化器症状（胸やけ、悪心・嘔吐）

通常、成人には、モサプリドクエン酸塩として 1 日 15mg を 3 回に分けて食前または食後に経口投与する。

経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助

通常、成人には、経口腸管洗浄剤の投与開始時にモサプリドクエン酸塩として 20mg を経口腸管洗浄剤（約 180mL）で経口投与する。また、経口腸管洗浄剤投与終了後、モサプリドクエン酸塩として 20mg を少量の水で経口投与する。

（下線部追加）

審査報告 (1)

平成 20 年 12 月 8 日

・申請品目

- [販 売 名] ニフレック内用
- [一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない
- [申 請 者 名] 味の素株式会社
- [申請年月日] 平成 20 年 3 月 27 日
- [剤型・含量] 1 袋中塩化ナトリウム 2.93g、塩化カリウム 1.485g、炭酸水素ナトリウム 3.37g 及び無水硫酸ナトリウム 11.37g を含む粉末
- [申請時効能・効果] 大腸内視鏡検査、バリウム注腸 X 線造影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
(下線部追加)
- [申請時用法・用量] 本品 1 袋を水に溶解して約 2 L とし、溶解液とする。
通常、成人 1 回溶解液 2~4 L を 1 時間あたり約 1 L の速度で経口投与する。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。
大腸内視鏡検査前処置
(1) 検査当日に投与する場合：当日の朝食は絶食（水分摂取のみ可）とし、検査開始予定時間の約 4 時間前から投与を開始する。
(2) 検査前日に投与する場合：前日の夕食後は絶食（水分摂取のみ可）とし、夕食後約 1 時間以上経過した後、投与を開始する。
ただし、前日の朝食、昼食は残渣の少ないもの、夕食は固形物が入っていない液状食とする。
バリウム注腸 X 線造影検査前処置
検査当日の朝は絶食（水分摂取のみ可）とし、通常、成人には検査開始予定時間の約 6 時間前にモサプリドクエン酸塩として 20 mg をコップ 1 杯（約 180 mL）の本溶解液で経口投与する。その後、本溶解液の投与を継続する。本溶解液の投与終了後、モサプリドクエン酸塩として 20 mg を少量の水で経口投与する。
大腸手術前処置
手術前日の昼食後は絶食（水分摂取のみ可）とし、昼食後約 3 時間以上経過した後、投与を開始する。
(下線部追加)
- [特 記 事 項] なし
- [販 売 名] ガスモチン錠 5mg、同錠 2.5mg、ガスモチン散
- [一 般 名] モサプリドクエン酸塩水和物
- [申 請 者 名] 大日本住友製薬株式会社

[申請年月日]	平成 20 年 3 月 27 日
[剤型・含量]	1錠中モサプリドクエン酸塩水和物をモサプリドクエン酸塩として 5mg 又は 2.5mg 含む錠剤、並びに 1g 中モサプリドクエン酸塩水和物をモサプリドクエン酸塩として 10mg 含む散剤
[申請時効能・効果]	慢性胃炎に伴う消化器症状（胸やけ、悪心・嘔吐） <u>経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置後の造影能改善</u> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>
[申請時用法・用量]	慢性胃炎に伴う消化器症状（胸やけ、悪心・嘔吐） 通常、成人には、モサプリドクエン酸塩として 1 日 15mg を 3 回に分けて食前または食後に経口投与する。 <u>経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置後の造影能改善</u> <u>検査当日の朝は絶食（水分摂取のみ可）とし、通常、成人には、検査開始予定時間の約 6 時間前にモサプリドクエン酸塩として 20mg をコップ 1 杯（約 180mL）の調製された経口腸管洗浄剤溶液で経口投与する。更に、経口腸管洗浄剤溶液の投与終了後、モサプリドクエン酸塩として 20mg を少量の水で経口投与する。</u> <p style="text-align: right;">（下線部追加）</p>
[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

大腸病変を描出し診断するための大腸検査（大腸内視鏡検査及びバリウム注腸 X 線造影検査 以下、注腸 X 線検査）時には、病変の偽陽性を減少させ、正診率を高めるために、腸管内容物を排泄させる前処置が行われる。現在、大腸内視鏡検査の前処置が検査当日の経口腸管洗浄剤により実施されているのに対し、注腸 X 線検査の前処置は、検査前日から低残渣食等の食事制限を行い、さらにピコスルファートナトリウム水和物製剤やクエン酸マグネシウム製剤等 2～3 種の緩下剤を投与するブラウン変法が主に用いられている。ブラウン変法は、食事制限や緩下剤服用による不眠等、検査受診者の身体的負担があること、腸管内の残渣が検査精度に支障をきたすこともあり、必ずしも満足のいく前処置法とはされていない（現場で役立つ大腸検査の前処置: 39-43, 2004; Therapeutic Research 15: 141-146, 1994; 癌と化学療法 18: 522-527, 1991）。

経口腸管洗浄剤であるニフレック（塩化ナトリウム/塩化カリウム/炭酸水素ナトリウム/無水硫酸ナトリウム）は、1992年3月に「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」の効能・効果で承認されている。注腸X線検査の前処置に対しても上記効能・効果に対する開発と併行して検討されたが、臨床試験における有効率が51.2%と低かったことから（味の素（株）社内資料：5.4-11）、開発が断念されている。有効性が低い原因としては、

検査時まで十分に排出されなかったニフレックの溶解液が、造影剤（バリウム）の腸管粘膜に対する付着性を低下させたことが考えられている。しかし、近年、注腸X線検査の前処置にセロトニン5-HT₄受容体作動薬であるモサプリドクエン酸塩（以下、モサプリド）とニフレックを併用することで良好なX線画像が得られたことが報告されたため（日本医学放射線学会誌 64: 22-30, 2004）、検査当日だけで前処置が可能であるニフレックとモサプリドの併用療法は、ブラウン変法より簡便で身体的負担が少なくなることが期待されると考え、申請者は開発に着手した。

ニフレックと同一組成の製剤は 1984 年から米国で発売され、世界中で広く使用されている。一方、モサプリドは「慢性胃炎に伴う消化器症状（胸やけ、悪心・嘔吐）」の効能・効果で 1998 年 6 月に承認され、中国及び韓国でも承認されている。海外においてニフレックと同一組成の製剤とモサプリドの併用による注腸 X 線造影検査の前処置の効能は、2008 年 10 月現在、承認されていない。

なお、ニフレックについては、2008 年 3 月に医療事故防止に係る販売名変更を行い、販売名がニフレック内用に変更されている。

2. 品質に関する資料

本申請では、品質に関する資料は提出されていない。

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 >

特に言及しない限り雄性動物が用いられ、モサプリドは 0.5%トラガカントゴム水溶液（以下、溶媒）で懸濁され、胃内投与された。なお、ニフレックについては、申請製剤であるニフレック内用の 1 袋を、水に溶解して 2L とした溶解液として投与されており、以下、特に言及しない限り、単に「ニフレック」と記載する。

(1) 効力を裏付ける試験

モサプリドのモルモット結腸内容物輸送に対する作用（試験番号 GMN-02-05：4.2.1.1-1）

モルモットに溶媒、モサプリド 5mg/kg、10mg/kg 及び 20mg/kg 単回投与 30 分後に 2.5% エバンスブルー溶液が結腸内投与され、さらに 30 分後の結腸内容物輸送率*が測定された。

結腸内容物輸送率（平均値±標準誤差）は、溶媒 34.6±6.0%、モサプリド 5mg/kg 52.7±4.9%、10mg/kg 58.7±8.8% 及び 20mg/kg 75.6±5.5% であり、モサプリドにより用量依存的に結腸内容物輸送が促進された（ $p < 0.05$ 溶媒 vs. モサプリド 10mg/kg、 $p < 0.001$ 溶媒 vs. モサプリド 20mg/kg、Dunnett 検定）。

* 結腸内容物輸送率（%）=エバンスブルーの移動距離（cm）/結腸全長（cm）×100

モルモット結腸内容物に対するニフレックとモサプリドの併用効果（試験番号 GMN-02-02、GMN-02-04、PD-AS-4370-03001：4.2.1.1-2～4）

モルモットに溶媒、モサプリド 5mg/kg、10mg/kg 及び 20mg/kg がニフレック 20mL/kg と同時に胃内投与され、その後ニフレック 20mL/kg が 10 分間隔で 14 回胃内投与され、ニフレック最終投与 60 分後の結腸内容物の乾燥重量及び水分重量[†]が測定された。また、ニフレック 20mL/kg 初回投与及び最終投与時（初回投与から 140 分後）に、溶媒又はモサプリド 5mg/kg、10mg/kg 及び 20mg/kg がそれぞれ投与され、ニフレック最終投与 60 分後の結腸内容物の乾燥重量及び水分重量も測定された。なお、各試験では、ニフレックが投与されず、溶媒のみが投与された対照群も設定された。

各試験における結腸内容物乾燥重量及び結腸内容物水分重量を表 1 に示した。

<表 1 結腸内容物乾燥重量及び結腸内容物水分重量に対するニフレックとモサプリド併用効果>

試験番号	投与薬剤	結腸内容物乾燥重量 (g)	結腸内容物水分重量 (g)
GMN-02-04	溶媒 (0 分) (対照群)	2.02±0.30	6.10±0.66
	ニフレック+溶媒 (0 分)	0.77±0.11 ^{##}	4.87±0.56
	ニフレック+モサプリド 5mg/kg (0 分)	0.70±0.11	4.62±0.70
	ニフレック+モサプリド 10mg/kg (0 分)	0.50±0.09	3.41±0.58
	ニフレック+モサプリド 20mg/kg (0 分)	0.26±0.03 ^{**}	1.98±0.19 ^{**}
GMN-02-02	溶媒 (0 分+140 分) (対照群)	1.56±0.17	4.88±0.45
	ニフレック+溶媒 (0 分+140 分)	0.83±0.17 ^{##}	5.42±1.02
	ニフレック+モサプリド 20mg/kg (0 分)+溶媒 (140 分)	0.34±0.06 ^{***}	2.51±0.41 ^{***}
	ニフレック+溶媒 (0 分)+モサプリド 20mg/kg (140 分)	0.27±0.04 ^{***}	2.06±0.24 ^{***}
	ニフレック+モサプリド 10mg/kg (0 分+140 分)	0.23±0.05 ^{***}	1.77±0.31 ^{***}
PD-AS-4370-03001	溶媒 (0 分+140 分) (対照群)	1.57±0.31	5.17±0.95
	ニフレック+溶媒 (0 分+140 分)	0.97±0.09 [#]	5.86±0.55
	ニフレック+モサプリド 10mg/kg (0 分)+溶媒 (140 分)	0.82±0.12	4.97±0.75
	ニフレック+溶媒 (0 分)+モサプリド 10mg/kg (140 分)	0.51±0.11 [*]	3.39±0.73
	ニフレック+モサプリド 5mg/kg (0 分+140 分)	0.48±0.16 ^c	2.97±0.98 ^b

平均値±標準誤差 (7~9 匹)

: p<0.05、## : p<0.01、vs. 対照群、Student の t 検定

* : p<0.05、** : p<0.01、*** : p<0.001、vs. ニフレック+溶媒群、Dunnett 検定

ニフレックにより結腸内容物乾燥重量の減少が認められ、腸管洗浄効果が認められたが、結腸内容物水分重量にはほとんど影響は認められなかった。一方、ニフレックにモサプリドを併用すると結腸内容物水分重量の減少も認められ、結腸内容物輸送が亢進し結腸内の水分排泄が促進されることが示唆された。また、モサプリドを分割投与することで、モサプリド単回投与時よりも高い有効性が得られる可能性が示唆された。

(2) 安全性薬理試験

各単剤の非臨床及び臨床試験成績、並びにニフレックとモサプリドの併用の非臨床薬物動態試験でニフレックがモサプリドの吸収に与える影響は大きくないと考えられたため、ニフレックとモサプリドの併用による新たな毒性の発現、安全性上問題が生じる可能性は低いと判断され、ニフレックとモサプリドを併用した安全性薬理試験及び毒性試験は実施されていない。なお、ニフレックとモサプリドを併用した臨床試験成績から、特に問題となる所見は認められていない。

[†] 結腸内容物水分重量 (g) = 全結腸重量 (g) - 結腸内容物除去後の結腸重量 (g) - 結腸内容物乾燥重量 (g)

<機構における審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下のように考える。

モルモットにおいて、ニフレック投与により結腸内容物乾燥重量が減少し、また、モサプリドを併用した群では結腸内容物水分重量も減少しているため、ニフレックの腸管洗浄効果とモサプリドの併用による水分排泄亢進作用は認められることが示唆されたと考えられる。しかし、モサプリドの「慢性胃炎に伴う消化器症状」に対する承認申請時に提出された資料（資料ホ-3）では、イヌを用いた非臨床試験においてモサプリドの静脈内投与時に結腸運動の変化が認められていないことから、モサプリドの消化管における反応性には種差が認められる可能性もあると考える。

一方、今回実施された臨床試験ではニフレック単独投与時とモサプリド併用時が比較されていないため、ヒトにおいてモサプリド併用による水分排泄亢進作用の有無を示す明確な試験成績はない。しかし、1988年から実施されたニフレック単剤による第 相臨床試験において、バリウムの腸管粘膜に対する付着性の低下により造影不良例が多く認められていたこと（味の素（株）社内資料：5.4-11）、それに対して、今回実施された第 相臨床試験（MGV-5/AS-4370/CT1）及び第 相臨床試験（MGV-5/AS-4370/CT2）では、ニフレックとモサプリドの併用によりブラウン変法群に対し劣らない効果が認められていることから、ヒトにおいてもニフレックの腸管洗浄効果とモサプリド併用による水分排泄亢進作用が期待できると考える（「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> (1) 有効性について」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>

雌性ラット、雄性モルモット及び雄性イヌにおけるニフレックとモサプリド併用時の薬物動態が検討された。モサプリドの未変化体及び 4-フルオロベンジル基の脱離した主代謝物（以下、M-1）の測定には、LC/MS/MS法が用いられた。

(1) 吸収（試験番号 ■■■74-84、AS4370-KPK-0301、AS4370-KPK-0201、■■■74-85 及び AS4370-KPK-0302：4.2.2.2-1～5）

