2.5 臨床概括評価

目次

1 製品開発の根拠.....6
1.1 背景.....6
1.2 FE 999169の特徴.....6
1.3 臨床開発計画.....7
1.4 試験実施状況.....8
2 生物薬剤学に関する概括評価.....10
3 臨床薬理に関する概括評価.....11
3.1 薬物代謝酵素誘導試験及び薬物代謝酵素阻害試験.....11
3.2 薬物動態試験.....11
4 有効性の概括評価.....12
4.1 有効性評価に関する試験.....12
4.2 国内第Ⅲ相臨床試験　000176試験（評価資料）.....14
4.2.1 試験デザイン.....14
4.2.2 有効性評価.....14
4.2.3 試験対象集団の特性.....17
4.2.4 有効性の主解析.....17
4.2.5 有効性の副次的解析.....21
4.3 海外で実施した臨床試験（参考資料）.....30
4.3.1 試験デザイン.....31
4.3.2 有効性評価.....31
4.3.3 試験対象集団の特性.....33
4.3.4 有効性の主解析.....33
4.3.5 有効性の副次的解析.....35
4.4 有効性の観点に基づく用法及び用量.....40
4.4.1 用量.....41
4.4.2 投与方法.....41
4.4.3 大腸内視鏡検査前の低残渣食.....42
4.4.4 本剤服用後の水分摂取.....42
5 安全性の概括評価.....43
5.1 安全性評価に関する試験.....43
5.2 国内第Ⅲ相臨床試験　000176試験（評価資料）.....45
5.2.1 安全性評価.....45
5.2.2 試験対象集団.....45
5.2.3 安全性の解析.....45
5.3 海外で実施した臨床試験（参考資料）.....52
5.3.1 安全性評価.....52
5.3.2 試験対象集団.....53

5.3.3 安全性の解析.....53
5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性.....60
5.4.1 腎機能不全の患者.....60
5.4.2 高齢者.....61
5.5 併用薬.....61
5.6 過量投与及び薬物乱用.....61
5.7 市販後データ.....62
6 ベネフィットとリスクに関する結論.....63
6.1 ベネフィット.....63
6.2 リスク.....64
6.3 結論.....64
7 参考文献.....65

表の目次

表 2.5- 1 承認申請に用いる臨床試験の一覧.....9
表 2.5- 2 有効性評価に用いた臨床試験一覧.....13
表 2.5- 3 腸管洗浄度評価スケール.....15
表 2.5- 4 Ottawa スケール.....16
表 2.5- 5 有効性の主解析：独立中央判定委員会による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率（ITT 解析対象集団：000176 試験）.....18
表 2.5- 6 性別の全般的腸管洗浄度の有効率（ITT 解析対象集団：000176 試験）.....19
表 2.5- 7 年齢別の全般的腸管洗浄度の有効率（ITT 解析対象集団：000176 試験）.....19
表 2.5- 8 独立中央判定委員会の評価による大腸部位別腸管洗浄効果の累積百分率（ITT 解析対象集団：000176 試験） 1/2.....20
表 2.5- 9 実施医療機関の治験責任（分担）医師による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率（ITT 解析対象集団：000176 試験）.....22
表 2.5- 10 実施医療機関の治験責任（分担）医師の評価による大腸部位別腸管洗浄効果の累積百分率（ITT 解析対象集団：000176 試験）.....23
表 2.5- 11 独立中央判定委員会が判定した有効率と治験責任（分担）医師が判定した有効率の一致性：腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率を対象とした解析（ITT 解析対照集団：000176 試験）.....25
表 2.5- 12 独立中央判定委員会が判定した腸管洗浄効果と治験責任（分担）医師が判定した腸管洗浄効果の一致性：腸管洗浄度評価スケールに基づく大腸部位別腸管洗浄度を対象とした解析（ITT 解析対象集団：000176 試験）.....26
表 2.5- 13 実施医療機関の治験責任（分担）医師が評価した Ottawa スケールの合計スコア（ITT 解析対象集団：000176 試験）.....27
表 2.5- 14 実施医療機関の治験責任（分担）医師が評価した Ottawa スケールの合計スコア及び大腸部位別スコア（ITT 解析対象集団：000176 試験） 1/2.....27
表 2.5- 15 被験者質問票（ITT 解析対象集団：000176 試験） 1/2.....29
表 2.5- 16 Aronchick スケール.....32

表 2.5- 17 Aronchick スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率の非劣性解析（有効性の主解析）（ITT 解析対象集団：FE2009 01 及び FE2009 02 試験）.....34
表 2.5- 18 全般的腸管洗浄度の有効率の非劣性解析（有効性の主解析）（ITT 及び PP 解析対象集団：FE 999169 CS02 試験）.....34
表 2.5- 19 Aronchick スケールに基づく有効性の主解析（C-03 試験）.....35
表 2.5- 20 大腸部位別の Ottawa スケールに基づく非劣性解析（有効性の副次的解析：ITT 解析対象集団：FE2009-01 及び FE2009-02 試験）.....36
表 2.5- 21 被験者質問票（Visit 3）への回答の要約（ITT 解析対象集団：FE2009-01 及び FE2009-02 試験） 1/2.....37
表 2.5- 22 被験者質問票（Visit 3）への回答の要約（FAS 及び PP 解析対象集団：FE 999169 CS02 試験 1/2.....39
表 2.5- 23 安全性評価に用いた臨床試験一覧.....44
表 2.5- 24 有害事象の概要（安全性解析対象集団：000176 試験）.....46
表 2.5- 25 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象（安全性解析対象集団：000176 試験）.....47
表 2.5- 26 いずれかの投与群で発現率が 2%以上の副作用（安全性解析対象集団：000176 試験）...48
表 2.5- 27 心電図パラメータの臨床的に注目すべき変化の発現率（安全性解析対象集団）.....50
表 2.5- 28 臨床的に問題と判断された心電図の異常所見が認められた被験者の一覧（安全性解析対象集団）.....51
表 2.5- 29 有害事象の概要（安全性解析対象集団：FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験）.....54
表 2.5- 30 有害事象の概要（安全性解析対象集団：FE 999169 CS02 試験）.....55
表 2.5- 31 いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象（安全性解析対象集団：FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験）.....56
表 2.5- 32 いずれかの投与群で発現率が 1%以上の副作用（安全性解析対象集団：FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験）.....56
表 2.5- 33 いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象（安全性解析対象集団：FE 999169 CS02 試験）.....57
表 2.5- 34 いずれかの投与群で発現率が 1%以上の副作用（安全性解析対象集団：FE 999169 CS02 試験）.....58

