

審査報告書

平成 24 年 10 月 11 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]	モビプレップ配合内用剤
[一 般 名]	医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者 名]	味の素製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 2 月 23 日
[剤形・含量]	大室と小室が隔壁で仕切られたプラスチック容器 1 袋中、大室に塩化ナトリウム 5.382g、塩化カリウム 2.03g、無水硫酸ナトリウム 15.0g 及びマクロゴール 4000 200.0g、小室にアスコルビン酸 9.4g 及び L-アスコルビン酸ナトリウム 11.8g を含む散剤
[申請区分]	医療用医薬品（9 の 2）類似処方医療用配合剤
[特記事項]	なし
[審査担当部]	新薬審査第一部

審査結果

平成 24 年 10 月 11 日

[販 売 名] モビプレップ配合内用剤
[一 般 名] 医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者 名] 味の素製薬株式会社
[申請年月日] 平成 24 年 2 月 23 日
[審 査 結 果]

提出された資料から、本剤の有効性は期待でき、安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、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。

[効能・効果] 大腸内視鏡検査、大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除

[用法・用量] 本剤 1 袋を水に溶解して約 2L の溶解液とする。
通常、成人には溶解液を 1 時間あたり約 1L の速度で経口投与する。溶解液を約 1L 投与した後、水又はお茶を約 0.5L 飲用する。ただし、排泄液が透明になった時点で投与を終了し、投与した溶解液量の半量の水又はお茶を飲用する。排泄液が透明になっていない場合には、残りの溶解液を排泄液が透明になるまで投与し、その後、追加投与した溶解液量の半量の水又はお茶を飲用する。なお、本剤 1 袋（溶解液として 2L）を超える投与は行わない。

大腸内視鏡検査前処置

検査当日の朝食は絶食（水分摂取は可）とし、検査開始予定時間の約 3 時間以上前から投与を開始する。

大腸手術前処置

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

審査報告 (1)

平成 24 年 8 月 28 日

I. 申請品目

[販 売 名]	モビプレップ配合内用剤
[一 般 名]	医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者 名]	味の素製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 2 月 23 日
[剤形・含量]	大室と小室が隔壁で仕切られたプラスチック容器 1 袋中、大室に塩化ナトリウム 5.382g、塩化カリウム 2.03g、無水硫酸ナトリウム 15.0g 及びマクロゴール 4000 200.0g、小室にアスコルビン酸 9.4g 及び L-アスコルビン酸ナトリウム 11.8g を含む散剤
[申請時効能・効果]	大腸内視鏡検査、大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除
[申請時用法・用量]	本剤 1 袋に水を加えて隔壁を開通させたのち、溶解して約 2L とし、溶解液とする。 通常、成人 1 回溶解液 1~2L 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、2L を超えての投与は行わない。

II. 提出された資料の概略及び審査の概要

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

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

近年、大腸がんの増加に伴い、大腸精密検査の実施頻度も増加している。大腸の精密検査時には、腸管内の残渣を取り除き清浄化するための前処置が必要となる。現在、大腸精密検査の主流は大腸内視鏡検査であり、その前処置は世界中の多くの国で腸管洗浄剤によって実施されている。

1980 年に Davis らはポリエチレングリコール（以下、「PEG」）と各種電解質を含む経口投与可能な腸管洗浄剤を考案し（*Gastroenterology* 78: 991-995, 1980）、1984 年に Braintree 社より商品名 GoLYTELY が発売された。GoLYTELY は、消化管からの吸収がほとんどない高分子の PEG3350 に硫酸ナトリウム、塩化ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化カリウム等の電解質をバランスよく加えることで、腸管からの水、電解質の正味の出入りが無視できるように調整された等張性の腸管洗浄剤である。

本邦においても、1992 年に GoLYTELY と同一処方の製剤である腸管洗浄剤としてニフレック配合内用剤（以下、「ニフレック」）が申請者より販売され、大腸内視鏡検査の前処置に広く使用されるようになった。その後、クエン酸マグネシウム製剤の等張液法及びリン酸ナトリウム製剤が開発され、現在では大腸内視鏡検査前処置のほとんどでこれらの腸管洗浄剤が用いられている。ニフレックは大腸内視鏡検査前処置薬として最も多く使用されているが、特有の

においや塩辛い味を有すること、2～4L と大量に服用しなければならないことから、被検者の受容性が必ずしも高くないとの報告もある（現場で役立つ大腸検査の前処置 永井書店: 39-51, 2004）。

MOVIPREP は、NORGINE 社が開発した PEG、電解質及びアスコルビン酸類からなる高張の腸管洗浄剤であり、従来の PEG 及び電解質からなる等張な腸管洗浄剤（ニフレック）が最高 4L の服用を必要とするのに対し、2L の服用で同程度の効果を表すことを特長としている。MOVIPREP は、2006 年 1 月に英国、2006 年 8 月に米国で承認され、2010 年 1 月現在海外 18 カ国で承認されている。

申請者は、2008 年 10 月に日本における導入契約を NORGINE 社と締結し、MOVIPREP を日本向けに改良し、大腸内視鏡検査前処置用の腸管洗浄剤モビプレップ配合内用剤（以下、「本剤」）として開発することにした。本剤は、MOVIPREP の成分のうち、日本の公定書での規格がない PEG3350 を、日本薬局方に合わせてマクロゴール 4000 に変更し、また、日本人の味覚に合わせて、矯味剤、香料も変更した製剤として開発された。

2. 品質に関する資料

<提出された資料の概略>

(1) 原薬

原薬の塩化ナトリウム（MF 登録番号 [REDACTED]）、塩化カリウム（MF 登録番号 [REDACTED]）、無水硫酸ナトリウム及びマクロゴール 4000 は、申請者が製造販売している既承認製剤「ニフレック配合内用剤」に用いられているものと同一である。また、アスコルビン酸（MF 登録番号 [REDACTED]）及び L-アスコルビン酸ナトリウム（MF 登録番号 [REDACTED]）は、他社が製造販売している既承認製剤に用いられている。

(2) 製剤

1) 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は大室と小室が隔壁で仕切られたプラスチック容器 1 袋中、大室（A 剤）に塩化ナトリウム 5.382g、塩化カリウム 2.03g、無水硫酸ナトリウム 15.0g 及びマクロゴール 4000 200.0g、小室（B 剤）にアスコルビン酸 9.4g 及び L-アスコルビン酸ナトリウム 11.8g を含有する散剤であり、水に用時溶解・混合して投与する。製剤には、大室（A 剤）にアセスルファムカリウム、サッカリンナトリウム水和物及び香料が添加剤として含まれる。

申請者は、本剤の製剤設計について以下のように説明している。

健康成人を対象とした海外市販製剤 MOVIPREP の処方の検討において、基本組成の処方（PEG3350、硫酸ナトリウム、塩化ナトリウム及び塩化カリウム）にアスコルビン酸単独又はアスコルビン酸及び L-アスコルビン酸ナトリウムを添加することにより有効性の指標の 1 つである糞量が増加した。また、従来の PEG 電解質製剤では生体内の酸塩基平衡を維持するために炭酸水素ナトリウムが使用されているが、炭酸水素ナトリウムはアスコルビン酸との共存下では炭酸ガスが発生することも考慮し、アスコルビン酸の一部を L-アスコルビン酸ナ

トリウムに置き換えて、炭酸水素ナトリウムの使用を避けることが適切と考えた。以上より、処方の有効成分は PEG3350、硫酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、アスコルビン酸及び L-アスコルビン酸ナトリウムとした。国内においては、MOVIPREP の処方のうち、日本の公定書での規格がない PEG3350 を日本薬局方マクロゴール 4000 に変更し、日本人の嗜好性を考慮し添加剤（矯味剤及び香料）を変更して本剤とした。