ラット及びイヌにおいて、ニフレック 20mL/kg 胃内投与直後にモサプリド 10mg/kg が胃内投与され、その後ニフレック 20mL/kg が 10 分間隔でラットでは 14 回、イヌでは 9 回胃内投与された。また、モルモットにおいて、モサプリド 10mg/kg 胃内投与と同時に又は 30 分後にニフレック 20mL/kg が胃内投与され、その後ニフレック 20mL/kg が 10 分間隔で 14 回胃内投与された。なお、各試験において、モサプリド単独投与群が設定された。

雌性ラット、雄性モルモット及び雄性イヌにおけるニフレック/モサプリド併用時のモサプリド及び M-1 の薬物動態パラメータは表 2 のとおりであった。

<表2 ニフレック/モサプリド併用時におけるモサプリド及びM-1の薬物動態パラメータ>

動物種	投与群	測定項目	C _{max} (ng/mL)	T _{max} (h)	t _{1/2} (h)	AUC _{0-t} (ng·h/mL)
雌性ラット	モサプリド 単独	未変化体	2,942±331	0.63±0.28	1.41±0.13	8,714±499 ^{a)}
		M-1	182±10	1.67±0.21	2.76±0.40	956±53 ^{a)}
	ニフレック/モサプリド 併用	未変化体	1,748±148	1.00±0.22	1.55±0.30	7,454±573 ^{a)}
		M-1	112±8	1.08±0.20	3.47±0.56	547±19 ^{b)}
雄性モルモット	モサプリド 単独	未変化体	248±48	0.25±0.00	–	241±40 ^{b)}
		M-1	451±61	0.25±0.00	–	669±71 ^{b)}
	ニフレック/モサプリド 併用	未変化体	225±26	0.33±0.05	–	295±23 ^{b)}
		M-1	609±55	0.38±0.06	–	895±91 ^{b)}
	モサプリド投与 30 分後 からニフレック併用	未変化体	228±62	0.46±0.12	–	255±26 ^{b)}
		M-1	767±82	0.58±0.19	–	1,208±142 ^{b)}
雄性イヌ	モサプリド 単独	未変化体	278±87	0.63±0.13	2.07±0.15	695±223 ^{a)}
		M-1	232±86	2.17±0.40	2.91±0.28	1,139±421 ^{a)}
	ニフレック/モサプリド 併用	未変化体	479±227	0.63±0.13	1.26±0.10	695±205 ^{a)}
		M-1	141±35	1.42±0.27	2.14±0.18	562±152 ^{a)}

平均値±標準誤差、n=6

a) AUC₀₋₈

b) AUC₀₋₄

(2) 分布、代謝、排泄及び薬物動態学的薬物相互作用

本申請では、分布、代謝、排泄に関する資料は提出されていない。また、薬物動態学的薬物相互作用に関する資料として、ニフレックとモサプリド併用時におけるモサプリドの薬物動態試験成績が提出されている（「(1) 吸収」の項参照）。

<機構における審査の概略>

(1) ニフレック併用時にモサプリドの血中薬物動態に与える影響について

申請者は、ニフレック併用時にモサプリドの血中薬物動態に与える影響について、以下のように説明している。

ラット及びイヌではニフレック併用によりモサプリドの未変化体の C_{max} 並びに M-1 の C_{max} 及び AUC₀₋₈ に低下が認められた。その原因として、ニフレックを多量に投与することによって非併用時と比較して消化管内のモサプリド濃度が希薄となり、かつ腸管内の移動速度が速くなることで最も吸収されやすい部位を早く通過してしまうために、見かけ上の吸収速度が低下したことが影響した可能性も考えられるが、原因は明確にはなっていない。一方、モルモットでは主代謝物 M-1 の C_{max} 及び AUC₀₋₄ の上昇傾向が認められたが、その原因も不明である。このように、非臨床試験において、ニフレックとの併用によりモサプリドの吸収は影響を受ける可能性があるが、その増減の程度は小さいと考えられた。

また、臨床薬理試験（試験番号 MGV-5/AS-4370/CP2 以下、CP2）において、ニフレック同時併用群のモサプリド 2 回投与時（20mg+20mg 群）の血漿中薬物動態をモサプリド単独投与時（20mg+20mg 単独投与群）と比較したところ、ニフレック同時併用群のモサプリド 1 回目投与時の C_{max} は単独投与群と比較してやや低かったが、2 回目投与時の C_{max}、AUC₀₋₂ 及び AUC₀₋₂₄ はほぼ同程度であり（「4. 臨床に関する資料 2) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (2) 臨床薬理試験」の項 表 6 参照）、ヒトにおいてニフレックを併用することによりモサプリドの血漿中濃度が上昇する傾向は認められなかった。

したがって、ニフレック併用時にモサプリドの吸収が増大する等、臨床上問題となるよう

な影響を受ける可能性は少ないと考えられる。

機構は、非臨床試験においてニフレック併用によりモサプリドの血漿中未変化体及び M-1 の薬物動態に影響が認められた原因は不明であるものの、ヒトでの臨床薬理試験の結果、ニフレック併用によりモサプリドの血漿中濃度が上昇する傾向は認められていないこと、また第 相臨床試験（試験番号 MGV-5/AS-4370/CT1 以下、CT1 ）及び第 相臨床試験（試験番号 MGV-5/AS-4370/CT2 以下、CT2 ）において安全性上特に懸念すべき事象は認められていないことから（「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 >（2）安全性について」の項参照）、ニフレック併用時にモサプリドの血漿中濃度が増加して安全性上の問題が生じる可能性は低いと考え、申請者の説明を了承した。

3) 毒性試験成績の概要

本申請では、毒性試験に関する資料は提出されていない。

4. 臨床に関する資料

1) 生物薬剤学試験成績の概要

本申請では、生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。

2) 臨床薬理試験成績の概要

ニフレックについて、2003 年 9 月に「におい・味」を改善する目的で矯味剤及び香料を微量の範囲で添加する処方変更に伴う製造販売承認事項一部変更承認申請が行われたため、第 相臨床試験（試験番号 MGV-5/AS-4370-101 以下、101 ）では矯味剤及び香料を含まない製剤が、臨床薬理試験（CP2）、第 相臨床試験（CT1）及び第 相臨床試験（CT2）では矯味剤及び香料が配合された製剤（現市販製剤）が用いられた。モサプリドについては全臨床試験において市販製剤と同一の製剤が用いられた。

なお、ヒト血漿中濃度は LC/MS/MS 法により測定された。

< 提出された資料の概略 >

(1) 第 相臨床試験（試験番号 MGV-5/AS-4370-101 : 5.3.4.1-1）< 20 年 月 ~ 20 年 月 >

健康成人男性（目標症例数 62 例）を対象に、ニフレックとモサプリド併用時の安全性及び薬物動態を検討する目的で、非盲検試験（ステップ 1）及びプラセボ対照二重盲検比較試験（ステップ 2）が国内 1 施設で実施された。

ステップ 1

用法・用量は、モサプリド 5mg を 2 回服用（0 分+120 分）（単独投与群）、モサプリド 5mg 服用時からニフレック 2L を 2 時間かけて服用し、ニフレック服用終了時（120 分）にモサプリド 5mg を服用（同時併用群）、又はモサプリド 5mg 服用 30 分後からニフレック 2L を 2 時間かけて服用し、ニフレック服用終了時から 30 分後（180 分）にモサプリド 5mg

を服用（30分ずれ併用群）することとされた。

総投与症例 18 例（単独投与群 6 例、同時併用群 6 例及び 30 分ずれ併用群 6 例）が安全性評価対象集団及び薬物動態評価対象集団とされた。

薬物動態について、各投与群におけるモサプリドの薬物動態パラメータを表 3 に示した。

<表 3 モサプリドの薬物動態パラメータ>

		単独投与群	同時併用群	30 分ずれ併用群
C _{max} (ng/mL)	1 回目投与時	26.4±7.4	23.6±9.3	35.7±10.8
	2 回目投与時	39.8±13.9	41.8±17.1	54.9±18.8
	1 回目+2 回目投与時	40.4±12.8	41.8±17.1	54.9±18.8
AUC ₀₋₂ (ng·hr/mL)	1 回目投与時	29.1±5.0	30.0±11.3	41.9±15.4
AUC ₂₋₄ (ng·hr/mL)	2 回目投与時	48.4±10.0	48.4±17.1	63.8±21.8 ^{a)}
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	1 回目+2 回目投与時	130.9±21.5	128.5±51.9	183.1±65.6
t _{max} (hr) ^{b)}	1 回目投与時	0.75 (0.50, 2.00)	0.75 (0.25, 1.00)	0.50 (0.50, 1.00)
	2 回目投与時	2.63 (2.25, 4.00)	2.27 (2.25, 2.50)	3.38 (3.25, 3.75)
	1 回目+2 回目投与時	2.38 (0.75, 2.75)	2.27 (2.25, 2.50)	3.38 (3.25, 3.75)

平均値±標準偏差 (n=6)

^{a)} AUC₃₋₅ (ng·hr/mL)

^{b)} 中央値 (最小値, 最大値)

ステップ 2 における投与タイミングを決定するため、薬物動態を同等と判定する基準を C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の群間差がいずれも Log0.90~Log1.11 で同等と判断することとされたが、表 4 に示すように各群の比較で同等と判断されなかったため、C_{max} の平均値が高い 30 分ずれ併用群の用法が採用された。

<表 4 C_{max} 及び AUC の対数値の平均値の群間差>

	対数値の平均値の群間差	
	C _{max}	AUC ₀₋₂
単独投与群 vs. 同時併用群	0.8322	0.9407
単独投与群 vs. 30 分ずれ併用群	1.3464	1.3761
同時併用群 vs. 30 分ずれ併用群	1.3722	1.4963 ^{a)}

^{a)} AUC₀₋₂₄

安全性について、有害事象は単独投与群 33.3% (2/6 例)、同時併用群 0.0% (0/6 例) 及び 30 分ずれ併用群 16.7% (1/6 例) に、治験薬との関連性が否定されなかった有害事象 (以下、副作用) は単独投与群 16.7% (1/6 例)、同時併用群 0.0% (0/6 例) 及び 30 分ずれ併用群 0.0% (0/6 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。

ステップ 2

ステップ 1 においてモサプリドの投与タイミングの決定後、ステップ 2 が実施された。

用法・用量は、ステップ 1 の 30 分ずれ併用群と同様の用法で実施され、プラセボ及びモサプリド 5mg、10mg 及び 20mg をそれぞれ 2 回服用することとされた (それぞれ、プラセボ群、5mg+5mg 群、10mg+10mg 群及び 20mg+20mg 群)。

総投与症例 44 例 (プラセボ群 11 例、5mg+5mg 群 11 例、10mg+10mg 群 11 例及び 20mg+20mg 群 11 例) が安全性評価対象集団とされ、プラセボ群 11 例を除く 33 例 (5mg+5mg 群 11 例、10mg+10mg 群 11 例及び 20mg+20mg 群 11 例) が薬物動態評価対象集団とされた。

薬物動態について、各投与群におけるモサプリドの薬物動態パラメータを表 5 に示した。

<表 5 モサプリドの薬物動態パラメータ>

		5mg+5mg 群	10mg+10mg 群	20mg+20mg 群
C _{max} (ng/mL)	1 回目投与時	30.7±14.6	62.9±22.3	113.6±28.0
	1 回目+2 回目投与時	39.3±18.4	95.8±38.2	154.6±55.1 ^{b)}
AUC ₀₋₃ (ng·hr/mL)	1 回目投与時	46.7±22.6	96.5±30.7	161.2±43.9
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	1 回目+2 回目投与時	152.1±82.1	346.8±123.4	554.0±174.3 ^{b)}
t _{max} (hr) ^{a)}	1 回目投与時	0.50 (0.50, 1.00)	0.75 (0.25, 1.00)	0.75 (0.50, 1.00)
	1 回目+2 回目投与時	3.50 (0.50, 4.00)	3.50 (1.00, 4.00)	3.75 (0.50, 4.00) ^{b)}

平均値±標準偏差 (n=11)

a) 中央値 (最小値, 最大値)

b) n=10

安全性について、有害事象はプラセボ群 9.1% (1/11 例)、5mg+5mg 群 45.5% (5/11 例)、10mg+10mg 群 9.1% (1/11 例) 及び 20mg+20mg 群 9.1% (1/11 例) に、副作用はプラセボ群 0.0% (0/11 例)、5mg+5mg 群 36.4% (4/11 例)、10mg+10mg 群 0.0% (0/11 例) 及び 20mg+20mg 群 9.1% (1/11 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。

(2) 臨床薬理試験 (試験番号 MGV-5/AS-4370/CP2 : 5.3.3.1-1) <2007 年 7 月~2007 年 8 月>

健康成人男性 (目標症例数 48 例) を対象に、ニフレックとモサプリド併用時の安全性、薬物動態及び薬物動態の線形性を検討する目的で、非盲検非対照、2 群 2 期クロスオーバー試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、モサプリド 5mg、10mg 及び 20mg 服用時からニフレック 2L を 2 時間かけて服用し、ニフレック服用終了時 (120 分) にモサプリド 5mg、10mg 及び 20mg を服用すること (それぞれ、5mg+5mg 群、10mg+10mg 群及び 20mg+20mg 群)、並びにニフレックを服用せずモサプリド 20mg のみを 2 回服用 (0 分+120 分) (20mg+20mg 単独投与群) することとされた。20mg+20mg 群及び 20mg+20mg 単独投与群では、第 1 期から第 2 期の投与間隔は 7 日間とされ、クロスオーバーが行われた。

総投与症例 48 例 (5mg+5mg 群 12 例、10mg+10mg 群 12 例、20mg+20mg 群 12 例及び 20mg+20mg 単独投与群 12 例) が安全性評価対象集団とされ、除外基準に抵触した 1 例を除く 47 例 (5mg+5mg 群 11 例、10mg+10mg 群 12 例、20mg+20mg 群及び 20mg+20mg 単独投与群 24 例) が薬物動態評価対象集団とされた。

薬物動態について、各投与群におけるモサプリドの薬物動態パラメータを表 6 に示した。また、モサプリドの血漿中薬物動態の線形性について、1 回目投与時における薬物動態学的パラメータの線形性をパワーモデル[†]で検討した結果、C_{max} 及び AUC₀₋₂ に線形性が認められた。2 回目投与時及び 1 回目+2 回目投与時では、C_{max}、AUC₂₋₄ 及び AUC₀₋₂₄ について線形性は認められなかったものの、用量に依存して増加する傾向が認められた。