略号・用語の定義一覧

略号・用語	省略していない表現または定義	
ADR	adverse drug reaction	副作用
AE	adverse event	有害事象
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ASCRS	American Society of Colon and Rectal Surgeons	
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy	
AST	aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
BHPM	bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane; desacetylbisacodyl	
BUN	blood urea nitrogen	血中尿素窒素
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CI	confidence interval	信頼区間
C_{max}	maximum plasma (serum) concentration	最高血漿（血清）中濃度
CS	clinically significant	臨床的に問題と判定された（異常）
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
DBD	day before dosing schedule	前日投与
DF	degree of freedom	自由度
ESGE	European Society of Gastrointestinal Endoscopy	
FAS	full analysis aet	最大解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GCP	Good clinical practice	医薬品の臨床試験の実施の基準
ICH	International Conference on Harmonization of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
ICJC	Independent Central Judging Committee	独立中央判定委員会
IMP	investigational medicinal product	治験薬
ITT	intention-to-treat	
LC-MS/MS	liquid chromatography with tandem mass spectrometry	液体クロマトグラフィータンデム質量分析法
LLQ	lower limit of quantification	定量下限値
LSM	least squares mean	最小二乗平均値
NA	not applicable	

略号・用語	省略していない表現または定義	
NCS	not clinically significant	臨床的に問題と判定されなかった（異常）
NSAID	non-steroidal anti-inflammatory drugs	非ステロイド性抗炎症薬
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PMDA	Pharmaceuticals and Medical Devices Agency	独立行政法人医薬品医療機器総合機構
PP	per-protocol (set)	治験実施計画書に適合した（解析対象集団）
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
QTc	corrected QT interval	補正 QT 間隔
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SAGES	Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons	
SD	split dosing schedule	分割投与
TEAE	treatment-emergent adverse events	治験薬投与期間中に発現した有害事象
$t_{1/2}$	elimination half-life	消失半減期
T_{max}	time to maximum plasma (serum) concentration	最高血漿（血清）中濃度到達時間

1 製品開発の根拠

1.1 背景

近年、国内においても大腸がんや炎症性腸疾患などの大腸疾患が増加傾向にある。これに伴い、大腸疾患の診断、検査、及び結腸粘膜の治療の為に大腸内視鏡検査が広く実施されるようになり、また、その実施件数は増加傾向にある。大腸内視鏡検査実施前には腸管内容物を取り除くための前処置が必要であり、種々の腸管洗浄剤が国内外で利用可能であるが、国内ではポリエチレングリコールと各種電解質を含有する溶液（以下、PEG 電解質溶液）、あるいは塩類下剤であるクエン酸マグネシウム製剤が、臨床で幅広く用いられている。

PEG 電解質溶液を用いる方法は、その高い腸管洗浄効果から標準的な前処置法とされているが、製剤特有の味や薬液の服用量が多いといった患者の受容性の問題がある。一方、クエン酸マグネシウム製剤を用いる方法は、PEG 電解質溶液に比べ味の点で受容性が高いとされるが、薬液の服用量が多く、洗浄効果は PEG 電解質溶液より劣り、他の刺激性下剤との併用が必要となるなどの問題点が指摘されている。

このように、国内で幅広く用いられている腸管洗浄剤の問題点として、味や服薬量に起因する患者受容性の低さが挙げられる。患者受容性の低い腸管洗浄剤による前処置は、不十分な腸管洗浄につながり、各大腸疾患の診断、検査、及び結腸粘膜の治療に支障をきたす可能性があるばかりか、大腸内視鏡検査の受診率低下につながることが懸念されることから、腸管洗浄効果が高く、かつ患者の受容性に優れた腸管洗浄剤の開発が望まれていた。

1.2 FE 999169 の特徴

FE 999169（以下、本剤）は、1980 年に英国で「内視鏡検査前又は X 線造影検査における腸管洗浄」及び「臨床的に必要と判断された場合の大腸手術時の前処置における腸管洗浄」の適応で承認されて以降、現在までに世界 60 以上の国又は地域で承認されている経口腸管洗浄剤である［1.6 外国における使用状況等に関する資料］。本剤は、有効成分として、ピコスルファートナトリウム水和物（10 mg）、酸化マグネシウム（3.5 g）及び無水クエン酸（12 g）を含有する。

ピコスルファートナトリウム水和物は、局所的に作用する刺激性緩下剤であり、大腸細菌叢由来の酵素アリルスルファターゼにより加水分解されて活性型のジフェノール体〔bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane（BHPM）〕となり、大腸粘膜における水分吸収を阻害し、腸管蠕動運動を亢進させることにより、瀉下作用を示す(1) (2) (3) (4)。

酸化マグネシウムと無水クエン酸は、本剤を水に溶解した際に反応してクエン酸マグネシウムを生成する。クエン酸マグネシウムは腸管内水分保持効果を示す浸透圧性下剤である(5)。