また、MOVIPREP の検討において、アスコルビン酸及び L-アスコルビン酸ナトリウムは他の成分と配合することにより粉末の変色及びアスコルビン酸含量の減少が認められたことを踏まえ、アスコルビン酸及び L-アスコルビン酸ナトリウム（B 剤）とその他の成分（A 剤）を分離した形態の容器・施栓系を採用した。

2) 製造方法

製剤は [REDACTED]、[REDACTED]、バッグ充てん、包装、表示、試験、保管からなる工程により製造される。なお、[REDACTED] 工程に工程管理項目及び工程管理値が設定されている。

3) 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、大室（A 剤）について、含量、性状（外観、浸透圧比）、確認試験（定性反応）、純度試験（溶状）、製剤均一性（質量偏差試験）及び定量法（HPLC）が、小室（B 剤）について、含量、性状（外観、浸透圧比）、確認試験（定性反応）、純度試験（溶状）、乾燥減量、製剤均一性（質量偏差試験）及び定量法（HPLC）が設定されている。

4) 製剤の安定性

製剤の安定性試験は表 1 のとおりである。また、光安定性試験の結果、製剤はプラスチック容器のみでは光に不安定であったが、プラスチック容器+アルミ袋では光に安定であった。

＜表 1 製剤の安定性試験＞

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット	25±2℃	60±5%RH	プラスチック容器+アルミ袋	18 ヶ月
加速試験	3 ロット	40±1℃	75±5%RH		6 ヶ月

以上より、製剤の有効期間は、「安定性データの評価に関するガイドライン」（平成 15 年 6 月 3 日 医薬審発第 0603004 号）を参考に、プラスチック容器+アルミ袋で室温保存するとき 30 ヶ月と設定された。なお、長期保存試験は 36 ヶ月まで継続される予定である。

＜審査の概略＞

機構は、提出された資料及び以下の検討から、原薬及び製剤の品質は適切に管理されているものと判断した。

(1) 投与液の安定性について

申請者は、大室（A 剤）と小室（B 剤）を混合溶解した投与液の安定性について、5℃、暗

所でプラスチック容器に 48 時間保存した結果、性状（外観、浸透圧比）、含量、シュウ酸¹、フルフラール²及び pH について変化が認められず、安定であったと説明しているが、機構は、本剤は時間を掛けて投与される薬剤であることから、投与液が室温下に置かれた場合の安定性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。

投与液の安定性試験として、室温、蛍光灯下（1,000 lx）でプラスチック容器に 48 時間保存した結果、シュウ酸の増加傾向が認められたが、増加量はわずかであるため、室温下での 48 時間の安定性に問題はないと考えられる。したがって、臨床使用時に室温で時間を掛けて投与する場合であっても品質に大きな影響を及ぼすことはないとする。

機構は、投与液の室温下での安定性試験の結果を確認し、回答を了承した。

(2) 大室（A 剤）の pH の低下について

大室（A 剤）の長期保存試験及び加速試験で pH が低下していること（保存開始時 pH 約 [] から長期保存試験 18 ヶ月品で pH []～[]、加速試験 6 ヶ月品で pH []）について、申請者は、以下のように説明している。

大室（A 剤）の pH 低下は、マクロゴール 4000 の分解によって生じる酸によるものであると考えられるが、保存により大室（A 剤）の pH が変動しても大室（A 剤）と小室（B 剤）を混合した際の投与液の pH は一定であったことから、大室（A 剤）の pH は混合液の pH に影響しないと考えられる。

機構は、大室（A 剤）の加速試験でマクロゴール 4000 の含量はほとんど低下していないにもかかわらず、pH が低下していることから、pH の低下がマクロゴール 4000 の分解によって生じた酸によるものであるという根拠について説明を求めたところ、申請者は、以下のように回答した。

pH の加速試験 6 ヶ月品及び強制劣化品³に含まれる酸を確認したところ、加速試験 6 ヶ月品で []～[] mg、強制劣化品で [] mg のギ酸が検出された。検出されたギ酸の含量は安全性に問題がない量であると考えられ⁴、また、分解したマクロゴール 4000 の量は非常にわずかであり、見かけ上、マクロゴール 4000 の含量低下は認められなかったものと推察される（マクロゴール 4000 の 1 製剤あたりの含量は 200.0g）。また、大室（A 剤）の pH 低下は、大室（A 剤）には緩衝作用を有する成分が含まれていないことから、微量の酸生成により pH が変化したと考えられる。

機構は、大室（A 剤）の pH が低下していても、投与液の pH は保存開始時と変化がないこ

¹ シュウ酸はアスコルビン酸の酸化分解により生じる

² フルフラールはアスコルビン酸の嫌気性分解により生じる

³ 本剤を []℃/[]% RH の環境下で [] 保存し、A 剤の [] 及び B 剤の [] について基準を逸脱したもの

⁴ 生じたギ酸の量（ []～[] mg）は一日摂取許容量 0～180mg（0～3mg/kg をヒト体重 60kg で換算（FAO Nutrition Meetings Report Series, No.53, 1974; WHO Technical Report Series, No.539, 1974））の範囲内であった

と、大室（A 剤）の有効成分の含量にほとんど変化がないこと、安全性上も大きな懸念はないことを確認し、回答を了承した。

(3) 新添加剤について

製剤に使用されているアセスルファミウムは、一日使用量が使用前例の範囲を超えているため、新添加剤に該当する。

1) 規格及び試験方法並びに安定性について

機構は、提出された資料から見て、アセスルファミウムの規格及び試験方法並びに安定性について問題はないと考える。

2) 安全性について

機構は、提出された資料から、今回の使用量においてアセスルファミウムに起因する安全性上の特段の問題点はないものと判断した。なお、FAO/WHO 合同食品添加物専門家会議 (JECFA) によると、アセスルファミウムの食品添加物としての許容一日摂取量 (ADI) は 0~15mg/kg と評価されており、本剤の経口投与によるアセスルファミウムの 1 日最大摂取量⁵は約 ■ mg/kg (ヒト体重 60kg として) であることから、毒性学的に特段の問題はないと考える。

3. 非臨床に関する資料

薬物動態試験に関する資料は提出されていない。

(i) 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

1) *in vivo* における腸管洗浄効果 (4.2.1.1-1 : 試験番号 I028-10P-0001)

一晚絶食させた雄性ラットに、蒸留水に溶解させた本剤又はニフレック 20mL/kg⁶を 10 分間隔で強制経口投与した際の、投与開始から初回水様便⁷を排泄するまでの投与回数及び時間、並びに初回水様便の排泄から 180 分後の腸管内容物乾燥重量及び腸管内水分重は表 2 のとおりであった。なお、本剤又はニフレックの投与開始後は絶水とされた。

本剤群ではニフレック群と比較して、初回水様便を排泄するまでの投与回数が有意に少なく、初回水様便を排泄するまでの時間も有意に短縮した。また、腸管内容物乾燥重量については、本剤群及びニフレック群において有意差はなかったが、腸管内水分重量については、本剤群ではニフレック群と比較して有意に増加した。

⁵ 本剤は 1 袋中にアセスルファミウムを ■ g 含有し、本剤の 1 日最大投与量は 1 袋である

⁶ 本剤及びニフレックの 1 回投与量は共に、4.5±0.1mL (平均値±標準偏差)