[†] 投与量及び各薬物動態パラメータを自然対数変換し、直線回帰を行い、各薬物動態パラメータの係数の 95% 信頼区間を推定した。95% 信頼区間が 0.7~1.3 の範囲内であるとき、線形性があると判定した。

<表 6 モサプリドの薬物動態パラメータ>

		5mg+5mg 群	10mg+10mg 群	20mg+20mg 群	20mg+20mg 単独投与群
C _{max} (ng/mL)	1 回目投与時	26.5±9.9	47.8±13.6	116.1±35.1	154.2±61.0
	2 回目投与時	41.7±12.6	104.7±41.4	272.6±80.9 ^{b)}	265.3±82.7
	1 回目+2 回目投与時	41.7±12.6	104.7±41.4	272.6±80.9 ^{b)}	265.3±82.7
AUC ₀₋₂ (ng·hr/mL)	1 回目投与時	32.5±10.1	58.0±14.7	150.3±45.2	154.6±56.9
AUC ₂₋₄ (ng·hr/mL)	2 回目投与時	50.4±13.7	118.4±44.1	327.2±95.2 ^{b)}	325.1±99.5
AUC ₀₋₂₄ (ng·hr/mL)	1 回目+2 回目投与時	131.1±40.3	305.7±114.7	848.8±301.4 ^{b)}	913.0±305.4
t _{max} (hr) ^{a)}	1 回目投与時	0.75 (0.50, 1.00)	0.75 (0.50, 1.97)	1.00 (0.50, 1.97)	0.75 (0.25, 1.97)
	2 回目投与時	2.25 (2.25, 2.75)	2.28 (2.25, 2.75)	2.50 (2.25, 3.00) ^{b)}	2.52 (2.25, 4.00)
	1 回目+2 回目投与時	2.25 (2.25, 2.75)	2.28 (2.25, 2.75)	2.50 (2.25, 3.00) ^{b)}	2.52 (2.25, 4.00)

平均値±標準偏差 (5mg+5mg 群 11 例、10mg+10mg 群 12 例、20mg+20mg 群 24 例及び 20mg+20mg 単独投与群 24 例)

^{a)} 中央値 (最小値, 最大値)

^{b)} n=23

安全性について、有害事象は 5mg+5mg 群 16.7% (2/12 例)、10mg+10mg 群 0.0% (0/12 例)、20mg+20mg 群 25.0% (6/24 例) 及び 20mg+20mg 単独投与群 4.2% (1/24 例) に、副作用は 5mg+5mg 群 16.7% (2/12 例)、10mg+10mg 群 0.0% (0/12 例)、20mg+20mg 群 8.3% (2/24 例) 及び 20mg+20mg 単独投与群 4.2% (1/24 例) に認められた。2 例以上に認められた有害事象は 20mg+20mg 群の接触性皮膚炎 16.7% (4/24 例) であった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

< 機構における審査の概略 >

(1) ニフレック併用時のモサプリドの血中薬物動態について

機構は、臨床薬理試験 (CP2) の結果、ニフレック併用によりモサプリドの血漿中濃度が上昇する傾向は認められていないこと、また第 相臨床試験 (CT1) 及び第 相臨床試験 (CT2) において安全性上特に懸念すべき事象は認められていないことから、ニフレック併用時にモサプリドの血漿中濃度が増加して安全性上の問題が生じる可能性は低いと考える (「3. 非臨床に関する資料 2) 薬物動態試験成績の概要 < 機構における審査の概略 > (1) ニフレック併用時にモサプリドの血中薬物動態に与える影響について」の項参照)

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 >

国内第 相臨床試験 1 試験 (CT1) 及び国内第 相臨床試験 1 試験 (CT2) が評価資料として提出された。

(1) 第 相臨床試験 (試験番号 MGV-5/AS-4370/CT1 : 5.3.5.1-1 < 2005 年 10 月 ~ 2006 年 2 月 >)

20 歳以上 65 歳未満の注腸 X 線検査を受ける予定の被験者 (目標症例数 132 例) を対象に、モサプリド併用によるニフレックの注腸 X 線検査前処置法の有効性と安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化部分盲検[§] 並行群間比較試験が国内 7 施設で実施された。

用法・用量は、注腸 X 線検査の開始予定時刻の 6 時間以上前にモサプリド 5mg、10mg 又は 20mg をニフレック約 180mL で服用し、その後ニフレック 2~4L を 1 時間あたり約 1L

[§] MA1 群、MA2 群、MA3 群間は盲検下で行われた。

(10分毎に約180mL)を目処に服用し、排泄液が透明になった時点でニフレックの服用を終了し、少量の水でモサプリド5mg、10mg又は20mgを服用することとされた(それぞれMA1群、MA2群及びMA3群)。対照群には、ブラウン変法が表7の方法に従って行われた(MB群)。

<表7 第相臨床試験(CT1)で用いられたブラウン変法>

検査前日	朝食	検査食(エニマクリン朝食用)
	10:00頃	コップ1杯以上の水
	昼食	検査食(エニマクリン昼食用)
	間食	検査食(エニマクリン間食用)
	夕食	検査食(エニマクリン夕食用)
	19:00頃	コップ1杯以上の水
	20:00頃	マグコロールP 1袋(水に溶解して180mLとする)
	22:00頃	ラキソベロン液10mL(150mLの水に混和)
検査当日	就寝前	コップ1杯以上の水
	7:00頃	朝食、昼食はとらない コップ1杯以上の水

マグコロールP:クエン酸マグネシウム
ラキソベロン液:ピコスルファートナトリウム水和物

なお、注腸X線造影時の造影剤については、ニフレック/モサプリド併用による前処置を検討した報告(日本医学放射線学会誌64:22-30,2004)を参考に、110w/v%以上の高濃度バリウムを使用した。

登録症例138例のうち、治験薬が投与された134例(MA1群33例、MA2群35例、MA3群34例及びMB群32例)が安全性解析対象集団とされ、試験方法の不遵守及び違反が認められた11例を除く123例(MA1群30例、MA2群33例、MA3群32例及びMB群28例)がper protocol set(以下、PPS)とされ、有効性の解析対象集団とされた。

主要評価項目は注腸X線総スコア**とされた。各MA群の有効性は、MA3群から降順にMB群との注腸X線総スコアの差の95%信頼区間の下限とMB群に有効性が劣らないことを示すための許容限界値である-6とを比較することにより評価された。なお、XXXXXXXXXXにおける自主研究(味の素(株)社内資料:5.4-18)において、ブラウン変法前処置後の注腸X線総スコア平均値及び最低値がそれぞれ45.0及び26.0であったことから、その差の1/3より小さい値である6が許容限界値として用いられることとされた。

有効性について、各群の注腸X線総スコアの評価結果は表8のとおりであり、全MA群の95%信頼区間の下限は-6を上回っていた。

<表8 各群の注腸X線総スコア、PPS>

	MA1群 (30例)	MA2群 (33例)	MA3群 (32例)	MB群 (28例)
平均値±標準偏差	47.5±4.4	47.9±4.2	48.6±2.8	46.3±3.2
中央値	47.0	48.0	49.0	46.5
MB群との差[95%信頼区間]	1.2[-0.8,3.2]	1.6[-0.3,3.6]	2.3[0.7,3.9]	

** X線フィルムについて、大腸の各部位(直腸、S状結腸、下行結腸、横行結腸、上行結腸、盲腸)毎の便残渣の量、バリウムの付着性の点数(評価1:1点、評価2:2点、評価3:3点、評価4:4点、評価5:5点)を合計したもの(最高60点、最低12点)

バリウムの付着性(評価1:腸管の辺縁、粘膜面ともに描出が不明瞭である。評価2:腸管の辺縁は多少描出されているが、粘膜面は不明瞭である。評価3:腸管の辺縁、粘膜面ともにわずかに描出されている。評価4:腸管の辺縁、粘膜面ともに描出されている。評価5:腸管の辺縁、粘膜面ともに十分に描出されている。)
便残渣の量(評価1:残渣を多量に認める。評価2:残渣を相当量認める。評価3:残渣を少量認める。評価4:残渣をごく少量認める。評価5:残渣をほとんど認めない。)

安全性について、有害事象は MA1 群 21.2% (7/33 例)、MA2 群 34.3% (12/35 例)、MA3 群 35.3% (12/34 例) 及び MB 群 37.5% (12/32 例)、副作用は MA1 群 21.2% (7/33 例)、MA2 群 34.3% (12/35 例)、MA3 群 32.4% (11/34 例) 及び MB 群 34.4% (11/32 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用を表 9 及び表 10 に示す。

<表 9 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象>

有害事象	MA1 群 (33 例)		MA2 群 (35 例)		MA3 群 (34 例)		MB 群 (32 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	21.2%	7	34.3%	12	35.3%	12	37.5%	12
悪心	3.0%	1	11.4%	4	8.8%	3	12.5%	4
頭痛	0.0%	0	5.7%	2	5.9%	2	0.0%	0
尿中血陽性	6.1%	2	2.9%	1	5.9%	2	0.0%	0
腹痛	0.0%	0	2.9%	1	5.9%	2	9.4%	3
ALT 増加	0.0%	0	2.9%	1	5.9%	2	0.0%	0
嘔吐	0.0%	0	0.0%	0	5.9%	2	0.0%	0
血中ビリルビン増加	0.0%	0	2.9%	1	2.9%	1	6.3%	2
腹部膨満	3.0%	1	14.3%	5	0.0%	0	9.4%	3
尿中タンパク陽性	6.1%	2	0.0%	0	0.0%	0	3.1%	1
血中乳酸脱水素酵素増加	6.1%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0

<表 10 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用>

副作用	MA1 群 (33 例)		MA2 群 (35 例)		MA3 群 (34 例)		MB 群 (32 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	21.2%	7	34.3%	12	32.4%	11	34.4%	11
悪心	3.0%	1	11.4%	4	8.8%	3	12.5%	4
腹痛	0.0%	0	2.9%	1	5.9%	2	9.4%	3
腹部膨満	3.0%	1	14.3%	5	0.0%	0	9.4%	3
尿中血陽性	6.1%	2	0.0%	0	5.9%	2	0.0%	0
嘔吐	0.0%	0	0.0%	0	5.9%	2	0.0%	0
頭痛	0.0%	0	5.7%	2	2.9%	1	0.0%	0
血中乳酸脱水素酵素増加	6.1%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 第 相臨床試験 (試験番号 MGV-5/AS-4370/CT2 : 5.3.5.1-2 <2007 年 7 月 ~ 2007 年 9 月 >)

20 歳以上 75 歳未満の注腸 X 線検査を受ける予定の被験者 (目標症例数 96 例) を対象に、モサプリド併用によるニフレックの注腸 X 線検査前処置法の有効性と安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 6 施設で実施された。

用法・用量は、注腸 X 線検査の開始予定時刻の 6 時間以上前にモサプリド 20mg をニフレック約 180mL で服用し、その後ニフレック 2~4L を 1 時間あたり約 1L (10 分毎に約 180mL) を目処に服用し、排泄液が透明になった時点でニフレックの服用を終了し、少量の水でモサプリド 20mg を服用することとされた (MA 群)。対照群には、各実施医療機関で日常使用しているブラウン変法が行われた (MB 群)。

登録症例 99 例のうち、注腸 X 線検査前処置が開始された 96 例 (MA 群 48 例及び MB 群 48 例) が安全性解析対象集団とされ、前処置が完了されなかった 2 例、治験薬の用法・用量が守られていない 1 例及び併用制限薬が使用されていた 1 例の計 4 例を除く 92 例 (MA 群 46 例及び MB 群 46 例) が PPS とされ、有効性の解析対象集団とされた。

右大腸バリウムの付着性スコア^{††}及び右大腸便残渣の量スコア^{††}が主要評価項目とされた。第 相臨床試験における MB 群の右大腸バリウムの付着性及び右大腸便残渣の量スコア平均値はそれぞれ 10.9 及び 11.8 であったことから、各スコアの理論最低値 3 との差の 1/3 より小さい値である 2 が各主要評価項目に対する非劣性限界値として用いられることとされた。

有効性について、各群の右大腸バリウムの付着性及び右大腸便残渣の量スコアの評価結果は表 11 のとおりであった。いずれの評価項目においても 95%信頼区間の下限値が事前に設定した非劣性限界値-2 を上回っていたため、MA 群の MB 群に対する非劣性が検証された。

<表 11 各群の右大腸バリウムの付着性及び右大腸便残渣の量スコア、PPS>

	右大腸バリウムの付着性スコア		右大腸便残渣の量スコア	
	MA 群	MB 群	MA 群	MB 群
平均値±標準偏差	9.3±1.5	9.4±1.0	10.8±1.6	9.2±1.5
中央値	9.0	9.0	11.5	9.0
MB 群との差 [95%信頼区間]	-0.1 [-0.6, 0.4]		1.5 [0.9, 2.2]	

安全性について、有害事象は MA 群 16.7% (8/48 例) 及び MB 群 45.8% (22/48 例) に、副作用は MA 群 16.7% (8/48 例) 及び MB 群 43.8% (21/48 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用を表 12 及び表 13 に示す。

<表 12 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象>

有害事象	MA 群 (48 例)		MB 群 (48 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	16.7%	8	45.8%	22
腹部膨満	6.3%	3	18.8%	9
尿中タンパク陽性	4.2%	2	6.3%	3
悪心	4.2%	2	4.2%	2
腹痛	2.1%	1	12.5%	6
血中ビリルビン増加	0.0%	0	10.4%	5

<表 13 いずれかの群で 2 例以上に認められた副作用>

副作用	MA 群 (48 例)		MB 群 (48 例)	
	発現率	例数	発現率	例数
全体	16.7%	8	43.8%	21
腹部膨満	6.3%	3	16.7%	8
尿中タンパク陽性	4.2%	2	6.3%	3
悪心	4.2%	2	4.2%	2
腹痛	2.1%	1	12.5%	6
血中ビリルビン増加	0.0%	0	10.4%	5

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

<機構における審査の概略>

機構は、以下の点を中心に審査を行った。

^{††} X 線フィルムについて、横行結腸、上行結腸、盲腸におけるバリウムの付着性の点数 (評価 1: 1 点、評価 2: 2 点、評価 3: 3 点、評価 4: 4 点、評価 5: 5 点) を合計したもの (最高 15 点、最低 3 点)