国内では、ピコスルファートナトリウム水和物とクエン酸マグネシウムの単剤はそれぞれ「滴剤型緩下剤・大腸検査前処置用下剤」及び「大腸検査・腹部外科手術前処置用下剤」として広く使用されている。また、ピコスルファートナトリウム水和物やビサコジルなどの刺激性下剤とクエン酸マグネシウムなどの塩類下剤に低残渣無脂肪食及び多量の飲料水を組み合わせた腸管洗浄法は「ブラウン変法」と呼ばれ(6)、大腸内視鏡検査における前処置として広く実施されている(7)。

このように、本剤は、ピコスルファートナトリウム水和物とクエン酸マグネシウム（酸化マグネシウム及びクエン酸から生成される）の 2 種類の下剤の組合せにより瀉下効果を発揮する腸管洗浄剤であるが、刺激性下剤と塩類下剤の 2 つの異なった作用機序をもつ腸管洗浄剤であると同時に、薬液の服用量が少量かつ風味に優れ、薬液服用後に摂取する透明な飲料の選択が可能であるという高い患者受容性を有する薬剤である。さらに、本剤は、患者及び大腸内視鏡検査実施施設の都合に合わせて、

服用方法の選択が可能である（大腸内視鏡検査前日に 2 回服用する方法と、検査前日と検査当日の 2 回に分けて服用する方法）という特徴を併せ持つ。

なお、本剤は、2014 年 12 月 31 日現在までに、世界中で累計 3,446 万人に使用されたと推定されており、市販後の有害事象は 1 万人に 1 件未満と報告されている(8)。また、実臨床における成人及び小児に対する本剤の有効性と安全性については、複数の論文の報告がある(9) (10) (11)。

また、米国、欧州、カナダの学会が発行している腸管洗浄剤に関する Consensus Statement やガイドライン等では、本剤は次のように述べられ、PEG 電解質溶液とおおむね同等の有効性を有し、忍容性や受容性が他剤に比べて優れた製剤であると位置付けられている。

- 米国の関連 3 学会〔American Society of Colon and Rectal Surgeons（ASCRS）、American Society for Gastrointestinal Endoscopy（ASGE）、Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons（SAGES）〕がまとめた Consensus Statement (12)では、本剤は、標準的な腸管洗浄剤である PEG 電解質溶液の補完的な位置付けになってはいるものの、PEG 電解質溶液との比較では有効性が同等で受容性がより高いとされている。
- 欧州の European Society of Gastrointestinal Endoscopy（ESGE）がまとめたガイドライン(13)では、PEG 電解質溶液の分割投与（検査前日と検査当日の 2 回に分けて服用する用法）が推奨されているが、本剤又は PEG 電解質溶液＋アスコルビン酸の分割投与は、その代替法として妥当であるとされており、特に外来患者では強く推奨されるとされている。また、メタアナリシスの結果、本剤の有効性は PEG 電解質溶液と同等であり、有害事象の頻度は PEG 電解質溶液に比べて少なかったとされている。
- カナダの Canadian Association of Gastroenterology がまとめた position paper (14)では、本剤と PEG 電解質溶液の比較において、本剤の有効性は PEG 電解質溶液より優れる、同等、劣るとした報告が各 1 報ずつあり、それぞれ異なる結論を示すものの、本剤の忍容性や受容性についてはいずれの論文においても PEG 電解質溶液よりも優れているとされている。

1.3 臨床開発計画

本剤の国内への導入は、大腸内視鏡検査前処置の患者コンプライアンス向上に大きく寄与できるものと考え、本剤の国内での臨床開発を 20[redacted]年 [redacted]月より開始した。それに先立ち、20[redacted]年 [redacted]月に独立行政法人医薬品医療機器総合機構（PMDA）との医薬品[redacted]相談を実施し、PMDA の助言を踏まえ本剤の開発計画を策定した。対面助言の記録を［1.13.2 治験相談記録（写）］に添付した。

（1） 第Ⅰ相試験

[redacted]、本剤の有効成分であるピコスルファートナトリウム水和物及びクエン酸マグネシウムの 1 日最大用量は国内で既承認の各単剤の 1 日最大用量を下回ること、及び本剤は腸管から吸収されて薬効を発揮する薬剤ではないため、[redacted]を論じる上で[redacted]を[redacted]は低いと考えたことから、日本人健康成人を対象とした第Ⅰ相試験を実施しなかった。

（2） Thorough QT 試験

[redacted]、本剤の Thorough QT 試験は海外においても実施されていないが、米国第Ⅲ相試験の 2 試験（［FE 2009-01 試験：添付資料 5.3.5.1-2］及び［FE 2009-02 試験：添付資料 5.3.5.1-3］）の 12 誘導心電図測定の結果、本剤による QT/QTc 間隔延長及び不整脈発生のリスクは低いものと考えられたことから、国内において Thorough QT 試験を実施しなかった。

（3） 第Ⅱ相試験

[redacted]、本剤が海外で広く使用されている腸管洗浄剤であり海外のガイドライン等に本剤の記載があること(12) (13) (14)、本剤の有効成分であるピコスルファートナトリウム水和物

とクエン酸マグネシウムの有用性はそれぞれ国内で確立されており、国内における併用実績があることから(15) (16) (17) (18) (19) (20) (21)、本剤の[redacted]について日本人を対象として探索的に検討する第Ⅱ相試験を実施する意義は小さいと考え、国内において第Ⅱ相試験を実施しなかった。

（4） 第Ⅲ相試験

日本人における本剤の有効性と安全性を検討することを目的に、ニフレック配合内用剤（以下、ニフレック）を比較対照とした無作為化、多施設共同、並行群間比較、評価者盲検、第Ⅲ相試験を計画した。