⁷ 粘性のない水溶性の便が 2 滴以上排泄されたら、水様便と判断した

＜表 2 腸管洗浄効果＞

投与群	例数	初回水様便を排泄するまでの投与回数	初回水様便を排泄するまでの時間 (分)	腸管内容物乾燥重量 (g)	腸管内水分重量 (g)
無処置群	8	—	—	0.70±0.28	2.85±0.70
ニフレック群	7	6.0±1.4	59.0±14.1	0.21±0.08 ^{##}	7.01±2.03 ^{##}
本剤群	8	4.5±0.8 [*]	43.9±7.7 [*]	0.23±0.15 ^{##}	10.69±2.35 ^{**##}

平均値±標準偏差

* : p<0.05 (v.s.ニフレック群、Student の t 検定)

** : p<0.01 (v.s.ニフレック群、Student の t 検定)

: p<0.01 (v.s.無処置群、Dunnett の多重比較検定)

＜審査の概略＞

(1) 有効性及び作用機序について

申請者は、本剤の腸管洗浄効果について以下のように説明している。

本剤は、等張性であるニフレックと異なり高張性であるため、腸管内の浸透圧を高め、腸管内への水分分泌を促進することで、ニフレックよりも腸管内容物を膨潤させると考えられることから、本剤はニフレックと比較して少ない投与量で腸管洗浄効果を示すことが期待される。

in vivo における本剤及びニフレックの腸管洗浄効果の検討において、本剤はニフレックと比較して初回水様便を排泄するまでの投与回数は少なかったにもかかわらず、腸管内容物乾燥重量の低下作用は同程度であり、また腸管内水分量の増加作用はニフレックよりも大きかったことから、本剤はその高張性に起因すると考えられる腸管内水分量の増加により、ニフレックと比較して少ない投与量で同程度の腸管洗浄効果を示すことが確認されたと考える。

機構は、今般提出された効力を裏付ける試験成績から、本剤がニフレックと比較して少ない投与量で同程度の有効性を示すことは期待できると考える。

(ii) 毒性試験成績の概要

＜提出された資料の概略＞

本剤の毒性試験として、イヌを用いた反復投与毒性試験が実施された。なお、単回投与毒性については、反復投与毒性試験において十分に急性毒性を考察できる投与量を用いたため、単回投与毒性試験は実施せず反復投与毒性試験の結果から評価された。また、その他の毒性試験として、本剤の強制劣化品の単回投与毒性試験が実施された。

(1) 反復投与毒性試験 (4.2.3.2-1 : 試験番号 B091148)

雌雄イヌに注射用水、本剤 4.06、8.13 又は 12.12⁸g/kg/日 (11.1mL/kg/回を約 1 時間間隔で 1 日 3 回投与⁹) を 4 週間反復経口投与¹⁰した結果、死亡例は認められず、4.06g/kg/日群以上の雌雄で軟便、下痢及び水様便、並びに尿中ナトリウム (以下、「Na」) の高値、雄では嘔吐、摂水量増加及び血清 Na の高値、8.13g/kg/日群以上の雌雄で血清中クロールの高値、雌では嘔吐、摂水量増加及び血清 Na の高値が認められた。なお、いずれの変化も本剤の腸管洗浄効果又は高張性に起因するもの、あるいは本剤中に含まれる Na に関連した変化と考えられ、一過

⁸ ヒトの 1 日最大臨床用量 (約 4g/kg/日、ヒトの体重を 60kg として換算) の約 3 倍、かつ 1 日最大臨床投与容量 (33.3mL/kg/日) における最大溶解可能濃度に相当

⁹ ヒトの 1 日最大臨床容量 (2000mL、ヒトの体重を 60kg として換算) と同じ投与容量 (33.3mL/kg/日) とされた

¹⁰ 対照群及び 12.12g/kg/日群では投与期間終了後、2 週間の回復期間を設けた

性かつ休薬による回復性が認められたため、毒性学的意義はないと判断されている。無毒性量は雌雄ともに 12.12g/kg/日と判断されている。

また、本試験の最高用量は投与可能な最大用量であり、上記の結果に基づき、本剤の概略の致死量は 12.12g/kg 超と判断されている。

なお、イヌに海外市販製剤 MOVIPREP を投与した 2 週間投与毒性試験¹¹（4.2.3.2-3：試験番号 18291/04〈参考資料〉）の結果と比較して、本剤投与による新たな毒性の発現及び毒性の増強は認められなかった。

(2) その他の試験 (4.2.3.7-1：試験番号 B-7036)

雌雄イヌに本剤及び本剤の強制劣化品³4.06 又は 12.12g/kg (11.1mL/kg/回を約 1 時間間隔で 3 回投与) を経口投与した結果、死亡例は認められず、本剤及び強制劣化品の 4.06g/kg 群以上の雌雄で水様便、12.12g/kg 群の雌雄で嘔吐及び摂水量増加が認められたが、本剤と強制劣化品で認められた影響に差はなく、劣化による毒性の増強はないと判断されている。

<審査の概略>

(1) 本剤の毒性について

機構は、イヌを用いた反復投与毒性試験では投与可能な最高用量、かつヒトの 1 日最大臨床用量の約 3 倍量まで投与されたが、毒性学的意義のある所見は認められなかったこと、イヌに海外市販製剤である MOVIPREP を投与した 2 週間投与毒性試験と比べて新たな毒性の発現及び毒性の増強は認められなかったこと、並びに本剤の医療現場における使用方法も踏まえると、本剤の毒性学的な安全性について大きな懸念はないと考える。

4. 臨床に関する資料

(i) 生物薬剤学試験及び関連する分析法の概要

生物薬剤学試験に関する資料は提出されていない。臨床薬理試験における血清中アスコルビン酸濃度は、HPLC 法により測定され、定量下限値は 0.2µg/mL であった。

(ii) 臨床薬理試験成績の概要

<提出された資料の概略>

(1) 国内第 I 相/第 II 相試験 (5.3.5.2-1：試験番号 AJG522/CP1 〈以下、「CP1 試験」〉 <2010 年 2 月～2010 年 5 月>)

試験の概略は「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 (1) 国内第 I 相/第 II 相試験」の項参照。

薬物動態について、本剤に含有されているアスコルビン酸の血清中薬物動態パラメータは表 3 のとおりであった。

¹¹ 雌雄イヌに飲用水、MOVIPREP 5、10 又は 20g/kg/日 (40mL/kg/回、1 日 1 回投与) を 2 週間反復経口投与した結果、5g/kg 群以上で軟便又は下痢、及び嘔吐、20g/kg/日群で流涎及び血漿中 Na 濃度の低値が認められた。これらの変化は MOVIPREP の腸管洗浄効果又は高張性に起因すると考えられ、回復性が認められた。雌雄ともに無毒性量は 20g/kg/日、概略の致死量は 20g/kg 超と判断されている

＜表3 CP1試験におけるアスコルビン酸の血清中薬物動態パラメータ＞

ステップ	例数	C _{max} (μg/mL)	C _{0h} (μg/mL)	C _{3h} (μg/mL)	AUC _{last} (μg・h/mL)	t _{max} (h)	t _{1/2} (h)
1	12	47.43±7.32	8.60±2.85	46.05±5.77	993.44±177.64	3.25±0.45	108.37±33.18
2	50	—	8.44±2.47	35.59±7.99	—	—	—

平均値±標準偏差

C_{0h}：本剤投与前の血清中濃度

AUC_{last}：投与開始時から最終定量可能時点までのAUC

＜審査の概略＞

(1) 血中アスコルビン酸濃度について

本剤の服用量は1日最大2Lであり、アスコルビン酸9.4g及びL-アスコルビン酸ナトリウム11.8gを服用することになる。申請者は、本剤を投与した際の血中のアスコルビン酸濃度について、以下のように説明している。