^{††} X 線フィルムについて、横行結腸、上行結腸、盲腸における便残渣の量の点数 (評価 1: 1 点、評価 2: 2 点、評価 3: 3 点、評価 4: 4 点、評価 5: 5 点) を合計したもの (最高 15 点、最低 3 点)

(1) 有効性について

機構は、以下の ~ について検討した結果、第 相臨床試験 (CT2) の「右大腸バリウムの付着性スコア」及び「右大腸便残渣の量スコア」のいずれの主要評価項目においても MA 群の MB 群に対する非劣性が検証されたこと、各副次評価項目でも MA 群と MB 群で同様の効果が認められていると考えられることから、注腸 X 線検査前処置において、ニフレックとモサプリド併用投与時の有効性は認められると考えているが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

第 相臨床試験 (CT2) における主要評価項目について

第 相臨床試験 (CT2) では、有効性評価項目として大腸各部位 (盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸、直腸) についてそれぞれ「バリウムの付着性スコア」及び「便残渣の量スコア」が設定され (表 14)、主要評価項目としては、その内の右大腸 (盲腸、上行結腸及び横行結腸の合計) の「バリウムの付着性スコア」及び「便残渣の量スコア」が設定された。表 14 のスコアは、注腸標準化研究会による画像評価基準 (「注腸 X 線検査の標準化 - 1cm の大腸癌を見逃さない - 」 注腸標準化研究会 編: 29-43, 2002、以下、注腸標準化研究会による画像評価基準) を参考に、その評価基準 (表 15) の一部を変更したものである。また、第 相臨床試験 (CT1) 及び第 相臨床試験 (CT2) では、同一の 3 名の委員により構成される中央判定委員会により X 線フィルムが評価されている。

<表 14 第 相臨床試験 (CT2) の有効性評価項目の評価方法>

評価項目	評価 (スコア)	評価基準
大腸バリウムの付着性スコア	1	腸管の辺縁、粘膜面ともに描出が不良である
	2	腸管の辺縁は分かるが、粘膜面は不明瞭である
	3	付着にムラがあり、粘膜面の微細な構造の観察が困難である
	4	付着にムラがあるが、粘膜面の微細な構造が観察できる
	5	ムラなく均一に付着し、粘膜面の微細な構造の観察が容易
大腸便残渣の量スコア	1	可動性の乏しい残便が多量に認められ、診断が不可能 (進行癌との鑑別が不可能)
	2	可動性の乏しい残便が中等量認められ、診断に支障あり (進行癌との鑑別可能)
	3	残便を少量認めても、診断可能 (1cm 程度の病変の鑑別が困難)
	4	可動性のある残便をごく少量認めるが、診断に支障なし
	5	残便をほとんど認めない

<表 15 注腸標準化研究会による画像評価基準における大腸バリウム付着性と大腸便残渣の量の評価方法>

評価項目	評価 (スコア)	評価基準
大腸バリウムの付着性スコア	1	腸管の辺縁、粘膜面ともに描出が不明瞭である
	2	腸管の辺縁は多少描出されているが、粘膜面は不明瞭である
	3	腸管の辺縁、粘膜面ともにわずかに描出されている
	4	腸管の辺縁、粘膜面ともに描出されている
	5	腸管の辺縁、粘膜面ともに十分に描出されている
大腸便残渣の量スコア	1	残渣を多量に認める
	2	残渣を相当量認める
	3	残渣を少量認める
	4	残渣をごく少量認める
	5	残渣をほとんど認めない

) 主要評価項目の設定経緯について

申請者は、第 相臨床試験 (CT2) における主要評価項目の設定について以下のように説明している。

注腸 X 線検査における前処置の目的は、残便を取り除き、バリウムが腸粘膜面に適度

に付着できる状況を提供することによって、病気の診断が可能なより良好な画像が得られるようにすることであることから、有効性評価は X 線フィルム上での画像評価に基づいて実施することとした。注腸標準化研究会による画像評価基準において、注腸 X 線検査の画像評価項目として「描出範囲」、「便残渣」、「バリウム付着」、「はがれ・ひび割れ・凝固」及び「Fine Network Pattern」が挙げられているが、第 相臨床試験 (CT1) では、この中で前処置法が大きく影響すると考えられる「便残渣」及び「バリウム付着」を評価することとした。大腸各部位 (直腸、S 状結腸、下行結腸、横行結腸、上行結腸及び盲腸) についてそれぞれ「便残渣」及び「バリウム付着」を評価し、その合計点数 (注腸 X 線総スコア) を主要評価項目に設定した。

一方、ニフレックにモサプリドを併用する目的は、ニフレック単独による前処置ではニフレックの排泄が不十分であるため不良であった右大腸のバリウム付着性を向上させることであるため、第 相臨床試験 (CT1) 成績、XXXXXXXXXX 相談 (平成 XXXX 年 XX 月 XX 日 薬機審長発第 XXXXXX 号) 及び XXXXXXXXXX 相談 (平成 XXXX 年 XX 月 XX 日 薬機審長発第 XXXXXX 号) での議論を踏まえ、第 相臨床試験 (CT2) では「右大腸バリウムの付着性スコア」を主要評価項目に設定した。また、前処置の評価にはバリウムの付着性だけではなく、便残渣の量も重要であることから、「右大腸便残渣の量スコア」についても併せて主要評価項目と設定した。

) 非劣性限界値について

第 相臨床試験 (CT2) の主要評価項目である「右大腸バリウムの付着性スコア」及び「右大腸便残渣の量スコア」の非劣性限界値はそれぞれ 2 と設定されているが、その設定根拠について、申請者は以下のように説明している。

「右大腸バリウムの付着性スコア」については、第 相臨床試験 (CT1) の MB 群の平均値は 10.9 であったことから、理論上の最低値である 3 との差 7.9 の 1/3 より小さい 2 を、非劣性限界値として設定した。なお、第 相臨床試験における最低スコアは 4 であったことから、実際のデータ上でも許容限界値 2 は妥当と考えられた。一方、「右大腸便残渣の量スコア」については、第 相臨床試験 (CT1) の MB 群の平均値は 11.8 であったことから、理論上の最低値 3 との差 8.8 の 1/3 より小さい 2 を非劣性限界値として設定した。

いずれのスコアも、腸管壁観察において 1 部位あたりのスコアの差が 1 あれば描出能に影響があると考えられる。右大腸 (盲腸、上行結腸、横行結腸 3 部位の合計) における「右大腸バリウムの付着性スコア」と「右大腸便残渣の量スコア」の非劣性限界値をそれぞれ 2 と設定すると、単純に 1 部位あたりの限界値は約 0.67 となり、1 部位あたりの描出能への影響は小さいと考えられることから、非劣性限界値を 2 と設定することは妥当と考えられる。

一方、申請者は、診断時に「右大腸バリウムの付着性スコア」が 2 劣ることの影響を、以下のように説明した。

注腸 X 線検査における描出能には、前処置のみでなく撮影装置や検査実施者の造影技術等が大きく影響し、診断に際しては読影者のフィルム読影力も影響する。また、検査実

施者は検査中に透視下の映像も観察しながら検査を行っている。したがって、バリウムの付着性がどの程度診断に影響するか一概に説明することは困難であると考え。

また、医学専門家からは、「バリウムの付着が不良であれば病変の描出能に影響があるが、バリウムの付着が多少不良であっても、通常程度の造影技術のある撮影者であれば薄層法や圧迫法、適切な方向からの複数枚の撮影等により病変の描出が可能である。したがって、バリウム付着性スコアが直接診断に影響するわけではなく、右大腸の各部位におけるスコアが1劣った程度では診断するにはほとんど影響がない。また、「右大腸バリウムの付着性スコア」が2劣る場合として、3部位のうち1部位のみでスコアが2劣ることは、スパズムの発生や狭窄等の特別な場合を除き考え難く、3部位のうち2部位でそれぞれ1劣っている程度のスコアの低下では、診断の上では大きな問題は生じないと考える。撮影者の労力が若干多くなる程度であると推測する。」との説明を受けている。

機構は、) 及び) を踏まえ、第 相臨床試験 (CT2) の主要評価項目について、以下のように考える。

注腸 X 線検査における前処置の目的は、残便を取り除き、バリウムが腸粘膜面に適度に付着できる状況を提供することにより、診断のためのより良好な画像が得られるようにすることであることから、前処置法の有効性を確認するにあたり、「便残渣の量」と「バリウム付着性」を評価することは重要と考える。

評価基準及び評価方法については、注腸標準化研究会による画像評価基準 (表 15) を改変してより具体的に設定されており (表 14)、X 線フィルムの読影判定は盲検下で中央判定委員会により実施されていることから客観性が保たれていると考えられ、差し支えないと考える。

また、評価部位として右大腸を設定したことについては、1988 年から実施された二フレックの第 相臨床試験で、二フレック単独の前処置では造影不良例が多く認められ、特に大腸深部になるにつれてバリウムの付着性が不良となっていたこと (味の素 (株) 社内資料: 5.4-11)、また、第 相臨床試験 (CT1) でもモサプリドの用量が低い群の「右大腸及び右大腸の各部位におけるバリウムの付着性のスコア」が MB 群に比べ低くなる傾向が認められていたことを勘案すると (表 16)、モサプリド併用による効果は右大腸を中心に評価することが適当と考えた。

<表 16 第 相臨床試験 (CT1) における有効性評価項目>

		MA1 群 (30 例) (平均値±標準偏差)	MA2 群 (33 例) (平均値±標準偏差)	MA3 群 (32 例) (平均値±標準偏差)	MB 群 (28 例) (平均値±標準偏差)
全大腸	注腸 X 線総スコア	47.5±4.4	47.9±4.2	48.6±2.8	46.3±3.2
	バリウムの付着性スコア	21.7±3.1	22.4±3.2	22.9±2.2	22.3±1.8
	便残渣の量スコア	25.7±1.9	25.5±1.7	25.7±1.5	24.0±2.0
右大腸	注腸 X 線スコア	22.1±3.3	22.5±2.9	23.2±2.1	22.6±1.8
	バリウムの付着性スコア	9.9±2.6	10.3±2.5	11.0±1.8	10.9±1.3
	便残渣の量スコア	12.2±1.1	12.1±0.8	12.3±0.8	11.8±1.0
左大腸	注腸 X 線スコア	25.4±1.6	25.5±1.8	25.4±1.3	23.6±2.0
	バリウムの付着性スコア	11.9±0.8	12.1±1.0	11.9±0.6	11.4±1.1
	便残渣の量スコア	13.5±1.0	13.4±1.1	13.5±1.2	12.3±1.3

以上から、主要評価項目として、右大腸を評価部位として「バリウムの付着性」及び

処置法としてブラウン変法が用いられていたのは、調査対象 169 施設中 155 施設で、160 処方（後発品は先発品に含め計測）であり、表 18 に示した 4 通りの組み合わせで全体の 75.6%（121/160 処方）を占めていた。したがって、医療実態を反映したブラウン変法の主な薬剤の組み合わせとして、第 相臨床試験（CT2）の対照群で使用する薬剤は、以下の 4 通りの組合せのうちの何れかとする事と設定した。

<表 18 ブラウン変法に使用する薬剤の組み合わせ^{a)}>

塩類下剤	刺激性下剤	坐剤	使用割合
マグコロール P 又は マグコロール	ラキソベロン液 ^{b)}	なし	28.1% (45/160 処方)
		テレミンソフト坐薬 3 号 又は 新レシカルボン坐剤	20.0% (32/160 処方)
	ブルゼニド錠	なし	11.9% (19/160 処方)
		テレミンソフト坐薬 3 号 又は 新レシカルボン坐剤	15.6% (25/160 処方)

a) 味の素（株）自社調査：5.3.5.4-1

b) ブルゼニド錠を除く他の刺激性下剤と併用された処方を含む

マグコロール P 及びマグコロール：クエン酸マグネシウム

ラキソベロン液：ピコスルファートナトリウム水和物

ブルゼニド錠：センノシド

テレミンソフト坐薬 3 号：ピサコジル

新レシカルボン坐剤：炭酸水素ナトリウム/無水リン酸二水素ナトリウム

また、バリウム濃度については、MA 群と MB 群で前処置以外の方法が大きく異なることは望ましくないと考え、MA 群では 110w/v% 以上と規定していることを考慮し、90w/v% 以下のバリウムを使用している医療機関は対象から除外した。

機構は、第 相臨床試験（CT2）が実施された各施設におけるブラウン変法及びバリウム濃度の差異が及ぼす影響について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のとおり説明した。

第 相臨床試験（CT2）の実施設におけるブラウン変法の使用薬剤（塩類下剤、刺激性下剤、坐剤）の種類、前処置開始日及びバリウム濃度、並びに第 相臨床試験（CT2）の主要評価項目における MB 群の試験成績を表 19 に示した。

<表 19 第 相臨床試験（CT2）の主要評価項目における MB 群の医療機関別試験成績>

医療機関	塩類下剤	刺激性下剤	坐薬	前処置開始日	バリウム濃度	例数	右大腸バリウムの付着性スコア (平均値±標準偏差)	右大腸便残渣の量スコア (平均値±標準偏差)
A	マグコロール P 又は マグコロール	ラキソベロン液	なし	検査前日	100%	11	10.0±1.0	10.0±1.3
B			テレミンソフト坐薬 3 号 又は 新レシカルボン坐剤	検査 2 日前	98%	5	9.4±0.5	9.0±0.7
C			なし	検査 前日	100%	9	9.6±1.0	9.1±1.5
D		ブルゼニド錠	なし	検査 前日	154%	10	9.2±0.4	9.3±1.6
E			テレミンソフト坐薬 3 号 又は 新レシカルボン坐剤	検査 前日	110%	9	8.6±0.9	7.9±1.3
F			なし	検査 3 日前	110%	2	10.5±0.7	11.5±0.7

マグコロール P：クエン酸マグネシウム

ラキソベロン液：ピコスルファートナトリウム水和物

ブルゼニド錠：センノシド

テレミンソフト坐薬 3 号：ピサコジル

新レシカルボン坐剤：炭酸水素ナトリウム/無水リン酸二水素ナトリウム

「右大腸バリウムの付着性スコア」及び「右大腸便残渣の量スコア」と刺激性下剤の種類、坐剤の有無、前処置期間及びバリウム濃度との間に一定の関係は認められなかった。

機構は、以下のように考える。

第 相臨床試験 (CT2) の MB 群におけるブラウン変法の手法、及び検査実施時のバリウム濃度は実施施設により異なっていたが、主要評価項目 (「右大腸バリウムの付着性スコア」及び「右大腸便残渣の量スコア」) とブラウン変法及びバリウム濃度の間に一定の関係は認められなかった。また、第 相臨床試験 (CT2) で用いられたブラウン変法は、実際の医療現場において用いられるブラウン変法の 75% 程度を占めているとの申請者の調査結果を考慮すると (表 18 参照)、対照群として設定したことに問題はないと考えた。