本剤の投与方法は、海外で承認が得られている分割投与（大腸内視鏡検査前日 1 回・大腸内視鏡検査当日 1 回投与）及び前日投与（大腸内視鏡検査前日 2 回投与）とした。対照薬であるニフレックの投与量・投与方法は、大腸内視鏡検査前日に投与する方法と検査当日に投与する方法が承認されているが、汎用されている大腸内視鏡検査当日に投与する方法とし、排泄液が透明になるまで 2～4 L を服用するとした。

[redacted]、腸管洗浄効果の評価判定方法に国内腸管洗浄剤開発で使用経験がある「腸管洗浄度評価スケール」を用い、また評価結果の客観性を保つために独立中央判定委員会を設置した。主要評価項目は、独立中央判定委員会による全般的腸管洗浄度に基づく有効率（「腸管洗浄度評価スケール」による全ての部位の評価が 1 又は 2 であった被験者の割合）とした。

本剤の有効性を示すために、国内で最も汎用されているニフレックを比較対照薬とした非劣性試験を計画し、有効性検証のための非劣性限界値を -0.1（-10%）と設定した。

（5） 本申請における臨床データパッケージ

本申請の臨床データパッケージとした臨床試験の一覧を表 2.5- 1 に示した。

国内で実施した第Ⅲ相試験［000176 試験：添付資料 5.3.5.1-1］を評価資料とした。

米国で実施した海外第Ⅲ相試験［FE 2009-01 試験］及び［FE 2009-02 試験］、中国で実施した海外第Ⅲ相試験［FE 999169 CS02 試験：添付資料 5.3.5.1-4］、米国で実施した海外第Ⅰ相試験［000017 試験：添付資料 5.3.3.1-1］、カナダで実施した海外第Ⅱ相試験［C-01 試験：添付資料 5.3.5.2-1］及び［C-02 試験：添付資料 5.3.5.2-2］、米国で実施したレトロスペクティブ試験［000110 試験：添付資料 5.3.5.3-1］、及びカナダで実施した第Ⅳ相試験［C-03 試験：添付資料 5.3.5.2-3］の計 8 試験を参考資料とした。

1.4 試験実施状況

国内第Ⅲ相試験（000176 試験］は、ヘルシンキ宣言、薬事法 14 条第 3 項及び第 80 条の 2 に規定する基準、並びに「医薬品の臨床試験の実施の基準」（GCP）に従い、治験実施医療機関の治験審査委員会による承認のもとに実施した。また、海外臨床試験も、ヘルシンキ宣言及び日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）-GCP、試験実施国の法律及び規制に従って実施された。

表 2.5- 1　　承認申請に用いる臨床試験の一覧

試験区分	試験番号（相） 資料番号	実施国 ／施設数	実施期間	試験デザイン	試験の主な目的	試験薬	投与例数
評価	000176 （Ⅲ） ［CTD5.3.5.1-1］	日本 ／8 施設	2014 年 9 月～ 2014 年 12 月	無作為化、評価者盲検、実薬対照並行群間比較、非劣性、多施設共同	有効性、被験者の受容性、安全性	被験薬：FE 999169 分割投与 前日投与 対照薬：ニフレック（当日投与）	213 例 211 例 208 例
参考	000017 （Ⅰ） ［CTD5.3.3.1-1］	米国 ／1 施設	20[redacted]年 [redacted]月～ 20[redacted]年 [redacted]月	非盲検、単群	薬物動態	被験薬：FE 999169 （6 時間間隔で 2 回投与）	17 例
	C-01 （Ⅱ） ［CTD5.3.5.2-1］	カナダ ／1 施設	2008 年 8 月～ 2010 年 7 月	非盲検、前向き、観察	有効性、被験者の受容性、安全性（高齢者）	被験薬：FE 999169 （分割投与又は前日投与） 併用薬：ビサコジル（検査 3 及び 2 日前の 2 連夜投与）	50 例
	C-02 （Ⅱ） ［CTD5.3.5.2-2］	カナダ ／1 施設	2008 年 8 月～ 2008 年 9 月	非盲検、単群	安全性（電解質、循環動態）	被験薬：FE 999169 （5 時間間隔で 2 回投与）	20 例
	FE 2009-01 （Ⅲ） ［CTD5.3.5.1-2］	米国 ／10 施設	2010 年 5 月～ 2010 年 10 月	無作為化、評価者盲検、実薬対照並行群間比較、非劣性、多施設共同	有効性、被験者の受容性、安全性	被験薬：FE 999169 （分割投与） 対照薬：HalfLytely （前日投与）	305 例 298 例
	FE 2009-02 （Ⅲ） ［CTD5.3.5.1-3］	米国 ／12 施設	2010 年 5 月～ 2010 年 10 月	無作為化、評価者盲検、実薬対照並行群間比較、非劣性、多施設共同	有効性、被験者の受容性、安全性	被験薬：FE 999169 （前日投与） 対照薬：HalfLytely （前日投与）	296 例 302 例
	FE 999169 CS02 （Ⅲ） ［CTD5.3.5.1-4］	中国 ／7 施設	2011 年 1 月～ 2011 年 7 月	無作為化、評価者盲検、実薬対照並行群間比較、多施設共同	有効性、被験者の受容性、安全性	被験薬：FE 999169 （分割投与） 対照薬：Hengkang Zhengqing（当日投与）	146 例 149 例
	C-03 （Ⅳ） ［CTD5.3.5.2-3］	カナダ ／1 施設	20[redacted]年 [redacted]月～ 20[redacted]年 [redacted]月	無作為化、評価者盲検	有効性、被験者の受容性、安全性	被験薬：FE 999169 分割投与 前日投与	8 例 8 例
	000110 （レトロスペクティブ解析） ［CTD5.3.5.3-1］	米国 ／21 施設	20[redacted]年 [redacted]月～ 20[redacted]年 [redacted]月	レトロスペクティブ	腎機能低下のリスク因子の同定	被験薬：FE 999169 （分割投与又は前日投与） 対照薬：HalfLytely （前日投与）	601 例 600 例