本剤の服用によるアスコルビン酸の服用量は、国内既承認のアスコルビン酸含有製剤に比べて大幅に増加するため、国内既承認のアスコルビン酸含有製剤投与時と比べて血中アスコルビン酸濃度が著しく上昇していないことを確認する必要があると考えた。しかし、国内におけるアスコルビン酸大量投与時の薬物動態に関する情報がないことから、外国人健康成人を対象にMOVIPREP¹²を単回経口投与した臨床試験（NRL994-03/20■■■■（MASS）試験）の血漿中アスコルビン酸濃度と比較して、国内外で大きく変わらないことを確認することにした。なお、海外においては、血中アスコルビン酸濃度が約4mg/mLに到達しても顕著な副作用はないことが報告されている（Ann Oncol 19: 1969-1974, 2008）。

外国人健康成人にMOVIPREPを2L単回経口投与¹³した時の血漿中アスコルビン酸濃度に関する薬物動態パラメータ（平均値±標準偏差〈t_{max}のみ中央値〉）は、C_{max}：55.6±11.4μg/mL、AUC_{last}：1,652.2±259.8μg・h/mL、t_{max}：3.98h、t_{1/2}：157.8±79.6hであった。NRL994-03/20■■■■（MASS）試験とCP1試験とで試験条件（用法・用量、血中濃度測定検体等）に違いはあるものの、アスコルビン酸の薬物動態を比較する上で問題となる違いではないと考えた。アスコルビン酸の薬物動態パラメータについて、NRL994-03/20■■■■（MASS）試験と比較してCP1試験のステップ1における本剤服用時ではC_{max}及びAUC_{last}は低く、t_{max}及びt_{1/2}は小さかった。しかし、日本人に本剤を投与した際の血中アスコルビン酸濃度は、MOVIPREPを外国人に投与した場合と大きくは異なるものと考えた。

機構は、本剤を日本人健康成人に投与した際の血中アスコルビン酸濃度について、試験条件が若干異なるものの、MOVIPREPを外国人健康成人に投与した場合と比べて曝露量が増加するような傾向はないことを確認した。なお、国内既承認のアスコルビン酸含有製剤との薬物動態の差異については不明であるが、国内第Ⅲ相試験（AJG522/CT1試験）ではアスコルビン酸が含有されていないニフレックを対照薬として試験が実施されており、本剤服用後（アスコルビン酸の血中濃度が上昇した状態）の安全性情報では、対照群であるニフレック群と比べて特

¹² 海外で市販されている製剤。1Lあたり本剤と同量のアスコルビン酸及びL-アスコルビン酸ナトリウムを含有する

¹³ 約1時間でMOVIPREP 1Lを清澄水500mL以上とともに服用し、その後2時間でMOVIPREP 1Lを清澄水500mL以上とともに服用することとされた

段の懸念は認められなかった（「(iii) 有効性及び安全性試験成績の概要 <審査の概略> (2) 安全性について」の項参照）。

(iii) 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Ⅰ相/第Ⅱ相試験 1 試験及び国内第Ⅲ相試験 1 試験が評価資料として提出された。

(1) 国内第Ⅰ相/第Ⅱ相試験 (5.3.5.2-1 : 試験番号 AJG522/CP1 <以下、「CP1 試験」> <2010年2月~2010年5月>)

20歳以上46歳未満の健康成人男性（目標症例数62例〈ステップ1：12例、ステップ2：50例〉）を対象に、本剤の安全性、有効性及びアスコルビン酸の薬物動態を検討する目的で、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、表4のとおりとされた。

<表4 CP1試験の用法・用量>

ステップ1	第1期	本剤 1L を約 1 時間（10 分毎に約 170mL を目安）で服用。 その後、水 500mL を約 30 分（10 分毎に約 170mL を目安）で服用。
	第2期	第1期終了後、速やかに第2期投与を開始する。 本剤 1L を約 1 時間（10 分毎に約 170mL を目安）で服用。 その後、水 500mL を約 30 分（10 分毎に約 170mL を目安）で服用。
ステップ2*	第1期	本剤 1L を約 1 時間（10 分毎に約 170mL を目安）で服用。 その後、水 500mL を約 30 分（10 分毎に約 170mL を目安）で服用。
	第2期	第1期終了後、速やかに第2期投与を開始する。 本剤 1L を約 1 時間（10 分毎に約 170mL を目安）で服用。ただし、排泄液が透明になった時点で服用を終了し、1L を超えての服用は行わない。 その後、第2期の本剤服用量の半量の水を 10 分毎に約 170mL の目安で服用。

*：ステップ2における本剤の服用量（平均値±標準偏差）は、1,376.4±371.9mLであった

治験薬が投与された62例（ステップ1：12例、ステップ2：50例）全例が安全性及び薬物動態解析対象集団とされ、ステップ2では治験薬投与開始後に有害事象（発疹）のため中止となった1例を除く49例が full analysis set（以下、「FAS」）及び per protocol set（以下、「PPS」）とされ、PPSが主たる有効性解析対象集団とされた。

安全性について、有害事象は37.1%（23/62例）（ステップ1：50.0%〈6/12例〉及びステップ2：34.0%〈17/50例〉）に、治験薬との因果関係が否定できない有害事象（以下、「副作用」）は12.9%（8/62例）（ステップ1：33.3%〈4/12例〉及びステップ2：8.0%〈4/50例〉）に認められた。2例以上に認められた有害事象は、「腹痛」12.9%（8/62例）、「血中ビリルビン増加」11.3%（7/62例）、「悪心」4.8%（3/62例）、「発疹」、「白血球数増加」、「好中球百分率増加」及び「リンパ球百分率減少」が各3.2%（2/62例）であった。2例以上に認められた副作用は、「悪心」4.8%（3/62例）及び「発疹」3.2%（2/62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。

有効性について、主要評価項目であるステップ2における「中央判定委員会評価による腸管洗浄度の有効率¹⁴」（PPS）は100.0%（49/49例）であった。また、部位別の腸管洗浄度は表5のとおりであった。

¹⁴ 独立した中央判定委員（3名）が、内視鏡実施医が撮影した写真について、腸管洗浄度を部位毎（直腸、S状結腸、下行結腸、横行結腸、上行結腸・盲腸）に5段階（1：腸管内に残渣がほとんどみられず良好な観察が可能、2：残便が存在

＜表 5 ステップ 2 における中央判定委員会評価による部位別腸管洗浄度（PPS）＞

	腸管洗浄度 ^{a)}				
	1	2	3	4	5
直腸 (49 例)	95.9% (47)	4.1% (2)	0	0	0
S 状結腸 (49 例)	95.9% (47)	4.1% (2)	0	0	0
下行結腸 (49 例)	93.9% (46)	6.1% (3)	0	0	0
横行結腸 (49 例)	87.8% (43)	12.2% (6)	0	0	0
上行結腸・盲腸 (49 例)	83.7% (41)	16.3% (8)	0	0	0

% (例数)

a) 1: 腸管内に残渣がほとんどみられず良好な観察が可能、2: 残便が存在するが観察に支障をきたさない、3: 残便の存在が観察に支障をきたす、4: 残便が多く観察が不可能、5: 判定不能

薬物動態については「(ii) 臨床薬理試験成績の概要 <提出された資料の概略> (1) 国内第 I 相/第 II 相試験」の項参照。

(2) 国内第 III 相試験 (5.3.5.1-1: 試験番号 AJG522/CT1 <以下、「CT1 試験」> <2011 年 4 月～2011 年 6 月>)

20 歳以上の大腸内視鏡検査被検者 (目標症例数 400 例) を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化非盲検並行群間比較試験が国内 12 施設で実施された。