第 相臨床試験 (CT2) の副次評価項目について

第 相臨床試験 (CT2) の有効性に関する各副次評価項目の成績を表 20 に示した。MB 群に比較し、MA 群で大きく有効性が劣る傾向は認められなかった。

<表 20 第 相臨床試験 (CT2) の有効性の結果一覧>

部位		理論値 (最低, 最大)	MA (46 例) (平均値±標準偏差)	MB (46 例) (平均値±標準偏差)	群間差 (MA-MB) [95%信頼区間]
全大腸	注腸 X 線総スコア	12, 60	42.4±4.2	39.5±4.0	2.9 [1.2, 4.6]
右大腸	注腸 X 線スコア	6, 30	20.0±2.5	18.6±2.3	1.4 [0.4, 2.4]
右大腸	バリウムの付着性スコア	3, 15	9.3±1.5	9.4±1.0	-0.1 [-0.6, 0.4]
右大腸	便残渣の量スコア	3, 15	10.8±1.6	9.2±1.5	1.5 [0.9, 2.2]
左大腸	注腸 X 線スコア	6, 30	22.3±2.2	20.9±2.2	1.5 [0.5, 2.4]
左大腸	バリウムの付着性スコア	3, 15	10.8±1.4	10.3±1.2	0.5 [0.0, 1.1]
左大腸	便残渣の量スコア	3, 15	11.5±1.1	10.6±1.3	0.9 [0.4, 1.4]
全大腸	描出範囲スコア	6, 30	24.5±1.9	24.1±1.5	0.4 [-0.3, 1.1]
全大腸	はがれ・ひび割れ・凝固スコア	6, 24	24.0±0.2	23.7±0.7	0.3 [0.1, 0.5]
全大腸	FNP (無名溝) スコア	6, 18	10.3±2.0	10.0±2.0	0.3 [-0.5, 1.1]
-	検査目的達成率	-	100.0%	100.0%	0.0% [-7.7%, 7.7%]

(2) 安全性について

機構は、以下の ~ の検討を行った結果、ニフレックとモサプリド併用投与時の安全性について、以下のように考える。

臨床試験 (101、CP2、CT1 及び CT2) における安全性、ニフレック及びモサプリドの市販後調査から、ニフレック及びモサプリド 40mg/日を併用することでそれぞれの単独使用時と比べ、新たな有害事象の発現又は重篤な有害事象の発現頻度が上昇する可能性は低く、また、モサプリド単独投与による海外臨床試験成績では、15mg/日を超える投与量で有害事象の発現頻度がやや上昇する傾向が認められたが、特に明確な用量依存性は認められていないことも勘案すると、本適用に際して特段注意すべき事象は認められないと考える。

しかし、今回の臨床試験では認められていないものの、ニフレック単独投与時に腸管穿孔、腸閉塞等、重篤な有害事象が認められており、モサプリドの併用により消化管内容物の排泄が亢進されることを勘案すると、これまで以上に腸閉塞及び腸管穿孔のリスク因子を有する患者に対する使用について十分な注意喚起が必要であると考え。さらに、本申請効能におけるモサプリドの用量は 40mg/日 (20mg+20mg) と、既承認効能・効果における 1 日用量

(15mg/日)を超えており当該用量における国内安全性情報は限られていること、既承認効能・効果における市販後安全性情報において重篤な肝障害が報告されていることから、製造販売後には安全性情報を収集し、必要に応じて臨床現場に適切に情報提供する必要があると考える。また、モサプリドの類薬であるテガセロド及びシサプリドで報告されている重篤な心血管系有害事象について、モサプリドの臨床薬理試験成績並びに既承認効能に対する臨床試験成績及び市販後安全性情報等から、モサプリド投与により重篤な心血管系有害事象による安全性上の問題が発生する可能性は低いと考えるものの、心血管系有害事象の発現状況については、製造販売後調査等で確認しておく必要があると考える。

以上の機構の判断については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(製造販売後調査については、「(6) 製造販売後調査等について」の項参照)

臨床試験(101、CP2、CT1及びCT2)における安全性について

第 相臨床試験(101)及び臨床薬理試験(CP2)の20mg+20mg群、並びに第 相臨床試験(CT1)のMA3群及びMB群と第 相臨床試験(CT2)のMA群及びMB群で認められた主な有害事象及び副作用を統合し、いずれかの群で2例以上に認められた有害事象及び副作用を表21に示した。なお、重篤な有害事象は認められなかった。

<表21 臨床試験(101、CP2、CT1及びCT2)の併合解析において、いずれかの群で2例以上に認められた有害事象及び副作用>

	有害事象				副作用			
	MA群 ^{a)} (117例)		MB群 (80例)		MA群 ^{a)} (117例)		MB群 (80例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	23.1%	27	42.5%	34	19.7%	23	40.0%	32
悪心	6.0%	7	7.5%	6	6.0%	7	7.5%	6
腹痛	3.4%	4	11.3%	9	3.4%	4	11.3%	9
接触性皮膚炎	3.4%	4	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
腹部膨満	2.6%	3	15.0%	12	2.6%	3	13.8%	11
尿中血陽性	2.6%	3	0.0%	0	2.6%	3	0.0%	0
頭痛	2.6%	3	0.0%	0	0.9%	1	0.0%	0
尿中タンパク陽性	1.7%	2	5.0%	4	1.7%	2	5.0%	4
嘔吐	1.7%	2	0.0%	0	1.7%	2	0.0%	0
ALT増加	1.7%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
血中ビリルビン増加	0.9%	1	8.8%	7	0.0%	0	7.5%	6

^{a)} 各臨床試験においてモサプリドが40mg/日投与された症例の集計

製造販売後の安全性情報について

1992年3月より1998年3月まで実施されたニフレックの使用成績調査(解析対象例数10,794例)、及び1998年10月より2004年6月まで実施されたモサプリドの使用成績調査(解析対象例数3,014例)において、0.2%以上に認められた副作用を表22に示した。

また、ニフレックの製造販売後に10件以上認められた重篤な副作用は腸管閉塞26件、腸管穿孔20件、マロリー・ワイス症候群17件、虚血性大腸炎16件、嘔吐16件、イレウス13件、低ナトリウム血症12件、嚥下性肺炎12件、ショック11件及び悪心10件であった。モサプリドの製造販売後に10件以上認められた重篤な副作用は肝機能異常43件及び肝障害34件であり、また自発報告として、投与1~3日以内に重篤な肝機能障害を発現した症例が3例報告されている。

<表 22 ニフレック又はモサプリドの市販後調査において 0.2%以上に認められた副作用>

ニフレック (10,794 例)			モサプリド (3,014 例)		
副作用	発現率	例数	副作用	発現率	例数
全体	2.37%	256	全体	1.99%	60
嘔吐	0.74%	80	下痢	0.56%	17
腹部膨満感	0.51%	55	腹痛	0.27%	8
悪心	0.49%	53	口渇	0.20%	6
冷感	0.37%	40			
嘔気	0.27%	29			

ニフレックによる腸管穿孔及び腸閉塞について

機構は、ニフレックによる腸管穿孔及び腸閉塞の発生機序、リスク因子について、最新の知見を基に説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明した。

ニフレックは大量の等張液を服用することで物理的に消化管内容物を洗浄するが、癌やポリープ等により大腸に狭窄がある場合には、ニフレックの溶解液がその部位に蓄積、腸管を閉塞し、閉塞部位の口側では内圧が上昇するため、憩室等の脆弱な部位がある場合には穿孔が起こる可能性が考えられている。

ニフレックの発売を開始した 1992 年から 2008 年 6 月までに、腸閉塞 48 例、腸管穿孔 26 例が自発報告されている。これらの報告を基に、腸閉塞及び腸管穿孔のリスク因子を解析した結果、加齢、大腸癌の合併、大腸憩室、腹部手術の既往及び便秘症がリスク因子であると考えられたため、添付文書の禁忌、慎重投与及び高齢者の投与の項で注意喚起している。

モサプリド 15mg/日を超えて投与した際の安全性について

機構は、第 相臨床試験 (CT2) におけるモサプリドの投与量は既承認 1 日用量である 15mg/日を上回る投与量であることから、過去に実施されたモサプリド単剤の国内外臨床試験成績及び市販後調査結果から、モサプリドが 15mg/日を超えて投与された際の有害事象の発現状況について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

モサプリドが 15mg/日を超えて投与された国内外の臨床試験において、各用量で 5.0%以上に認められた副作用又は有害事象を表 23 及び表 24 に示した。

<表 23 モサプリドの国内臨床試験において各用量で 5.0%以上に認められた副作用^{a)}>

副作用	20mg/日 ^{b)} (49例)		~ 30mg/日 ^{c)} (237例)		40mg/日 ^{b)} (6例)		60mg/日 ^{d)} (10例)		合計 (302例)	
	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数
全体	6.1%	3	6.8%	16	0.0%	0	20.0%	2	7.0%	21
GPT上昇	0.0%	0	0.8%	2	0.0%	0	20.0%	2	1.3%	4

^{a)} モサプリドの国内臨床試験は1988年から1993年にかけて実施されており、因果関係が否定できない事象が報告されたため、有害事象に関する情報は収集されていない

^{b)} 単回投与及び反復投与

^{c)} 反復投与のみ (22.5mg/日及び30.0mg/日、並びに20mg/日から30mg/日の増量規定があった試験成績も含む)

^{d)} 単回投与のみ

参考：臨床医薬 9: 1327-1341, 1993; 臨床医薬 9: 2185-2197, 1993; 臨床医薬 9: 2199-2211, 1993; 臨床医薬 9: 2639-2653, 1993; 内科宝函 40: 175-183, 1993; 臨床医薬 8: 1559-1568, 1992; 臨床医薬 8: 2831-2840, 1992; 日本平滑筋学会雑誌 28: 153-158, 1992; 臨床医薬 7: 2019-2029, 1991; 臨床医薬 6: 875-892, 1990; 臨床医薬 6: 2295-2310, 1990; 日本平滑筋学会雑誌 26: 161-174, 1990; 社内資料

<表24 モサプリドの海外臨床試験において各用量で5.0%以上に認められた有害事象>

有害事象	~40mg/日 ^{a)} (12例)		~100mg/日 ^{b)} (20例)		120mg/日 ^{c)} (12例)		135mg/日 ^{c)} (31例)		135mg/日 ^{d)} +ケトコナゾール (30例)		180mg/日 ^{e)} (30例)		270mg/日 ^{e)} (41例 ^{e)})		合計 (176例)	
	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数	割合	例数
全体	66.7%	8	45.0%	9	66.7%	8	83.9%	26	90.0%	27	76.7%	23	75.6%	31	75.0%	132
下痢	25.0%	3	25.0%	5	25.0%	3	22.6%	7	16.7%	5	13.3%	4	24.4%	10	21.0%	37
腹部膨満	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	35.5%	11	50.0%	15	6.7%	2	19.5%	8	20.5%	36
悪心	0.0%	0	0.0%	0	16.7%	2	16.1%	5	16.7%	5	23.3%	7	24.4%	10	16.5%	29
頭痛	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	6.5%	2	16.7%	5	40.0%	12	22.0%	9	15.9%	28
上腹部痛	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	12.9%	4	10.0%	3	10.0%	3	19.5%	8	10.2%	18
便秘	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	6.5%	2	20.0%	6	0.0%	0	4.9%	2	5.7%	10
食欲亢進	0.0%	0	5.0%	1	25.0%	3	12.9%	4	6.7%	2	0.0%	0	0.0%	0	5.7%	10
めまい	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	13.3%	4	9.8%	4	4.5%	8
軟便	16.7%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	3.3%	1	7.3%	3	3.4%	6
呼吸器感染	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	6.5%	2	13.3%	4	0.0%	0	0.0%	0	3.4%	6
ディスペプシア	0.0%	0	0.0%	0	8.3%	1	9.7%	3	3.3%	1	0.0%	0	0.0%	0	2.8%	5
嘔吐	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	6.7%	2	4.9%	2	2.3%	4
倦怠感	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	3.2%	1	10.0%	3	0.0%	0	0.0%	0	2.3%	4
上腹部不快感	0.0%	0	15.0%	3	8.3%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	2.3%	4
胸痛	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	6.7%	2	2.4%	1	1.7%	3
起立性低血圧	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	10.0%	3	0.0%	0	0.0%	0	1.7%	3
頻尿	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	6.5%	2	3.3%	1	0.0%	0	0.0%	0	1.7%	3
皮膚乾燥	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	6.7%	2	0.0%	0	1.1%	2
歯疾患	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	6.7%	2	0.0%	0	0.0%	0	1.1%	2
ALT上昇	8.3%	1	5.0%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	1.1%	2
腹鳴	16.7%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	1.1%	2
AST上昇	0.0%	0	5.0%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.6%	1
白血球数上昇	8.3%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.6%	1
血清カリウム値上昇	8.3%	1	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.6%	1

a) 単回投与のみ (20mg/日及び40mg/日)

b) 単回投与 (80mg/日及び100mg/日) 及び反復投与 (60mg/日)

c) 反復投与のみ

d) 反復投与のみ (ケトコナゾールと併用するとモサプリドの血中濃度が高くなるため、別途集計)

e) 投与期間の異なる2試験を合計した

なお、モサプリドの使用成績調査において、15mg/日を超える用量を投与された患者 16例に副作用は認められなかった。

また、1998年10月から2008年3月までに自発報告等により収集した有害事象 773件のうち、1日投与量が判明している有害事象等は611件であったが、既承認用量である15mg/日を上回る用量における副作用を表25に示した。

<表25 モサプリド15mg/日を超える用量で認められた副作用症例(自発報告等)>

No.	副作用	1日投与量	投与開始から発現までの期間	重篤度	転帰
1	ALT増加	20mg	348日	非重篤	回復
2	多形紅斑	30mg	26日	重篤	回復
	肝障害	30mg	27日	重篤	回復
3	肝機能異常	30mg	66日	重篤	軽快
4	口渇	30mg	不明	非重篤	軽快
5	白血球減少症	30mg	64日	非重篤	軽快
6	顆粒球数減少	45mg	97日	非重篤	回復