ニフレック、Hengkang Zhengqing： PEG 電解質溶液
HalfLytely：PEG 電解質溶液とビサコジルの組合せ製剤

2　生物薬剤学に関する概括評価

本剤の生物薬剤学に関する臨床的な検討は実施していない。下記に米国第 I 相試験（000017 試験）で用いられた測定方法について記述する。

薬物動態を検討した 000017 試験において、生物学的分析法を用いて血漿中及び尿中のピコスルファート及び bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane（BHPM）を測定した。また、尿中の BHPM 総濃度（BHPM + BHPM グルクロン酸抱合体）も測定した。

ピコスルファート及び BHPM の定量は、[redacted]により開発された液体クロマトグラフィータンデム質量分析法（LC-MS/MS）を用いた［[redacted]11-083A 試験：添付資料 5.3.1.4-2、[redacted]11-083B 試験：添付資料 5.3.1.4-3］。バリデーションにより確認された定量下限値（lower limit of quantitation：LLQ）はヒト血漿中濃度で 0.100 ng/mL、ヒト尿中濃度で 1.50 ng/mL であった。検量線はヒト血漿検体で 20 ng/mL まで、ヒト尿検体で 300 ng/mL まで直線性を示した［[redacted]-11-082 試験：添付資料 5.3.1.4-1、[redacted]041 試験：添付資料 5.3.1.4-4］。

ピコスルファート及び BHPM は同じクロマトグラム中で定量し、ピコスルファート及び BHPM の定量には安定同位体で標識した内部標準物質（それぞれピコスルファート-D13 及び BHPM-D13）を用いた。尿中の BHPM 総濃度（BHPM + BHPM グルクロン酸抱合体）は、検体をグルクロニダーゼと共にインキュベーションした後、LC-MS/MS で BHPM を定量した。

分析法のバリデーションは米国食品医薬品局（FDA）ガイダンス（Industry – Bioanalytical Method Validation）の規定に従い実施した。

3 臨床薬理に関する概括評価

3.1 薬物代謝酵素誘導試験及び薬物代謝酵素阻害試験

薬物相互作用に関しては、ピコスルファートナトリウムを用いて、以下の 2 つの *in vitro* 試験を実施した。

CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 に対するピコスルファートナトリウムの酵素誘導活性について、3 例のヒト肝培養細胞を用い、0.018～1.8 μmol/L の濃度範囲で検討した。CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 の酵素誘導の陽性対照として、それぞれオメプラゾール、フェノバルビタール及びリファンピンを使用した。その結果、ピコスルファートナトリウムは、CYP1A2、CYP2B6 又は CYP3A4/5 に対し、酵素誘導活性を示さなかった［XT113031 試験：添付資料 5.3.2.2-1］。

ピコスルファートナトリウムが併用薬の代謝を阻害する可能性を検討するため、主要な薬物代謝酵素であるチトクローム P450 酵素（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）に対するピコスルファートナトリウムの作用を検討した。16 例のヒト肝臓サンプルをプールして得られたヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 活性に対するピコスルファートナトリウムの直接的阻害作用、時間依存的阻害作用及び代謝依存的阻害作用について評価した。ピコスルファートナトリウムの濃度範囲は 0.018～18 μmol/L とした。既存の直接的 CYP 阻害剤及び代謝依存的 CYP 阻害剤を陽性対照とした。その結果、ピコスルファートナトリウムは、評価に使用した全ての CYP 分子種に対し、直接的、時間依存的又は代謝依存的阻害作用を示さなかった［XT115030 試験：添付資料 5.3.2.2-2］。

3.2 薬物動態試験

本剤の薬物動態は、米国第 I 相試験（000017 試験）を参考資料として検討した。

22 歳以上 64 歳以下の健康成人に本剤 2 包を 6 時間間隔で投与した際のピコスルファートの最高血漿中濃度（C_{max}）（平均値 ± 標準偏差、以下同様）は 3.2 ± 2.6 ng/mL、最高血漿中濃度到達時間（T_{max}）は 7.1 ± 2.1 時間であった。また、本剤 1 包目投与後のピコスルファートの C_{max} は 2.3 ± 1.4 ng/mL、T_{max} は 1.9 ± 1.0 時間であった。ピコスルファートの消失半減期（$t_{1/2}$）は 7.4 ± 3.2 時間であった。

投与したピコスルファートナトリウム水和物の一部は未変化体として尿中に排泄され、その投与量に対する割合は 0.11%であった。

BHPM の血漿中濃度は一貫して低く、血漿中濃度が定量下限値（LLQ）を上回った被験者は 3 例のみであった。また、グルクロニダーゼ処理後の遊離 BHPM の尿中濃度から、排泄される BHPM の多くがグルクロン酸抱合体であることが確認された［[redacted]-11-083A 試験、[redacted]-11-083B 試験］。

本剤の投与により血清中のマグネシウム濃度の上昇が予想されたが、000017 試験では、全ての評価時点で血清中マグネシウム濃度は上昇したものの、基準値範囲内であった。