用法・用量は、表 6 のとおりとされた。

＜表 6 CT1 試験の用法・用量＞

本剤群	第 1 期	大腸内視鏡検査開始予定時刻の 3 時間以上前に服用開始する。 本剤 1L を約 1 時間 (10 分毎に約 180mL を目安) で服用。その後、水 500mL を約 30 分 (10 分毎に約 180mL を目安) で服用。 ただし、排泄液が透明になった時点で本剤の服用を終了し、本剤服用量の半量の水を服用。
	第 2 期	本剤 1L を約 1 時間 (10 分毎に約 180mL を目安) で服用。その後、水 500mL を約 30 分 (10 分毎に約 180mL を目安) で服用。 ただし、排泄液が透明になった時点で本剤の服用を終了し、本剤服用量の半量の水を服用。 なお、第 1 期において排泄液が透明になった場合は、第 2 期の服用は行わない。
ニフレック群	大腸内視鏡検査開始予定時刻の 4 時間以上前に服用開始する。 ニフレック 2～4L を、1 時間あたり約 1L (10 分毎に約 180mL を目安) で服用。 ただし、服用中に排泄液が透明になった場合は、その時点で服用を終了。	

高齢者は一般に生理機能が低下しているため、服用の速度を遅くし、被検者の安全に十分に配慮すること、また、高齢者や利尿薬を服用中の者など、脱水を起こす可能性が高い被検者には、治験薬の投与前後での水の補給を積極的に行うよう指導することとされた

登録症例 444 例のうち、治験薬が投与された 437 例 (本剤群 218 例及びニフレック群 219 例) 全例が FAS 及び安全性解析対象集団とされ、除外基準に抵触した 1 例 (潰瘍性大腸炎と診断) 及び治験薬投与開始後中止例 7 例の計 8 例を除く 429 例 (本剤群 216 例及びニフレック群 213 例) が PPS とされた。主たる有効性解析対象集団は FAS と定義された。

有効性について、主要評価項目である「中央判定委員会評価による腸管洗浄効果の有効率¹⁵⁾ (FAS) の結果は表 7 のとおりであった。本剤群とニフレック群との群間差の 95%信頼区間の下限値が-10%を上回ったことから、本剤群のニフレック群に対する非劣性が検証された。

するが観察に支障をきたさない、3: 残便の存在が観察に支障をきたす、4: 残便が多く観察が不可能、5: 判定不能) で評価。部位毎の腸管洗浄度の 3 名の中央判定委員の中央値 (3 名中 2 名の評価が一致し、1 名が異なる場合は、2 名が一致した評価。3 名の評価が異なる場合は、中央の評価) を当該部位の中央判定委員会の腸管洗浄度とし、全ての部位の評価が 1 又は 2 であった被検者を有効とし、それ以外は無効とする

¹⁵⁾ 「腸管洗浄効果の有効率」の判定基準は国内第 I 相/第 II 相試験 (CPI 試験) と同じ

<表7 CT1試験の中央判定委員会評価による腸管洗浄効果の有効率（FAS）>

	本剤群（218例）	ニフレック群（219例）	群間差 [95%信頼区間]
有効率（例数）	98.6%（215例）	96.8%（212例）	1.8% [-1.25%, 5.20%]

安全性について、有害事象は本剤群 15.1%（33/218例）及びニフレック群 16.0%（35/219例）に、副作用は本剤群 11.0%（24/218例）及びニフレック群 13.2%（29/219例）に認められた。いずれかの群で 1.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表 8 に示した。

<表8 CT1試験のいずれかの群で 1.0%以上に認められた有害事象及び副作用>

有害事象	本剤群（218例）				ニフレック群（219例）			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	15.1%	33	11.0%	24	16.0%	35	13.2%	29
AST 増加	2.8%	6	2.8%	6	2.3%	5	2.3%	5
尿中蛋白陽性	2.3%	5	2.3%	5	0.0%	0	0.0%	0
悪心	1.8%	4	1.8%	4	4.6%	10	3.7%	8
嘔吐	1.4%	3	0.9%	2	3.2%	7	3.2%	7
ALT 増加	1.4%	3	1.4%	3	0.0%	0	0.0%	0
腹部膨満	0.9%	2	0.0%	0	1.8%	4	1.4%	3

MedDRA/J ver.14.0

死亡例は認められず、重篤な有害事象はニフレック群で「亜イレウス」が 1 例認められ、治験薬との因果関係は否定されなかったが、治験薬投与翌日に回復した。

<審査の概略>

(1) 有効性について

機構は、以下の 1) 及び 2) について検討した結果、CT1 試験の主要評価項目である「中央判定委員会評価による腸管洗浄効果の有効率」について本剤群のニフレック群に対する非劣性が検証されたことに加え、各副次評価項目でも本剤群はニフレック群と同様の効果が認められたことから、大腸内視鏡検査の前処置としての本剤の有効性は示されたと考える。

本剤の有効性については専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 主要評価項目について

機構は、以下のように考える。

CT1 試験の主要評価項目である「中央判定委員会評価による腸管洗浄効果の有効率」について、その判定基準として全ての部位が「1：腸管内に残渣がほとんどみられず良好な観察が可能」又は「2：残便が存在するが観察に支障をきたさない」であった場合に「有効」と定義されていたが、検査において臨床上必要とされる腸管洗浄の程度を満たしていると考えられ、評価指標として問題はないと考える。また、CT1 試験は非盲検で実施されたものの、主要評価については 3 名の委員からなる中央判定委員会において盲検下で内視鏡写真を判定する方法がとられており、評価の客観性は保たれていたと考える。対照薬については、本邦において大腸内視鏡検査の前処置に最も多く使用されている腸管洗浄剤であるニフレックが選択されており、問題ないとする。

これらの評価方法、群構成で実施された CT1 試験において、主要評価項目である「中央判定委員会評価による腸管洗浄効果の有効率」（FAS）は、本剤群 98.6%（215/218例）及びニ

フレック群 96.8% (212/219 例) であり、群間差 [95%信頼区間] は 1.8% [-1.25, 5.20] と信頼区間の下限値が-10%を上回ったことから、本剤群のニフレック群に対する非劣性が検証された。また、PPS を対象とした解析においても同様の結果であることを確認した (表 9)。

<表 9 CT1 試験の中央判定委員会評価による腸管洗浄効果の有効率>

		本剤群	ニフレック群	群間差[95%信頼区間]
FAS	対象例	218 例	219 例	1.8% [-1.25%, 5.20%]
	有効率 (例数)	98.6% (215 例)	96.8% (212 例)	
PPS	対象例	216 例	213 例	-0.5% [-2.87%, 1.79%]
	有効率 (例数)	99.1% (214 例)	99.5% (212 例)	