重篤な副作用と判定された「多形紅斑・肝障害」は、時間的關係からモサプリドとの関連性を否定できなかったが、モサプリド以外に4剤を併用していたため、モサプリド以外の薬剤の影響も否定できなかった。また、同様に重篤と判定された「肝機能異常」も時間的關係からモサプリドとの関連性は否定できなかったが、合併症や併用薬の影響も否定で

きなかった。

以上より、国内外の臨床試験で、モサプリド投与により認められた有害事象及び副作用の多くは消化器症状であり、海外臨床試験成績から、15mg/日を超える投与量では、消化器症状を中心に投与量の増加に伴う有害事象の発現頻度が上昇する傾向が認められたが、特に明確な用量依存性は認められなかった。また、市販後の副作用自発報告についても、現行承認用量である 15mg/日で認められている既知の副作用又はその随伴症状と考えられた。

したがって、15mg/日を超える用量でモサプリドを投与しても、40mg/日であれば、有害事象プロファイルに大きな差異が認められる可能性は低いと考えられる。

モサプリド投与により重篤な心血管系有害事象が発生する可能性について

機構は、モサプリドと同様にセロトニン 5-HT₄ 受容体作動薬であるテガセロド及びシサプリドでは重篤な心血管系有害事象（虚血性心臓障害、薬剤性 QT 延長症候群等）が認められ、国内外で販売中止等の措置がとられていることから、モサプリドにより心血管系有害事象が発生する可能性、及びその対策について、申請者に説明を求めた。

申請者は、以下のように説明した。

テガセロドで懸念されている虚血性心臓障害は、テガセロドがセロトニン 5-HT₁ 受容体に作用し、冠動脈が収縮することが原因と考えられているが（Neurogastroenterol Motil 20: 99-112, 2008；Pharmacotherapy 24: 526-531, 2004）、モサプリドのセロトニン 5-HT 受容体に対する親和性は、5-HT₄ 受容体に高く、セロトニン 5-HT₁ 受容体には低いことが示唆されている（Jpn J Pharmacol 77: 53-59, 1998；Jpn Pharmacol Ther 21: 249-264, 1993）。また、シサプリドによる QT 延長症候群等は、hERG 電流を阻害することで発現すると報告されており（Cardiovasc Res 58: 32-45, 2003）、モサプリドの遅延整流性カリウム電流及び hERG 電流に対する抑制作用が発現する濃度（IC₅₀ 値）は、それぞれ、3.5μM 及び 4.8μM であったが、臨床薬理試験（CP2）で測定されたヒト血漿タンパク非結合型未変化体の最高濃度推測値（4.45ng/mL 0.0068μM）に比べてはるかに高いものであった。

また、モサプリドの「慢性胃炎に伴う消化器症状（胸やけ、悪心・嘔吐）」の効能・効果申請時に実施した臨床試験で認められた循環器系副作用は、動悸及び心悸亢進が各 0.1%（1/998 例）であったが、1998 年 10 月より 2004 年 6 月まで実施された使用成績調査及び特定使用成績調査では心血管系副作用は認められていない。

一方、1998 年 10 月から 2007 年 12 月までに自発報告された重篤な心血管系副作用は、国内で「torsades de pointes・心電図 QT 延長」が 1 例に認められた（モサプリドとの因果関係は完全に否定できないが、抗不整脈薬が併用されていたこと、血中濃度が第 Ⅰ 相試験よりも低かったことから、関連性は低いと判断された）。海外では、「多形性心室性頻脈」が 1 例に、「心不全・心房細動」が各 1 例に認められた（「多形性心室性頻脈」はモサプリドとの因果関係は判定困難であり、「心不全・心房細動」は投与終了 3 日後に発現しているため、関連性は低いと判断されたものの、因果関係は完全に否定されていない）。

さらに、国内外で心電図への影響を検討する臨床試験が実施されているが、いずれも影響は認められていない。

したがって、テガセロド及びシサプリドで懸念されている心血管系有害事象がモサプリドで発現する可能性は低いと考えられるため、心血管系の事象に対して、特段注意する必要はないと考える。

(3) 臨床的位置付けについて

申請者は、注腸 X 線検査の前処置法としてのニフレックとモサプリド併用の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

現在、注腸 X 線検査の前処置にはブラウン変法が主に用いられているが、食事制限や緩下剤服用による不眠等、検査受診者の身体的負担があること、腸管内の残渣により検査精度に支障をきたすこともあることから、必ずしも満足のいく前処置法とはされていない（「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」の項参照）。

今般、ニフレックとモサプリドの併用投与による第 相臨床試験（CT2）を実施した結果、対照群であるブラウン変法に対する非劣性が検証されたことから、ブラウン変法と同程度の良好な X 線画像を得ることができ、かつ大腸内視鏡検査と同様に検査当日だけで前処置が済むため、簡便で検査受診者の身体的負担が少ない前処置法と考えられるが、一方で、ニフレックとモサプリドの併用投与では、ニフレックの服用量が多く服用困難な場合もあると考えられる。

また、ニフレックで問題とされている腸管穿孔、腸閉塞については、ブラウン変法で使用されているマグコロール、マグコロール P 及びラキソベロン液においても報告されている事象であり、ニフレックで禁忌となっている胃腸管閉塞症及び腸閉塞の疑いのある患者に対しては、上記薬剤でも同様に禁忌とされている。したがって、腸閉塞及び腸管穿孔のリスクの高い患者に対しては、患者の病態を考慮してニフレックとモサプリドの併用投与、ブラウン変法、洗腸又は高圧浣腸のいずれかが選択されるものとする。

機構は、ニフレックと同一組成の薬剤であり海外で市販されている GoLYTELY（Braintree 社）及び Colyte（Schwarz Pharma 社）が単独でバリウム注腸 X 線造影検査の前処置の効能・効果を取得していることから、GoLYTELY 及び Colyte 単独でのバリウム注腸 X 線造影検査の前処置における海外での臨床的位置付け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。

海外の総説及び公表論文では、腸管洗浄液による注腸検査前処置は、多量の液体が残留し粘膜のコーティングが不良になるので勧められないこと（Radiology: 642-650, 2000）、腸管内の残留水分を除去するためにピサコジルの併用が必須であること（Curr Gastroenterol Rep 6: 395-401, 2004）等の記載があり、さらに経済的あるいは煩雑さの問題も加わるため、海外の注腸検査前処置としては主流にはなっていないことが推測される。

機構は、以下のように考える。

ブラウン変法を対照群とした第 相臨床試験（CT2）において、主要評価項目である「右大腸バリウムの付着性スコア」及び「右大腸便残渣の量スコア」について非劣性が検証され、

また、安全性については、臨床試験において重篤な有害事象や死亡は認められず、有害事象の発現頻度は、ブラウン変法より高くなかったこと、さらには国内外の臨床試験や市販後調査において 1 日あたり 15mg を超え、40mg 付近の用量でモサプリドが投与された症例において、特記すべき副作用は認められていないことから、ニフレックとモサプリドの併用投与は注腸 X 線検査の前処置を実施する際の選択肢の一つとなると考える。ただし、ニフレックにおいては、市販後において腸管内圧上昇による腸管穿孔を起こした例も報告されており、腸管狭窄のある患者、高齢者等では慎重投与とされていることから、大腸内視鏡検査の前処置時と同様に、ニフレックとモサプリドの併用投与の適用対象については安全性を踏まえて慎重な判断が求められると考える。

(4) 効能・効果について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項における議論を踏まえ、ニフレックの効能・効果として「バリウム注腸 X 線造影検査の前処置における腸管内容物の排除」を追加することは差し支えないと考える。一方、モサプリドの効能・効果について、申請効能・効果は「経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置後の造影能改善」とされている。しかし、ニフレック以外の経口腸管洗浄剤との併用時における検討は実施されていないため、「経口腸管洗浄剤」の定義を明確化し、経口腸管洗浄剤（塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸水素ナトリウム及び無水硫酸ナトリウム含有製剤）による前処置であること、第 相臨床試験（CT2）はニフレックが用いられた旨を添付文書で注意喚起する必要があると考える。

最終的な効能・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。

(5) 用法・用量について

機構は、「(1) 有効性について」及び「(2) 安全性について」の項、並びに下記の ~ における議論を踏まえると、ニフレック及びモサプリド併用時の用法・用量は、第 相臨床試験（CT2）における用法・用量に則って設定することで差し支えないと考える。

用法・用量の設定については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

投与タイミングについて

第 相臨床試験（CT1）及び第 相臨床試験（CT2）の用法・用量は、モサプリドをニフレック約 180mL で服用、その後ニフレック 2~4L を 1 時間あたり約 1L（10 分毎に約 180mL）を目処に服用し、排泄液が透明になった時点でニフレックの服用を終了し、少量の水でモサプリドを服用することとされていた。

申請者は、第 相臨床試験（CT1）及び第 相臨床試験（CT2）におけるモサプリドの投与タイミングをニフレックの服用開始時及び服用終了時に同時に併用することとした理由について、以下のように説明している。

第 相臨床試験（101）のステップ 2 の投与タイミングとしては、ステップ 1 の結果から予め決められた手順に従い、「30 分ずれ併用投与」が採用された。しかし、第 相臨床試験（101）での同時併用群とモサプリド単独投与群の群間における PK パラメータの対数値

の幾何平均値の群間差は C_{max} 0.8322、 AUC_{0-2} 0.9407 であり、 C_{max} は同等性の判定基準 ($\text{Log}0.90 \sim \text{Log}1.11$) を満たさなかったものの、 AUC_{0-2} は同等性の基準を満たしていた (「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」の項表 4 参照)。したがって、「同時併用」はモサプリド単独群と比べて問題となるような血漿中濃度の低下をきたす程のものではなく、十分に薬効が期待できる投与方法と考えられた。

一方、注腸 X 線検査の受診者は前処置を自宅でも実施することも想定され、「30 分ずれ併用」の場合、投与方法が煩雑となり、モサプリドの服薬忘れ、服薬時間の不遵守等のコンプライアンス上の問題が生じる可能性が高いと想定される。

以上より、モサプリドの薬物動態、並びにコンプライアンスの観点から、「同時併用」が妥当であると判断した。

なお、臨床薬理試験 (CP2) において、モサプリド 20mg+20mg 群における同時併用時のモサプリドの血漿中動態は、モサプリド単独投与時と比較して 1 回目投与時の C_{max} はやや低かったが、 AUC_{0-2} は同等と判断され、1 回目+2 回目投与時の C_{max} 及び AUC_{0-2} は同等であった。

機構は、ヒトでの臨床薬理試験の結果、ニフレック併用によりモサプリドの血中濃度が上昇する傾向は認められていないこと、また、第 相臨床試験 (CT2) においてニフレックとモサプリド同時併用時の有効性が示されていることから、投与タイミングをニフレックの服用開始時及び服用終了時に同時に併用することと設定して差し支えないと考える。

モサプリドの用量について

申請者は、第 相臨床試験 (CT2) で設定されたモサプリドの用量について、第 相臨床試験 (CT1) 成績を踏まえ、以下のように説明している。

第 相臨床試験の注腸 X 線総スコアについて、総ての MA 群で MB 群に対する非劣性が確認でき、忍容性に問題がなかったことから、モサプリドのいずれの用量も臨床推奨用量として選択できると考えられた。しかし、「注腸 X 線総スコア」はモサプリドの用量に依存して上昇する傾向にあり、MA3 群だけが、MB 群との差の 95% 信頼区間の下限値が 0 を超えていたこと、副次評価項目である「右大腸注腸 X 線スコア」が MB 群より高かったことから、モサプリド 20mg の 2 回投与が臨床推奨用量であると判断した。

機構は、第 相臨床試験 (CT1) 及び第 相臨床試験 (CT2) において、安全性上の特段の懸念は認められなかったこと、モサプリドの市販後調査においても特段注意すべき事象は現時点において認められていないこと、副次評価項目を含めて有効性について総合的に勘案すると、第 相臨床試験 (CT1) で MA3 群が最も高い有効性を示す傾向が認められていることから、モサプリド 20mg の 2 回投与が臨床推奨用量であるとする、申請者の説明は受容可能であると考えられる。しかし、モサプリドの既承認効能・効果である「慢性胃炎に伴う消化器症状 (胸やけ、悪心・嘔吐)」に対する 1 日用量が 15mg であるため、モサプ

リド 20mg の 2 回投与（1 日 40mg）による問題が生じないか、製造販売後調査等を通じ情報を集積していく必要があると考える。

モサプリド投与終了から検査開始までの時間について

機構は、モサプリド投与終了から注腸 X 線検査開始までの間隔について、第 相臨床試験（CT2）成績を踏まえて説明するよう、申請者に求めた。

申請者は、以下のように説明している。

第 相臨床試験（CT2）では、「注腸 X 線検査の開始時刻の 6 時間以上前から前処置を開始」と規定しており、モサプリド投与終了時から注腸 X 線検査開始までの時間（中央値、最小値、最大値）は 284 分（147 分、503 分）であった。また、注腸 X 線検査までの時間と主要評価項目の関係を表 26 に示したが、相関は認められなかった。

<表 26 投与終了時から注腸 X 線検査までの間隔と主要評価項目との関係>

	投与終了時から検査までの間隔		
	4 時間未満 (11 例)	4 時間以上 5 時間未満 (20 例)	5 時間以上 (15 例)
右大腸バリウムの付着性スコア	9.2±1.4	9.3±1.6	9.4±1.5
右大腸便残渣の量スコア	9.8±1.3	11.2±1.3	10.9±1.8

平均値±標準偏差

投与終了から、注腸 X 線検査開始までの時間が極端に短い場合は有効性が低くなる可能性があるものの、用法・用量に「注腸 X 線検査の開始時刻の 6 時間以上前から前処置を開始」と記載することで、第 相臨床試験（CT2）と同様の有効性が期待できると考える。