腎機能障害患者又は肝機能障害患者での本剤の薬物動態を検討する試験は実施していない。

4　有効性の概括評価

4.1　有効性評価に関する試験

本剤の有効性は、国内で実施した第Ⅲ相試験［000176 試験］を評価資料として検討した。

米国で実施した第Ⅲ相試験（［FE 2009-01 試験、FE 2009-02 試験］）、中国で実施した第Ⅲ相試験［FE 999169 CS02 試験］、並びにカナダで実施した第Ⅱ相試験［C-01 試験］及び第Ⅳ相試験［C-03 試験］の 5 試験を有効性評価の参考資料とした。

本剤の有効性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5- 2 に示す。

表 2.5- 2　　有効性評価に用いた臨床試験一覧

試験区分	試験番号（相） 資料番号	実施国 ／施設数	実施期間	試験デザイン	試験の主な目的	試験薬	主要な有効性の評価対象例数	
							Intention-to-treat	Per Protocol
評価	000176 （Ⅲ） ［CTD5.3.5.1-1］	日本 ／8 施設	2014 年 9 月～ 2014 年 12 月	無作為化、評価者盲検、実薬対照並行群間比較、非劣性、多施設共同	有効性、被験者の受容性、安全性	被験薬：FE 999169 分割投与 前日投与 対照薬：ニフレック （当日投与）	 214 例 212 例 211 例	 212 例 208 例 205 例
参考	C-01 （Ⅱ） ［CTD5.3.5.2-1］	カナダ ／1 施設	2008 年 8 月～ 2010 年 7 月	非盲検、前向き、観察	有効性、被験者の受容性、安全性（高齢者）	被験薬：FE 999169（分割投与又は前日投与） 併用薬：ビサコジル（検査 3 及び 2 日前の 2 連夜投与）	49 例 [a]	NA
	FE 2009-01 （Ⅲ） ［CTD5.3.5.1-2］	米国 ／10 施設	2010 年 5 月～ 2010 年 10 月	無作為化、評価者盲検、実薬対照並行群間比較、非劣性、多施設共同	有効性、被験者の受容性、安全性	被験薬：FE 999169（分割投与） 対照薬：HalfLytely（前日投与）	304 例 297 例	277 例 274 例
	FE 2009-02 （Ⅲ） ［CTD5.3.5.1-3］	米国 ／12 施設	2010 年 5 月～ 2010 年 10 月	無作為化、評価者盲検、実薬対照並行群間比較、非劣性、多施設共同	有効性、被験者の受容性、安全性	被験薬：FE 999169（前日投与） 対照薬：HalfLytely（前日投与）	294 例 300 例	260 例 280 例
	FE 999169 CS02 （Ⅲ） ［CTD5.3.5.1-4］	中国 ／7 施設	2011 年 1 月～ 2011 年 7 月	無作為化、評価者盲検、実薬対照並行群間比較、多施設共同	有効性、被験者の受容性、安全性	被験薬：FE 999169（分割投与） 対照薬：Hengkang Zhengqing（当日投与）	144 例 [b] 146 例 [b]	138 例 143 例
	C-03 （Ⅳ） ［CTD5.3.5.2-3］	カナダ ／1 施設	20[redacted]年[redacted]月～ 20[redacted]年[redacted]月	無作為化、評価者盲検	有効性、被験者の受容性、安全性	被験薬：FE 999169 分割投与 前日投与	 8 例 8 例	 NA NA

ニフレック、Hengkang Zhengqing=ポリエチレングリコール含有電解質溶液（PEG 電解質溶液）；HalfLytely=PEG 電解質溶液とビサコジルの組合せ製剤；NA=not applicable

a　C-01 試験では、解析対象集団は特に定義せず、試験を完了した 50 例のうち 49 例のデータを解析した。

b　FE 999169 CS02 試験では、Intention-to-treat（ITT）解析対象集団ではなく、最大解析対象集団（Full Analysis Set: FAS）を用いた。

4.2 国内第Ⅲ相臨床試験 000176 試験（評価資料）

国内第Ⅲ相試験（000176 試験）は、大腸内視鏡検査を必要とする成人被験者を対象に行われた無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間比較、多施設共同試験であり、本剤分割投与群（大腸内視鏡検査の前日に 1 回目の投与、検査当日に 2 回目の投与）及び本剤前日投与群（大腸内視鏡検査の前日に 2 回投与）の全般的腸管洗浄効果のニフレック当日投与群に対する非劣性を検証することを目的とした。

4.2.1 試験デザイン

000176 試験は、これまでに海外で実施した第Ⅲ相試験（FE 2009-01 試験、FE 2009-02 試験及び FE 999169 CS02 試験）の試験デザインを参考に計画した。

000176 試験における本剤の投与方法は、各国で承認された用法・用量の記載に従い、分割投与及び前日投与を選択した。本剤分割投与群では、大腸内視鏡検査前日の 17 時～21 時に 1 包を投与し、翌日、大腸内視鏡検査前 4～9 時間に 1 包を投与した。前日投与群では、大腸内視鏡検査前日の 16 時～18 時に 1 包を投与し、初回投与後 6 時間（22 時～24 時）に 1 包を投与した。

000176 試験では比較対照薬にニフレックを選択した。ニフレックの腸管洗浄効果は 90%超の有効率であり、本剤の分割投与及び前日投与のニフレックに対する非劣性を示すことにより、本剤の有効性を検証できるものと考えた。ニフレックの投与方法は、大腸内視鏡検査前日に投与する方法と検査当日に投与する方法が承認されているが、本試験では汎用されている大腸内視鏡検査当日に投与する方法を選択し、添付文書の用法・用量に従って投与した。

被験者は、本剤分割投与群、本剤前日投与群又はニフレック当日投与群のいずれかに 1:1:1 の比率で無作為に割付けられた。目標被験者数は無作為化割付症例数として各群 200 名とした。