2) 部位別の腸管洗浄度の評価結果について

CT1 試験における部位別の腸管洗浄度について、中央判定委員会及び大腸内視鏡検査実施医によるそれぞれの評価結果を表 10 に示した。

<表 10 CT1 試験の部位別腸管洗浄度 (FAS) >

		本剤群 (218 例)	腸管洗浄度 ^{a)}					
		ニフレック群 (219 例)	1	2	3	4	5	
中央判定委員会	直腸	本剤群	88.1% (192)	11.0% (24)	0	0	0.9% (2)	
		ニフレック群	88.1% (193)	9.1% (20)	0	0	2.7% (6)	
	S 状結腸	本剤群	88.5% (193)	10.1% (22)	0.5% (1)	0	0.9% (2)	
		ニフレック群	80.4% (176)	16.4% (36)	0.5% (1)	0	2.7% (6)	
	下行結腸	本剤群	80.7% (176)	18.3% (40)	0	0	0.9% (2)	
		ニフレック群	75.3% (165)	21.9% (48)	0	0	2.7% (6)	
	横行結腸	本剤群	85.3% (186)	13.8% (30)	0	0	0.9% (2)	
		ニフレック群	82.2% (180)	15.1% (33)	0	0	2.7% (6)	
	上行結腸・盲腸	本剤群	61.5% (134)	37.6% (82)	0	0	0.9% (2)	
		ニフレック群	62.6% (137)	34.7% (76)	0	0	2.7% (6)	
	大腸内視鏡検査実施医	直腸	本剤群	91.3% (199)	7.8% (17)	0	0	0.9% (2)
			ニフレック群	89.5% (196)	6.4% (14)	1.4% (3)	0	2.7% (6)
S 状結腸		本剤群	90.8% (198)	7.8% (17)	0.5% (1)	0	0.9% (2)	
		ニフレック群	86.3% (189)	10.5% (23)	0	0.5% (1)	2.7% (6)	
下行結腸		本剤群	92.2% (201)	6.4% (14)	0.5% (1)	0	0.9% (2)	
		ニフレック群	85.8% (188)	9.6% (21)	1.8% (4)	0	2.7% (6)	
横行結腸		本剤群	88.5% (193)	9.6% (21)	0.9% (2)	0	0.9% (2)	
		ニフレック群	85.4% (187)	10.5% (23)	1.4% (3)	0	2.7% (6)	
上行結腸・盲腸		本剤群	69.3% (151)	29.4% (64)	0.5% (1)	0	0.9% (2)	
		ニフレック群	69.9% (153)	25.6% (56)	1.8% (4)	0	2.7% (6)	

% (例数)

a) 1: 腸管内に残渣がほとんどみられず良好な観察が可能、2: 残便が存在するが観察に支障をきたさない、3: 残便の存在が観察に支障をきたす、4: 残便が多く観察が不可能、5: 判定不能

本剤群の腸管洗浄度について、中央判定委員会及び大腸内視鏡検査実施医のいずれの評価においても、ニフレック群に比べて問題となるような差異は認められていないことを確認した。

(2) 安全性について

機構は、以下の1) ~3) について検討した結果、国内臨床試験において本剤群でニフレック群に比べて特に問題となるような有害事象は認められていないこと、海外においてMOVIPREP について製造販売後に新たな安全性上の問題点は指摘されていないことから、本剤の添付文書における注意喚起についてニフレックに準じた対応をとること、また、本剤の特性を考慮し脱水に対する十分な注意喚起を徹底することにより、本剤の安全性は許容可能と考える。

本剤の安全性については専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

1) 国内臨床試験における有害事象の発現状況

CPI試験及びCT1試験の本剤群を併合し、いずれかの群で1.0%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現率を表11に示した。

<表 11 いずれかの群で 1.0%以上に認められた有害事象及びその副作用の発現率>

	本剤併合群 (280 例)				ニフレック群 (219 例)			
	有害事象		副作用		有害事象		副作用	
	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数	発現率	例数
全体	20.0%	56	11.4%	32	16.0%	35	13.2%	29
腹痛	3.6%	10	0.7%	2	0.9%	2	0.5%	1
血中ビリルビン増加	2.9%	8	0.0%	0	0.5%	1	0.5%	1
悪心	2.5%	7	2.5%	7	4.6%	10	3.7%	8
AST 増加	2.1%	6	2.1%	6	2.3%	5	2.3%	5
尿中蛋白陽性	1.8%	5	1.8%	5	0.0%	0	0.0%	0
嘔吐	1.1%	3	0.7%	2	3.2%	7	3.2%	7
ALT 増加	1.1%	3	1.1%	3	0.0%	0	0.0%	0
白血球数増加	1.1%	3	0.7%	2	0.9%	2	0.9%	2
腹部膨満	0.7%	2	0.0%	0	1.8%	4	1.4%	3

MedDRA/J ver.14.0

本剤併合群において、死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。本剤併合群で投与中止に至った有害事象は2例であった。1例はCPI試験のステップ2の「発疹」で因果関係は否定されなかったが、軽度であり、処置無しで回復した。他の1例はCT1試験の「嘔吐」で同様に因果関係は否定されなかったが、軽度であり、治験薬投与日に回復した。

なお、ニフレック群では死亡例は認められず、重篤な有害事象は「亜イレウス」が1例、「亜イレウス」の1例を除き投与中止に至った有害事象は4例（「嘔吐」2例、「悪心・嘔吐」、「悪心」各1例）認められ、いずれも因果関係は否定されなかったが、重度の事象は認められなかった。

2) 海外における MOVIPREP の製造販売後安全性情報について

申請者は、海外市販製剤 MOVIPREP の製造販売後安全性情報について、以下のように説明している。

MOVIPREPは、NORGINE社が開発した腸管洗浄剤であり、2006年8月の米国での発売以降、主に欧米で650万例以上に使用されている。MOVIPREPのPeriodic Safety Update Report（以下、「PSUR」）第7版（NORGINE社作成、2010年3月発行¹⁶）より、臨床試験（825例）及び製造販売後に報告された副作用を表12に示した。

腸管洗浄処置の性質上、「悪心」、「嘔吐」、「腹部膨満」、「腹痛」、「肛門不快感」及び「睡眠障害¹⁷」等が比較的高頻度に発現する。また、他のPEGを含む製品と同様に、「発疹」、「蕁麻疹」、「そう痒症」、「血管浮腫」、「アナフィラキシー」等のアレルギー反応が発現する可能性がある。

¹⁶ 第8版（2010.1.20～2013.1.19）のPSURは2013.3頃作成予定であり、現時点では第7版が最新版である

¹⁷ 海外では、検査前日投与の用法・用量があるため

<表12 MOVIPREPの副作用（NORGINE社作成PSURより）>

器官別大分類	発現頻度	副作用
免疫系障害	不明	アナフィラキシー
精神障害	1% ≤ < 10%	睡眠障害
神経系障害	1% ≤ < 10%	浮動性めまい、頭痛
	不明	重度の低ナトリウム血症に関連した痙攣 ^{a)}
心臓障害	不明	血圧の一過性上昇 ^{a)}
胃腸障害	10% ≤	腹痛、悪心、腹部膨満、肛門不快感
	1% ≤ < 10%	嘔吐、消化不良
	0.1% ≤ < 1%	嚥下障害
	不明	鼓腸、レッチング
肝胆道系障害	0.1% ≤ < 1%	肝機能検査異常
皮膚および皮下組織障害	不明	そう痒症、蕁麻疹、発疹
一般・全身障害 および投与部位の状態	10% ≤	倦怠感
	1% ≤ < 10%	悪寒、口渇、空腹
	0.1% ≤ < 1%	不快感
臨床検査	不明	血中重炭酸塩減少、高カルシウム血症、低リン酸血症、低ナトリウム血症、血中クロール濃度の変化を含む電解質障害 ^{a)}

MedDRA/J ver.14.0

a) MedDRA/J ver.14.0に含まれない事象のため、申請者により適切な用語に翻訳された

機構は、海外における MOVIPREP の製造販売後安全性情報について確認した。MOVIPREP の副作用は腸管洗浄処置に関連するものが多く、また、PEG を含む他の腸管洗浄剤でも知られている事象であるため、本剤についても同様の注意が必要と考えられた。

3) 脱水について

機構は、本剤服用時の脱水に関して、以下のように考える。

本剤は高張性の腸管洗浄剤であることから、脱水を引き起こす懸念があり、その脱水のリスクを軽減するため、国内臨床試験では本剤服用後にその半量の水を服用することとされていた。その結果、国内臨床試験において脱水に関連する有害事象は認められなかった。また、海外において MOVIPREP は製造販売後に脱水に関連する大きな問題は指摘されていない。したがって、今般の国内臨床試験で設定された用法・用量を遵守することで脱水を防ぐことが可能と考える。ただし、服薬に際しては、被検者が自宅で服用する場合も考慮し、被検者本人又は家族に対し脱水予防に関する十分な情報提供と事前指導の徹底が重要と考える。