機構は、申請者の説明を了承し、用法・用量において注腸 X 線検査の開始時刻の 6 時間以上前から前処置を開始することを記載することで差し支えないと考える。

(6) 製造販売後調査等について

申請者は、表 27 に示すような製造販売後調査を計画している。

<表 27 製造販売後調査計画骨子（案）>

目的	モサプリドの併用によるニフレックの検査前処置法の使用実態下での安全性及び有効性を検討
予定症例数	1,000 例（連続登録方式）
対象患者	バリウム注腸 X 線造影検査予定患者
調査期間	12 ヶ月 (1 症例における観察期間は検査当日のみ)
調査事項等	(1) 患者背景 性別、年齢、生年月日、検査日の入院・外来の別、合併症、既往歴、バリウム注腸 X 線造影検査の実施理由、投与前の便通状況 (2) ニフレック、モサプリドの投与状況 投与日、モサプリド投与 1 目及びニフレック投与開始時間、モサプリド投与量、ニフレック投与終了時間、モサプリド 2 回目投与時間及び投与量、ニフレック総投与量、洗腸・洗腸の有無 (3) 注腸 X 線造影検査前処置状況 検査開始時間、バリウム注腸 X 線造影検査に使用したバリウムの種類・濃度・量・投与開始時間 (4) 併用薬剤 併用薬剤名、投与方法、投与量、投与期間 (5) 効果判定 有効性：検査目的が達成できたか、目的が達成できず、再検査もしくは他の種類の検査が必要になったか否かを、達成、未達成の 2 段階で評価する。また、未達成の場合は、その理由を記載する。 (6) 有害事象 有害事象の有無、有害事象名、発現日、転帰、ニフレック又はモサプリドとの因果関係

機構は、本申請におけるモサプリドの1日用量である40mg(20mgを2回投与)は、国内の既承認の1日用量である15mg(5mgを3回投与)を超える用量であること、モサプリド40mg/日投与に関する安全性情報は限られていること等から、製造販売後調査において、ニフレックとモサプリド併用時における安全性情報を収集し、医療現場に適切に情報提供する必要があると考える。

また、65歳以上の高齢者については第Ⅰ相臨床試験(CT2)で9例(MA群4例及びMB群5例)組み入れられたのみであるため、高齢者における安全性に関する情報を集積し、検討する必要があると考える。なお、臨床試験(101、CP2、CT1及びCT2)では20歳未満の患者は組み入れられていなかったことから小児に対する本併用投与の情報は現時点ではなく、申請効能・効果から考えて小児に対する使用はごく限られると考えられるものの、情報を把握した際には集積し、確認しておく必要があると考える。

製造販売後調査等については、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

後日報告。

2. GCP 実地調査結果に対する判断

後日報告。

・総合評価

以上の検討から、機構は本剤の有効性及び安全性を確認し、承認可能と判断しているが、以下の点を中心に専門協議で議論を行い、最終的に判断したい。

- ・ 有効性について
- ・ 安全性について
- ・ 効能・効果について
- ・ 用法・用量について
- ・ 製造販売後の検討事項について

審査報告 (2)

平成 21 年 2 月 12 日

1. 申請品目

[販 売 名]	ニフレック内用
[一 般 名]	医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者 名]	味の素株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 3 月 27 日
[販 売 名]	ガスモチン錠 5mg、同 2.5mg、ガスモチン散
[一 般 名]	モサプリドクエン酸塩水和物
[申 請 者 名]	大日本住友製薬株式会社
[申請年月日]	平成 20 年 3 月 27 日

2. 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

薬事法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、その結果、特に問題は認められなかったことから、提出された承認申請資料に基づき審査を行うことについて支障ないものと判断した。

2) GCP 実地調査結果に対する判断

薬事法に基づき承認申請資料に添付すべき資料（試験番号 MGV-5/AS-4370/101：5.3.4.1-1、試験番号 MGV-5/AS-4370/CP2：5.3.3.1-1、試験番号 MGV-5/AS-4370/CT1：5.3.5.1-1 及び試験番号 MGV-5/AS-4370/CT2：5.3.5.1-2）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、一部の治験実施医療機関において、MGV-5/AS-4370/CT1 試験の業務に携わる治験責任医師及び治験分担医師（以下、「治験責任医師等」という。）の計 4 症例が被験者として登録されていた。治験責任医師等は、治験に係る業務を統括し、又は分担して実施する役割を持つとともに被験者となるべき者を適切に選定すべきであるが、このような治験業務に関わる者としての役割及び治験責任医師等の依存関係等より当該治験薬の評価を行う上において適切な被験者が選定されたと判断できないことから、これらの症例は GCP 不適合と判断した。この件に関し、治験依頼者は当該事実を把握していたにもかかわらず了承しており、手順書に従った適切なモニタリングが実施されたとは言いがたい状況であった。

以上の結果から、GCP 不適合と判断した 4 症例について承認申請資料から除外するなどの措置を講じた上で承認申請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。

3. 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。

なお、本専門協議の専門委員からは、本申請品目について、「平成 19 年 5 月 8 日付」医薬品

医療機器総合機構専門委員の利益相反問題への当面の対応について」1及び2(1)各項に該当しない旨の申し出がなされている。

1) 承認審査資料適合性調査結果を踏まえた申請資料の改訂について

上記「2. 承認審査資料適合性調査結果及び判断」の項に記載したように、GCP 実地調査結果を踏まえ、第 相臨床試験 (CT1) に組み入れられた被験者の一部を削除することが適当と判断したため、申請者に対し第 相臨床試験 (CT1) 結果の再解析を求めた。以下に提出された再解析結果の概略を記載する。

なお、これらの変更により審査結果に変更は生じない。

第 相臨床試験 (試験番号 MGV-5/AS-4370/CT1 : 5.3.5.1-1-1 < 2005 年 10 月 ~ 2006 年 2 月 >)

目的、用法・用量等については、「審査報告 (1) . 提出された資料の概略及び機構における審査の概要 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 < 提出された資料の概略 > (1) 第 相臨床試験」の項参照。

治験薬が投与された 134 例 (MA1 群 33 例、MA2 群 35 例、MA3 群 34 例及び MB 群 32 例)のうち、GCP 不適合と判断された 4 例を除いた 130 例 (MA1 群 32 例、MA2 群 35 例、MA3 群 33 例及び MB 群 30 例) が安全性解析対象集団とされ、試験方法の不遵守及び違反が認められた 10 例を除く 120 例 (MA1 群 29 例、MA2 群 33 例、MA3 群 31 例及び MB 群 27 例) が per protocol set (以下、PPS) とされ、有効性の解析対象集団とされた。

有効性について、各群の注腸 X 線総スコアの評価結果は表 8-1 のとおりであり、全 MA 群の 95% 信頼区間の下限は -6 を上回っていた。

<表 8-1 各群の注腸 X 線総スコア、PPS>

	MA1 群 (29 例)	MA2 群 (33 例)	MA3 群 (31 例)	MB 群 (27 例)
平均値±標準偏差	47.5±4.4	47.9±4.2	48.6±2.9	46.3±3.3
中央値	47.0	48.0	49.0	46.0
MB 群との差 [95% 信頼区間]	1.2 [-0.9, 3.3]	1.6 [-0.3, 3.6]	2.4 [0.7, 4.0]	

安全性について、有害事象は MA1 群 21.9% (7/32 例)、MA2 群 34.3% (12/35 例)、MA3 群 36.4% (12/33 例) 及び MB 群 40.0% (12/30 例)、副作用は MA1 群 21.9% (7/32 例)、MA2 群 34.3% (12/35 例)、MA3 群 33.3% (11/33 例) 及び MB 群 36.7% (11/30 例) に認められた。いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象及び副作用を表 9-1 及び表 10-1 に示す。

<表 9-1 いずれかの群で 2 例以上に認められた有害事象>

有害事象	MA1 群 (32 例)		MA2 群 (35 例)		MA3 群 (33 例)		MB 群 (30 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	21.9%	7	34.3%	12	36.4%	12	40.0%	12
悪心	3.1%	1	11.4%	4	9.1%	3	13.3%	4
頭痛	0.0%	0	5.7%	2	6.1%	2	0.0%	0
尿中血陽性	6.3%	2	2.9%	1	6.1%	2	0.0%	0
腹痛	0.0%	0	2.9%	1	6.1%	2	10.0%	3
ALT 増加	0.0%	0	2.9%	1	6.1%	2	0.0%	0
嘔吐	0.0%	0	0.0%	0	6.1%	2	0.0%	0
血中ビリルビン増加	0.0%	0	2.9%	1	3.0%	1	6.7%	2
腹部膨満	3.1%	1	14.3%	5	0.0%	0	10.0%	3
尿中タンパク陽性	6.3%	2	0.0%	0	0.0%	0	3.3%	1
血中乳酸脱水素酵素増加	6.3%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0

<表 10-1 いずれかの群で2例以上に認められた副作用>

副作用	MA1 群 (32 例)		MA2 群 (35 例)		MA3 群 (33 例)		MB 群 (30 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	21.9%	7	34.3%	12	33.3%	11	36.7%	11
悪心	3.1%	1	11.4%	4	9.1%	3	13.3%	4
腹痛	0.0%	0	2.9%	1	6.1%	2	10.0%	3
腹部膨満	3.1%	1	14.3%	5	0.0%	0	10.0%	3
尿中血陽性	6.3%	2	0.0%	0	6.1%	2	0.0%	0
嘔吐	0.0%	0	0.0%	0	6.1%	2	0.0%	0
頭痛	0.0%	0	5.7%	2	3.0%	1	0.0%	0
血中乳酸脱水素酵素増加	6.3%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。

GCP 調査結果を踏まえた審査報告 (1) の訂正事項

第 相臨床試験 (CT1) における GCP 不適合症例 4 例を除外し、再解析した結果を踏まえ、審査報告 (1) の表 16 及び表 21 を以下の表 16-1 及び表 21-1 と差し替える。

<表 16-1 第 相臨床試験 (CT1) における有効性評価項目>

		MA1 群 (29 例) (平均値±標準偏差)	MA2 群 (33 例) (平均値±標準偏差)	MA3 群 (31 例) (平均値±標準偏差)	MB 群 (27 例) (平均値±標準偏差)
全大腸	注腸 X 線総スコア	47.5±4.4	47.9±4.2	48.6±2.9	46.3±3.3
	バリウムの付着性スコア	21.8±3.1	22.4±3.2	22.9±2.3	22.3±1.8
	便残渣の量スコア	25.7±1.9	25.5±1.7	25.7±1.6	23.9±2.0
右大腸	注腸 X 線スコア	22.1±3.3	22.5±2.9	23.3±2.1	22.7±1.8
	バリウムの付着性スコア	9.9±2.7	10.3±2.5	11.0±1.8	11.0±1.3
	便残渣の量スコア	12.2±1.1	12.1±0.8	12.3±0.7	11.7±1.0
左大腸	注腸 X 線スコア	25.3±1.6	25.5±1.8	25.3±1.3	23.6±2.0
	バリウムの付着性スコア	11.9±0.8	12.1±1.0	11.9±0.6	11.4±1.1
	便残渣の量スコア	13.5±1.1	13.4±1.1	13.4±1.1	12.2±1.2

<表 21-1 臨床試験 (101、CP2、CT1 及び CT2) の併合解析において、
いずれかの群で2例以上に認められた有害事象及び副作用>

	有害事象				副作用			
	MA 群 ^{a)} (116 例)		MB 群 (78 例)		MA 群 ^{a)} (116 例)		MB 群 (78 例)	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	23.3%	27	43.6%	34	19.8%	23	41.0%	32
悪心	6.0%	7	7.7%	6	6.0%	7	7.7%	6
腹痛	3.4%	4	11.5%	9	3.4%	4	11.5%	9
接触性皮膚炎	3.4%	4	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
腹部膨満	2.6%	3	15.4%	12	2.6%	3	14.1%	11
尿中血陽性	2.6%	3	0.0%	0	2.6%	3	0.0%	0
頭痛	2.6%	3	0.0%	0	0.9%	1	0.0%	0
尿中タンパク陽性	1.7%	2	5.1%	4	1.7%	2	5.1%	4
嘔吐	1.7%	2	0.0%	0	1.7%	2	0.0%	0
ALT 増加	1.7%	2	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
血中ビリルビン増加	0.9%	1	9.0%	7	0.0%	0	7.7%	6

^{a)} 各臨床試験においてモサブリドが 40mg/日投与された症例の集計

なお、審査報告 (1) における以下の部分については、GCP 不適合症例 4 例を除外する前の第 相臨床試験 (CT1) 成績に基づいて、第 相臨床試験 (CT2) の非劣性限界値が設定された経緯を示しているため、GCP 不適合症例である 4 例を除外することで正確には数値が変わるものの、下線部の数値の訂正は必要ないと判断する。

16 頁	2 行目	…MB 群の右大腸バリウムの付着性及び右大腸便残渣の量スコア平均値はそれぞれ <u>10.9</u> 及び <u>11.8</u> であったことから、…
18 頁	23 行目	…第 相臨床試験 (CT1) の MB 群の平均値は 10.9 であったことから、理論上の最低値である 3 との差 <u>7.9</u> の 1/3 より小さい 2 を、…。一方、「右大腸便残渣の量スコア」については、第 相臨床試験 (CT1) の MB 群の平均値は <u>11.8</u> であったことから、理論上の最低値 3 との差 <u>8.8</u> の 1/3 より小さい 2 を非劣性限界値として設定した。…

2) 有効性について

機構は、第 相臨床試験 (CT2) で用いられた主要評価項目について、以下のように考えた。

注腸 X 線検査における前処置の目的は、残便を取り除き、バリウムが腸粘膜面に適度に付着できる状況を提供することにより、診断のためのより良好な画像が得られるようにすることであるため、「便残渣の量」と「バリウム付着性」を評価することは重要と考えた。また、評価部位を右大腸としたことについては、ニフレック単剤の開発時に実施された第 相臨床試験 (CT1) でもモサプリドの用量が低い群の「右大腸及び右大腸の各部位におけるバリウムの付着性のスコア」がブラウン変法群 (MB 群) に比べ低くなる傾向が認められていたことを勘案すると (審査報告 (1) 表 16 審査報告 (2) 表 16-1 に修正)、右大腸を中心にモサプリドの併用効果を評価することが適当と考えた。

評価方法については、注腸標準化研究会による画像評価基準を具体的な表現に改変したスコアを用いており、また、中央判定委員会による評価が実施されているため、客観性は確保されていると考えた。