4.2.2 有効性評価

4.2.2.1 有効性の評価項目

000176 試験の有効性の主要評価項目は、独立中央判定委員会評価による腸管洗浄度評価スケール（表 2.5- 3）に基づく全般的腸管洗浄度の有効率〔定義：全ての大腸部位の評価が 1 又は 2 の被験者（有効例）の割合〕とした。また、副次評価項目として、治験責任（分担）医師評価による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率も評価し、独立中央判定委員会と治験責任（分担）医師の判定の一致度を検討した。

表 2.5- 3　　腸管洗浄度評価スケール

スケール	定義
1	腸管内に残便がほとんど見られず、良好な観察が可能
2	残便が存在するが、観察に支障をきたさない
3	残便の存在が観察に支障をきたす
4	残便が多く観察が不可能
5	判定不能

000176 試験では、評価の客観性を保つため、独立中央判定委員会による腸管洗浄度の評価結果を主要評価項目として設定した。000176 試験の腸管洗浄効果の評価方法には、国内腸管洗浄剤の開発でも使用経験のある「腸管洗浄度評価スケール」を用いた。また独立中央判定委員会委員及び治験責任（分担）医師の腸管洗浄効果の評価の一貫性を保つため、各スコアの代表的な写真を含む「有効性評価手順書」［000176 試験, Appendix A14］を独立中央判定委員会に、「腸管洗浄効果の評価方法及び独立中央判定委員会への画像提出方法に関するマニュアル」［000176 試験, Appendix A13］を各実施医療機関に提供した。

また、000176 試験では、本剤の海外試験と同様に、Ottawa スケール（表 2.5- 4）を用いた腸管洗浄度の評価及び被験者質問票を用いた治験薬の患者受容性評価も実施した。000176 試験では、治験責任（分担）医師による Ottawa スケールの合計スコアを算出した。被験者質問票は、治験薬の服用遵守の有無、飲みやすさ、全般的印象、味、量、再処方の希望の有無、再処方時の許諾の有無及び他剤と比較した場合の治験薬の印象の計 8 項目からなり、海外試験と同様に、大腸内視鏡検査当日（鎮静剤投与前）に被験者に対するアンケート調査として実施した。

表 2.5- 4　　Ottawa スケール

Rating	Description	
0	Excellent:	Mucosal detail clearly visible. If fluid is present, it is clear. Almost no stool residue. 粘膜細部を鮮明に観察可能である。残渣があったとしても透明である。残便はほとんどない。
1	Good:	Some turbid fluid or stool residue but mucosal detail still visible. Washing and suction not necessary. 濁った残渣又は残便があるが、粘膜細部は観察可能である。洗浄及び吸引の必要はない。
2	Fair:	Turbid fluid or stool residue obscuring mucosal detail. However, mucosal detail becomes visible with suctioning. Washing not necessary. 粘膜細部の観察に支障をきたす混濁した残渣又は残便があるが、吸引により粘膜細部は観察可能である。洗浄の必要はない。
3	Poor:	Presence of stool obscuring mucosal detail and contour. However, with suctioning and washing, a reasonable view is obtained. 粘膜細部及び輪郭の観察に支障をきたす残便があるが、吸引と洗浄を行えば、ある程度の観察は可能である。
4	Inadequate:	Solid stool obscuring mucosal detail and contour despite aggressive washing and suctioning. 十分な洗浄や吸引を行っても、粘膜細部及び輪郭の観察に支障をきたすほどの固形便が残る。

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

4.2.2.2　解析対象集団

主要評価項目の解析は、Intention-to-treat（ITT）解析対象集団を対象に実施した。ITT 解析対象集団は無作為割付けされた全ての被験者と定義した。有効性の主要評価項目の解析は、補足的に Per-protocol（PP）解析対象集団でも実施した。PP 解析対象集団は ITT 解析対象集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者を除外した解析集団と定義した。有効性の副次評価項目の解析は ITT 解析対象集団で実施し、必要に応じて PP 解析対象集団でも検討した。

4.2.2.3　統計解析

主要評価項目について、各投与群ごとの有効率及びその 95%CI を算出した。本剤の各投与群とニフレック当日投与群との有効率の差及び Matsuda and Sano method に基づくその 95%CI を算出し、非劣性限界値を-0.1（-10%）として閉手順で評価した。すなわち、ニフレック当日投与群と本剤分割投与群の比較において非劣性が検証された場合にのみ、ニフレック当日投与群と本剤前日投与群の非劣性検定を行った。また、本剤の各投与群とニフレック当日投与群の非劣性が確認された場合には、本剤の各

投与群がニフレック当日投与群に対して優位であるか否かを検討した。有効率の差の 95%CI の下限値が 0 を超えた場合には、本剤がニフレックに対して優位であることを宣言した。

副次評価項目の解析では、実施医療機関の治験責任（分担）医師による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率について、主要評価項目と同様の方法で解析した。独立中央判定委員会が判定した有効率と治験責任（分担）医師が判定した有効率の一致度について、各投与群と全体で Cohen の κ 係数を算出し、一致性の検討を行った。独立中央判定委員会及び治験責任（分担）医師による腸管洗浄度評価スケールを用いた大腸部位別腸管洗浄度に基づく有効率を、投与群別に集計した。Ottawa スケールの合計スコアについては、投与群を固定効果、実施医療機関を変数とした共分散分析（ANCOVA）モデル解析を用いて解析した。被験者質問票は、患者受容性の投与群間比較には、2 値変数についてはロジスティック回帰分析を用い、順序尺度変数については ANCOVA を用いた。

本試験では、治験実施計画書で全般的腸管洗浄度の有効率の差の非劣性限界値を-0.1（-10%）と設定した。これは、国内既承認の腸管洗浄剤で有効性を検証する目的で行われた臨床試験の非劣性限界値であり、本剤を用いた米国第Ⅲ相試験（FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験）で用いられた非劣性限界値（-9%）と同様であった。