なお、申請者は、脱水予防の方策として、本剤の容器及びアルミ袋への注意喚起の記載、被検者向けの服用指導箋の製品中への添付（個装箱封入）、医師、コメディカル向けのパンフレット及び被検者向けの指導箋の医療機関への直接配布を行う予定としている。

(3) 服用量と腸管洗浄時間について

申請者は、本剤の特長としてニフレックに比べて服用量が少なく洗浄時間が短縮されると説明していることから、機構は服用量と腸管洗浄時間について確認した。

CT1 試験及び本剤の用法・用量が CT1 試験とほぼ同様であった CP1 試験（ステップ 2）における治験薬及び水の服用量（水は本剤群のみ）を表 13 に示した。本剤投与時の全水分服用量（治験薬と本剤服用後の水の合計服用量）とニフレック服用量を比べた場合、CP1 試験（ステップ 2）では CT1 試験のニフレック群に比べて少ない傾向が認められたが、CT1 試験ではニフレック群と比べて大きな差異は認められなかった。

<表 13 治験薬及び水の服用量>

	CP1 試験(ステップ 2)	CT1 試験	
	本剤群 (49 例)	本剤群 (218 例)	ニフレック群 (219 例)
治験薬の服用量 (L)	1.374±0.375	1.630±0.381	2.625±0.656
水の服用量 (L)	0.687±0.188	0.813±0.193	
全水分服用量 (L)	2.061±0.563	2.442±0.573	2.625±0.656

平均値±標準偏差

また、腸管洗浄時間（治験薬服用開始から排泄液が透明¹⁸になるまでの時間）について、CT1 試験全体の結果、及び高齢者では服用の速度を遅くすると規定されていたことから、65 歳未満と 65 歳以上に分けた場合の結果を表 14 に示した。腸管洗浄時間は、いずれも本剤群の方がニフレック群と比べ 0.5 時間程度短い傾向が認められた。

<表 14 CT1 試験における腸管洗浄時間>

		本剤群	ニフレック群
全体	例数	218	218 ^{a)}
	洗浄時間 (h) (平均値±標準偏差)	2.672±0.837	3.190±1.019
65 歳未満	例数	196	178
	洗浄時間 (h) (平均値±標準偏差)	2.668±0.828	3.155±1.008
65 歳以上	例数	22	40
	洗浄時間 (h) (平均値±標準偏差)	2.708±0.939	3.348±1.067

a) 有害事象の発現により中止された 1 例は、排便がなく洗浄時間は欠測とされた

(4) 効能・効果について

大腸内視鏡検査被検者を対象に実施された CT1 試験において本剤群のニフレック群に対する非劣性が検証され、安全性も許容可能と考えることから、機構は、本剤の効能・効果について、ニフレックが有する効能・効果のうち、「大腸内視鏡検査の前処置における腸管内容物の排除」を本剤についても設定することは差し支えないと考える。

一方、申請者は、本剤での臨床試験が実施されていない「大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除」についても効能・効果（案）に含めていたことから、機構は、「大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除」の効能・効果を本剤についても含めることが可能と考えた根拠を説明するよう求めた。

申請者は、以下のように回答した。

大腸手術時の前処置の目的は、全腸管内容物を除去し腸管内を清浄することであり、大腸内視鏡検査の前処置と目的は同じである。本剤の類薬であるニフレックの開発時には、大腸内視鏡検査の前処置と大腸手術時の前処置で投与開始のタイミングは異なるものの、その他は同じ服用方法で試験を実施した。大腸手術時の前処置に関する試験のニフレック群における有効率¹⁹は 90%以上を示し、安全性にも問題はなかった。大腸内視鏡検査被検者と大腸手術を受ける患者では、後者が必ず大腸疾患を罹患しているのに対して、前者は必ずしも疾患があるとは限らないという相違点はあるものの、腸管洗浄剤による洗浄効果に大きな差はないと考えられた。

¹⁸ 施設内スタッフ（看護師又は CRC）が、判定用の見本写真を用いて判定した

¹⁹ 腸管内洗浄効果（「残渣が全くない、残渣がわずかにある、残渣が中等度にある、残渣が大量にある」の 4 段階評価）に加え、腸管の拡張や残水の有無を考慮し、手術に支障を来すことはなかったか否かを「著効、有効、やや有効、無効」の 4 段階で総合的に評価し、「著効及び有効」であった患者の割合

本剤は大腸内視鏡検査被検者を対象に実施された CT1 試験においてニフレック群に対する非劣性が検証され、問題となる有害事象もなく、忍容性は良好であった。本剤の処方ニフレックに類似しており、高張液であること及びアスコルビン酸を含有していること以外は大きな違いはなく、これらの違いが大腸手術時の前処置時に大腸内視鏡検査の前処置時と異なる影響を及ぼすとは考えにくい。したがって、本剤もニフレックと同様に、大腸手術を受ける患者に対しても、大腸内視鏡検査受診者と同様に高い有効性及び忍容性を示すものと判断した。

機構は、以下のように考える。

本剤は、CT1 試験において大腸内視鏡検査の前処置剤としてニフレック群に対する非劣性が示されている。一方、ニフレックは「大腸内視鏡検査の前処置における腸管内容物の排除」に加え、「大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除」の効能・効果も有しており、医療現場で長期に渡り使用されてきた実績がある。大腸内視鏡検査の前処置と大腸手術時の前処置の目的は共に腸管内の洗浄であり臨床的に必要とされる効果は同様と考えられることを踏まえると、大腸内視鏡検査の前処置剤として有効性が確認された本剤について、大腸手術時の前処置における有効性も期待できると考える。安全性については、ニフレックで集積されている大腸手術時の前処置に用いた場合も含めた安全性情報、並びに本剤の国内臨床試験成績及び MOVIPREP の海外製造販売後の安全性情報から、本剤を大腸手術時の前処置に用いた場合に、大腸内視鏡検査の前処置に用いた場合とは異なる新たな問題が生じる懸念は低いと考える。ただし、大腸内視鏡検査の前処置は通常は検査当日に行われるのに対し、大腸手術時の前処置は通常は手術前日に行われるため、本剤の特性を考慮し脱水予防の飲水や補液の投与が適切に行われるようにする必要があると考える。

以上より、機構は、適切に注意喚起がなされることを前提として、本剤の効能・効果について「大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除」を含めることは可能と考えるが、本剤の効能・効果については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

(5) 用法・用量について

CT1 試験における本剤の用法・用量は、以下のように規定されていた。

- ・大腸内視鏡検査開始予定時刻の 3 時間以上前に服用を開始する。
- ・本剤の服用の速さは 1 時間当たり約 1L を目安とする。
- ・本剤 1L 服用後、水 500mL を服用する。
- ・本剤 1L 服用後に排泄液が透明になった場合は服用を終了する（本剤 1L 服用中に排泄液が透明になった場合はその時点で本剤の服用を終了し、服用した本剤の半量の水を服用する）。
- ・本剤 1L 服用後に排泄液が透明になっていない場合には引き続き本剤 1L を服用するが、排泄液が透明になった時点で本剤の服用を終了し、服用した本剤の半量の水を服用する。
- ・本剤の最大服用量は 2L までとする。

機構は、CT1 試験において本剤群のニフレック群に対する非劣性が検証され、安全性に大きな問題はなかったことを踏まえると、本剤の用法・用量は CT1 試験に準じて設定することが