以上、第 相臨床試験 (CT2) の主要評価項目の設定に問題はないこと、いずれの主要評価項目においても MA 群の MB 群に対する非劣性が検証されていること、また、各副次評価項目でも MA 群と MB 群で同様の効果が認められていることから、注腸 X 線検査前処置におけるニフレックとモサプリド併用投与時の有効性は認められると考えた。

以上の機構の判断は専門委員から概ね支持されたが、以下の意見が出された。

- ・「審査報告 (1) 表 16 (審査報告 (2) 表 16-1 に修正)」より、第 相臨床試験 (CT1) における MA1 群から MA3 群の有効性の差は、臨床的な誤差の範囲である可能性がある。併用効果を明確にするためには、ニフレック単独群との比較がなされるべきであり、モサプリドの上乗せ効果自体は試験成績からは不明である。
- ・過去の臨床試験において、ニフレック単独では注腸 X 線検査にて十分な画像が得られないとの成績が得られていることを考慮すると、注腸 X 線検査を受ける予定の被験者に対し、十分な画像が得られない可能性がある投与法にて検査を行うことで試験実施が困難となることも予測される。第 相臨床試験 (CT1) において有効性にモサプリドの用量依存傾向が示唆されていること、結果的に、第 相臨床試験 (CT2) で非劣性が検証されていることから、ニフレックとモサプリド併用投与により、通常行われているブラウン変法による注腸 X 線検査に劣らない描出能が得られることが示されていると考える。

機構は、専門委員の指摘するように、ニフレック単独による前処置では検査の前処置として十分な効果が得られず開発が断念されている経緯から、モサプリドの併用効果を確認するためにニフレック単独群を設定して注腸 X 線画像の比較を実施しなかったことはやむを得ないと考えている。このため、モサプリドの併用効果は直接的には明確にされていないものの、第相臨床試験（CT1）において、MA3 群のみ MB 群との差の 95% 信頼区間の下限値が 0 を超えていたこと、MA3 群のみ副次評価項目である「右大腸注腸 X 線スコア」（点推定値）が MB 群より高かったこと、第相臨床試験（CT2）で MA 群の MB 群に対する非劣性が検証されたことから、ニフレックにモサプリド 40mg/日を併用することの有効性について、ブラウン変法と比べて劣らないことは示されていると判断した。

3) 安全性について

機構は、以下のように考えた。

今回提出された臨床試験では、ニフレックとモサプリド併用投与時にブラウン変法群と比べて特段注意すべき有害事象は認められておらず、また、ニフレック及びモサプリドのそれぞれ単剤による各市販後調査結果も踏まえると、ニフレックとモサプリド 40mg/日を併用することでそれぞれの単独使用時と比べ、新たな有害事象が発現又は重篤な有害事象の発現頻度が上昇する可能性は低く、特段注意すべき事象は認められないと考えた。

しかし、モサプリドの投与量は既承認の 1 日用量である 15mg/日を上回る投与量であり、40mg/日投与時の安全性情報は現時点では限られているため、ニフレックに併用してモサプリド 40mg/日を投与したときの安全性情報については今後も集積する必要があると考え、また、ニフレックでは腸管穿孔及び腸閉塞の発生が報告されており、モサプリドの併用がこれらの副作用を増悪させる可能性も否定できないため、これまでと同程度以上に、高齢者、腸管狭窄、高度な便秘等、ニフレックによる重篤な消化管系有害事象を発現するリスク因子を有する患者に対する注意喚起が必要であると考えた。

以上の機構の判断は、専門委員より支持された。

4) 効能・効果について

機構は、ニフレックの効能・効果については、「バリウム注腸 X 線造影検査の前処置における腸管内容物の排除」を追加することで差し支えないと考えた。

また、モサプリドの効能・効果については、モサプリドの併用目的が、ニフレック投与時の腸管内容物の排出を促進させ、バリウム注腸 X 線造影検査の前処置を補助することにあることを考えると、「経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助」とすることが適当と考えた。また、ニフレック以外の経口腸管洗浄剤との併用における検討は実施されていないため、「経口腸管洗浄剤」の定義を明確化する必要があると考え、「塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸水素ナトリウム及び無水硫酸ナトリウム含有経口腸管洗浄剤（「ニフレック内用）」との併用についてのみ臨床試験が実施されていることを〈効能・効果に関連する使用上の注意〉で情報提供し、また、第相臨床試験（CT2）ではニフレックが用いられたこ

とを【臨床成績】の項で情報提供しておく必要があると考えた。

以上の機構の判断に対し、専門委員から、モサプリドの効能・効果に関し、注腸 X 線造影検査のための前処置として、ニフレックが主体であることは間違いないが、「補助」では効能・効果として分かりにくく、モサプリドの併用効果はバリウム注腸 X 線造影検査において造影能を改善することであるので、申請時の「バリウム注腸 X 線造影検査前処置後の造影能改善」で差し支えない、との意見も出された。この点について機構は、ニフレック単独で注腸 X 線造影検査に適応を有していないにもかかわらず、モサプリドの効能・効果として「バリウム注腸 X 線造影検査前処置後の造影能改善」とすることは、「ニフレック単剤でもバリウム注腸 X 線造影検査前処置時に適応可能であるが、モサプリドによりその造影能が改善する」とも解釈可能となるおそれがあり、誤解を招くと考えられること、また、ニフレック単独とモサプリド併用時の比較は行われておらず、「造影能改善」効果を直接支持する試験成績が得られていないことも考慮し、「造影能改善」とはせず「経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助」とすることが適当であると考えた。

また、専門委員より、今回の効能・効果の根拠となった臨床試験成績が高濃度バリウム（110w/v%以上）を使用した際に得られたものであることを添付文書に明記しておく必要があるとの意見が出された。この点については、添付文書（案）の「7. 適用上の注意」に記載されていることから、情報提供として問題ないと機構は判断した。

以上の専門委員の意見も踏まえ、機構は、ニフレック及びモサプリドの【効能・効果】及び<効能・効果に関連する使用上の注意>を以下のように設定することが適当であると考え、申請者に検討するよう求めたところ、適切に対応されたため、機構は、了承した。

【効能・効果】

ニフレック

大腸内視鏡検査、バリウム注腸 X 線造影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

（下線部追加）

モサプリド

経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助

（追加分のみ記載）

<効能・効果に関連する使用上の注意>

モサプリド

- ・ 経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助の場合

塩化ナトリウム、塩化カリウム、炭酸水素ナトリウム及び無水硫酸ナトリウム含有経口腸管洗浄剤（「ニフレック内用」）以外の経口腸管洗浄剤との併用による臨床試験は実施されていない（【臨床成績】の項参照）。

（追加分のみ記載）

5) 用法・用量について

機構は、ニフレック及びモサプリドの用法・用量は、第 相臨床試験（CT2）における用法・用量に従って、以下のように設定することが適当と考え、機構の判断は専門委員より支持された。

【用法・用量】

ニフレック

本品 1 袋を水に溶解して約 2L とし、溶解液とする。

通常、成人には、1 回溶解液 2～4L を 1 時間あたり約 1L の速度で経口投与する。ただし、排泄液が透明になった時点で投与を終了し、4L を超えての投与は行わない。

・ バリウム注腸 X 線造影検査前処置

検査当日の朝は絶食（水分摂取のみ可）とし、検査開始予定時間の約 6 時間前から投与を開始する。通常、成人には、溶解液の投与開始時にモサプリドクエン酸塩として 20mg を溶解液（約 180mL）で経口投与する。また、溶解液投与終了後、モサプリドクエン酸塩として 20mg を少量の水で経口投与する。

（下線部追加、追加分のみ記載）

モサプリド

・ 経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助

通常、成人には、経口腸管洗浄剤の投与開始時にモサプリドクエン酸塩として 20mg を経口腸管洗浄剤（約 180mL）で経口投与する。また、経口腸管洗浄剤投与終了後、モサプリドクエン酸塩として 20mg を少量の水で経口投与する。

（追加分のみ記載）

機構は、申請者に用法・用量の記載を検討するよう求め、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

6) 製造販売後調査等について

機構は、製造販売後調査において、以下の点を検討する必要があると考えた。

- ・ ニフレックでは、単独使用時に腸管穿孔及び腸閉塞の発現が報告されており、またモサプリドの併用がこれらの副作用を増悪させる可能性も否定できないため、本適応においても腸管穿孔、腸閉塞等の重篤な消化管障害について重点調査項目とすること
- ・ モサプリドで報告されている肝機能障害、並びにモサプリドと同様のセロトニン 5-HT₄ 受容体作動薬であるテガセロド及びシサプリドで懸念されている心血管系有害事象について、確認しておくこと
- ・ 65 歳以上の高齢者については第 相臨床試験（CT2）で 9 例（MA 群 4 例及び MB 群 5 例）組み入れられたのみであるため、高齢者における安全性に関する情報を集積しておくこと
- ・ 小児に対する本併用投与の情報は現時点ではなく、申請効能・効果から考えて小児に対

する使用はごく限られると考えられるものの、情報を把握した際には集積しておくこと以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、機構は、上記の点を踏まえた製造販売後調査計画の骨子（案）を提出するよう申請者に求め、表 28 に概略を示した製造販売後調査計画骨子（案）が提出された。

申請者は、機構の指摘事項については、製造販売後調査において確認する予定であると回答したため、機構はこれを了承した。

<表 28 製造販売後調査計画骨子（案）>

目的	モサプリドの併用によるニフレックの検査前処置法の使用実態下での安全性及び有効性を検討
予定症例数	1,000 例（連続登録方式）
対象患者	バリウム注腸 X 線造影検査予定患者
調査期間	12 カ月
調査事項等	<p>(1) 患者背景 性別、年齢、生年月日、検査日の入院・外来の別、合併症（大腸癌、大腸憩室、便秘症の有無、その他）、既往歴（腹部手術の有無、その他）、バリウム注腸 X 線造影検査の実施理由、投与前の便通状況</p> <p>(2) ニフレック、モサプリドの投与状況 投与日、モサプリド投与 1 回目及びニフレック投与開始時間、モサプリド投与量、ニフレック投与終了時間、モサプリド 2 回目投与時間及び投与量、ニフレック総投与量、洗腸・洗腸の有無</p> <p>(3) 注腸 X 線造影検査前処置状況 検査開始時間、バリウム注腸 X 線造影検査に使用したバリウムの種類・濃度・量・投与開始時間</p> <p>(4) 併用薬剤 併用薬剤名、投与方法、投与量、投与期間</p> <p>(5) 効果判定 有効性：検査目的が達成できたか、目的が達成できず、再検査もしくは他の種類の検査が必要になったか否かを、達成、未達成の 2 段階で評価する。また、未達成の場合は、その理由を記載する。</p> <p>(6) 重点調査項目 腸管穿孔、腸閉塞等の重篤な消化管障害</p> <p>(7) 有害事象 有害事象の有無、有害事象名、発現日、転帰、ニフレック又はモサプリドとの因果関係</p>

4. 審査報告 (1) の訂正事項

審査報告 (1) を以下のとおり訂正する。なお、これらの変更により審査結果に変更は生じない。

頁	行	訂正前	訂正後
13	25	<p>…、多施設共同無作為化部分盲検[§]並行群間比較試験が…</p> <p>(脚注)</p> <p>[§] MA1 群、MA2 群、MA3 群間は盲検下で行われた。</p>	<p>…、多施設共同無作為化部分盲検[§]並行群間比較試験が…</p> <p>(脚注)</p> <p>[§] MA1 群、MA2 群、MA3 群間は盲検下で行われた。<u>有効性について、X 線フィルムの読影判定は盲検下で中央判定委員会により実施された。</u></p> <p>(下線部追加)</p>
15	12	<p>…、多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が…</p>	<p>…、多施設共同無作為化非盲検^{§§}並行群間比較試験が…</p> <p>(脚注)</p> <p>^{§§} <u>有効性について、X 線フィルムの読影判定は盲検下で中央判定委員会により実施された。</u></p> <p>(下線部追加)</p>

5. 総合評価

以上の審査の結果、機構は、ニフレック及びモサプリドの効能・効果及び用法・用量をそれぞれ以下のように整備した上で、承認して差し支えないと判断する。なお、ニフレック及びモサプリドは新効能・新用量医薬品に該当することから、再審査期間はニフレック及びモサプリドともに4年とすることが適当であると判断する。

ニフレック

【効能・効果】

大腸内視鏡検査、バリウム注腸 X 線造影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

(下線部追加)

【用法・用量】

本品 1 袋を水に溶解して約 2L とし、溶解液とする。

通常、成人には、1 回溶解液 2~4L を 1 時間あたり約 1L の速度で経口投与する。ただし、排泄液が透明になった時点で投与を終了し、4L を超えての投与は行わない。

大腸内視鏡検査前処置

- (1) 検査当日に投与する場合：当日の朝食は絶食（水分摂取のみ可）とし、検査開始予定時間の約 4 時間前から投与を開始する。
- (2) 検査前日に投与する場合：前日の夕食後は絶食（水分摂取のみ可）とし、夕食後約 1 時間以上経過した後、投与を開始する。ただし、前日の朝食、昼食は残渣の少ないもの、夕食は固形物の入っていない液状食とする。

バリウム注腸 X 線造影検査前処置

検査当日の朝は絶食（水分摂取のみ可）とし、検査開始予定時間の約 6 時間前から投与を開始する。通常、成人には、溶解液の投与開始時にモサプリドクエン酸塩として 20mg を溶解液（約 180mL）で経口投与する。また、溶解液投与終了後、モサプリドクエン酸塩として 20mg を少量の水で経口投与する。

大腸手術前処置

手術前日の昼食後は絶食（水分摂取のみ可）とし、昼食後約 3 時間以上経過した後、投与を開始する。

(下線部追加)

モサプリド

【効能・効果】

慢性胃炎に伴う消化器症状（胸やけ、悪心・嘔吐）

経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助

(下線部追加)

【用法・用量】

慢性胃炎に伴う消化器症状（胸やけ、悪心・嘔吐）

通常、成人には、モサプリドクエン酸塩として 1 日 15mg を 3 回に分けて食前または食後に経口投与する。

経口腸管洗浄剤によるバリウム注腸 X 線造影検査前処置の補助

通常、成人には、経口腸管洗浄剤の投与開始時にモサプリドクエン酸塩として 20mg を経口腸管洗浄剤（約 180mL）で経口投与する。また、経口腸管洗浄剤投与終了後、モサプリドクエン酸塩として 20mg を少量の水で経口投与する。

（下線部追加）