適切と考える。したがって、本剤の用法・用量には CT1 試験における本剤の服用開始時期、服用量等の規定が適切に含まれ、また、安全性の観点から本剤の服用量の半量の水分補給が必要であることについても明記した設定にすべきと考える。

なお、大腸手術時の前処置における本剤の服用開始時期については、ニフレックの用法に準じてその目安を記載すべきと考える。

以上を踏まえ、用法・用量及び用法・用量に関連する使用上の注意を適切に整備する必要があると考えるが、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

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

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た。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

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

IV. 総合評価

提出された資料から、機構は、本剤の有効性は期待でき、安全性は許容可能と考える。機構は、有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量について、専門協議での議論を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本剤を承認して差し支えないと考える。

審査報告 (2)

平成 24 年 10 月 11 日

I. 申請品目

[販 売 名]	モビプレップ配合内用剤
[一 般 名]	医療用配合剤のため該当しない
[申 請 者 名]	味の素製薬株式会社
[申請年月日]	平成 24 年 2 月 23 日

II. 審査内容

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

(1) 有効性について

国内第Ⅲ相試験（CT1 試験）において、主要評価項目である「中央判定委員会評価による腸管洗浄効果の有効率」について本剤群のニフレック群に対する非劣性が検証され、各副次評価項目についても本剤群はニフレック群と同様の効果が認められたことから、機構は、大腸内視鏡検査の前処置としての本剤の有効性は示されたと考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持された。

(2) 安全性について

国内臨床試験において本剤群でニフレック群に比べて特に問題となるような有害事象は認められておらず、海外において MOVIPREP についても製造販売後に新たな安全性上の問題点は指摘されていない。したがって機構は、本剤の添付文書における注意喚起はニフレックに準じ、さらに本剤の特性を考慮して脱水に対する十分な注意喚起を徹底することにより、本剤の安全性は許容可能と考えた。

以上の機構の判断に対して専門委員から以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・本邦では脱水に対して注意が必要な高齢者への使用頻度も高いと思われ、脱水に対する注意喚起は非常に重要と考える。

(3) 効能・効果について

機構は、大腸内視鏡検査被検者を対象に実施された国内第Ⅲ相試験（CT1 試験）において本剤群のニフレック群に対する非劣性が検証され、安全性も許容可能と考えることから、本剤の

効能・効果を「大腸内視鏡検査の前処置における腸管内容物の排除」とすることは差し支えないと考えた。

申請者は、本剤での臨床試験は実施していないがニフレックが効能・効果を有している「大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除」についても、本剤の効能・効果（案）に含めていた。機構は、大腸内視鏡検査の前処置と大腸手術時の前処置の目的は共に腸管内の洗浄であり臨床的に必要とされる効果は同様と考えられることを踏まえると、大腸手術時の前処置においても本剤の有効性は期待できると考えた。また、大腸手術時の前処置に用いる際の本剤の安全性については、ニフレックで集積されている大腸手術時の前処置に用いた場合も含む安全性情報、並びに本剤の国内臨床試験成績及び MOVIPREP の海外製造販売後の安全性情報から、大腸内視鏡検査の前処置に用いた場合とは異なる新たな問題が生じる懸念は低いと考えた。

以上の機構の判断は専門委員から支持されたため、本剤の【効能・効果】は申請者案どおり以下のように設定することで問題ないとする。

【効能・効果】

大腸内視鏡検査、大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除

(4) 用法・用量について

機構は、国内第Ⅲ相試験（CT1 試験）において本剤群のニフレック群に対する非劣性が検証され、安全性に大きな問題はなかったことを踏まえると、本剤の用法・用量は国内第Ⅲ相試験（CT1 試験）に準じ、服用開始時期、服用量等の規定、並びに安全性の観点から本剤の服用量の半量の水分補給が必要であることについても明記すべきと考えた。

なお、ニフレックでは大腸内視鏡検査の前処置について検査前日投与の用法も規定されているが、大腸内視鏡検査時の前日投与については本剤の臨床試験では検討されておらず自宅で前日投与した場合、脱水に関する使用上の注意が十分に遵守されない可能性が否定できないこと、ニフレックでは医療現場においてほとんどが検査当日に投与されていることを考慮すると、大腸内視鏡検査の前処置において本剤の用法として前日投与を明記する必要はないと考えた。

また、大腸手術時の前処置における本剤の服用開始時期については、ニフレックの用法に準じてその目安を記載すべきと考えた。

以上の機構の判断に対して専門委員から以下のような意見が出され、機構の判断は支持された。

- ・服用中に排泄液が透明になった場合はその時点で本剤の服用を終了すること、また、本剤の服用量の半量の水分補給が必要であることを明記し、注意点を強調すべきであると考える。
- ・ニフレックに比べて用法が複雑であり、特に患者が自宅で服用する場合に用法を遵守できるか懸念される。したがって、服用方法に関する十分な情報提供と事前指導の徹底が重要と考える。

- ・水分補給のタイミングや服用量について文章だけでは理解が難しい患者もいるので、患者向け資料には図を併用するなど、分かりやすい情報提供となるよう工夫してほしい。

以上より機構は、本剤の【用法・用量】及び＜用法・用量に関連する使用上の注意＞について、ニフレックでの記載も参考に以下のように設定するよう申請者に求めたところ、適切に対応されたため、機構はこれを了承した。

【用法・用量】

本剤1袋を水に溶解して約2Lの溶解液とする。

通常、成人には溶解液を1時間あたり約1Lの速度で経口投与する。溶解液を約1L投与した後、水又はお茶を約0.5L飲用する。ただし、排泄液が透明になった時点で投与を終了し、投与した溶解液量の半量の水又はお茶を飲用する。排泄液が透明になっていない場合には、残りの溶解液を排泄液が透明になるまで投与し、その後、追加投与した溶解液量の半量の水又はお茶を飲用する。なお、本剤1袋（溶解液として2L）を超える投与は行わない。

大腸内視鏡検査前処置

検査当日の朝食は絶食（水分摂取は可）とし、検査開始予定時間の約3時間以上前から投与を開始する。

大腸手術前処置

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

＜用法・用量に関連する使用上の注意＞

1. 排便、腹痛等の状況を確認しながら慎重に投与すること。
2. 約1Lの溶解液を投与しても排便がない場合には、腹痛、嘔気、嘔吐のないことを必ず確認したうえで投与を継続し、排便が認められるまで十分観察すること。
3. 口渇時には、本剤の投与中でも水又はお茶を飲用してよいことを説明すること。特に、脱水を起こすおそれがある患者には、本剤の投与前や投与後にも、積極的に水分を摂取するよう指導すること。
4. 高齢者では特に時間をかけて投与すること（「高齢者への投与」の項参照）。

III. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、効能・効果及び用法・用量を以下のように整備し、本剤を承認して差し支えないと判断する。原体及び製剤はいずれも毒薬及び劇薬には該当せず、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果] 大腸内視鏡検査、大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除

[用法・用量]

本剤1袋を水に溶解して約2Lの溶解液とする。

通常、成人には溶解液を1時間あたり約1Lの速度で経口投与する。溶解液を約1L投与した後、水又はお茶を約0.5L飲用する。ただし、排泄液が透明になった時点で投与を終了し、投与した溶解液量の半量の水又はお茶を飲用する。排泄液が透明になっていない場合には、残りの溶解液を排泄液が透明になるまで投与し、その後、追加投与した溶解液量の半量の水又はお茶を飲用する。なお、本剤1袋（溶解液として2L）を超える投与は行わない。

大腸内視鏡検査前処置

検査当日の朝食は絶食（水分摂取は可）とし、検査開始予定時間の約3時間以上前から投与を開始する。

大腸手術前処置

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