4.2.3 試験対象集団の特性

本試験の対象集団は、大腸内視鏡検査を必要とする 20 歳以上 80 歳以下の日本人であり、有効性評価及び安全性評価に影響を及ぼす選択基準・除外基準に抵触する被験者は除外した。

ITT 解析対象集団（無作為割付けされた全ての被験者）は 637 例（本剤分割投与群 214 例、本剤前日投与群 212 例、ニフレック当日投与群 211 例）であった。ITT 解析対象集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者（4 例）、治験薬を投与されなかった被験者（5 例）、大腸内視鏡検査を実施しなかった被験者（3 例）を除外し PP 解析対象集団とした。したがって、PP 解析対象集団は 625 例（本剤分割投与群 212 例、本剤前日投与群 208 例、ニフレック当日投与群 205 例）であった。

ITT 解析対象集団の被験者全体の平均年齢は 48.2 歳であり、85%は 65 歳未満であった。男性及び女性被験者の数はほぼ同じであった。BMI の平均値は 23.1 kg/m^2 であった。人口統計学的データに特記すべき投与群間差はなかった。

有効性評価の対象となった試験対象集団は、年齢、性別、身長、体重に偏りは認められず、市販後に本剤の投与が想定される患者集団と大きな差はないと考えられた。

4.2.4 有効性の主解析

4.2.4.1 独立中央判定委員会による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率

独立中央判定委員会評価による全般的腸管洗浄度に基づく有効率の解析結果を表 2.5- 5 に示す。

有効性の主要評価項目である独立中央判定委員会評価による全般的腸管洗浄度に基づき算出した有効率は、本剤分割投与群、本剤前日投与群、及びニフレック当日投与群でいずれも高く、それぞれ 97.7%、92.0%及び 95.3%であった。

また、本剤分割投与群及び本剤前日投与群とニフレック当日投与群との有効率の差の 95%CI の下限値は、事前に規定した非劣性限界値である-10%を上回り、本剤の各投与方法のニフレック当日投与方法に対する非劣性が示された。PP 解析対象集団でも同様の結果であった。

表 2.5- 5　有効性の主解析：独立中央判定委員会による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率（ITT 解析対象集団：000176 試験）

Estimates:	FE 999169 SD		FE 999169 DBD		Niflec	
	ITT	PP	ITT	PP	ITT	PP
Unadjusted Proportions (%)	97.7 (209/214)	98.1 (208/212)	92.0 (195/212)	92.8 (193/208)	95.3 (201/211)	98.0 (201/205)
Unadjusted odds	41.80	52.00	11.47	12.87	20.10	50.25
Comparison *vs.* Niflec (with 95% CI)						
Difference of proportion*(%)	2.40 (-1.53; 5.42)	0.06 (-2.56; 2.68)	-3.28 (-7.69; 1.82)	-5.26 (-8.01; -0.84)		
Odds ratio**	2.08 (0.63; 7.88)	1.03 (0.19; 5.63)	0.57 (0.23; 1.36)	0.26 (0.06; 0.83)		
Unadjusted p-value**	0.1993	1.0000	0.2323	0.0167		

SD=分割投与、DBD=前日投与、ITT=Intention-to-treat 解析対象集団、PP=治験実施計画書に適合した解析対象集団
CI=信頼区間
注：腸管洗浄度評価スケールのスコアが全ての大腸部位で 1 又は 2 である被験者を有効例と定義する。
* Matsuda and Sano method を用いて Fisher の正確検定の信頼区間を算出した。
** Fisher の正確検定
引用元：000176 試験, EOT Table 6.1.1, EOT Table 6.1.2, EOT Table 6.1.3, EOT Table 6.1.4

以上より、本剤の分割投与方法及び前日投与方法での全般的腸管洗浄効果は、対照薬のニフレック当日投与方法に劣ることはなく、90%以上の腸管洗浄効果が得られると考えられた。また、本剤の分割投与では高い腸管洗浄効果を示すことが示唆された。

4.2.4.2　性別及び年齢別の全般的腸管洗浄度の有効率

性別及び年齢別（65 歳未満、65 歳以上）の全般的腸管洗浄効果について検討した。独立中央判定委員会評価による全般的腸管洗浄度に基づく有効率について、性別及び年齢別の部分集団解析の結果をそれぞれ表 2.5- 6 及び表 2.5- 7 に示す。

男性の本剤分割投与群、本剤前日投与群、及びニフレック当日投与群の有効率は、それぞれ 99.1%、90.2%及び 97.4%であり、女性は 96.1%、94.0%、92.6%であった。

65 歳未満の本剤分割投与群、本剤前日投与群、及びニフレック当日投与群の有効率は、それぞれ 97.8%、91.6%、95.0%であり、65 歳以上は 97.1%、93.9%、96.7%であった。全般的腸管洗浄効果に性別、年齢別層で大きな差はなかった。

ロジスティック回帰分析を用いた感度分析により、実施医療機関、性別及び年齢の影響を検討したが、いずれの因子も有効率に影響を与えるものではなかった。また、それぞれの因子と投与群に交互作用は認められなかった。

表 2.5- 6　　性別の全般的腸管洗浄度の有効率（ITT 解析対象集団：000176 試験）

	FE999169 SD		FE999169 DBD		Niflec	
	N=214		N=212		N=211	
Overall responder status	**%**	**(r/n)**	**%**	**(r/n)**	**%**	**(r/n)**
Gender: Female	96.1	(98/102)	94.0	(94/100)	92.6	(88/ 95)
Gender: Male	99.1	(111/112)	90.2	(101/112)	97.4	(113/116)

SD=分割投与、DBD=前日投与、N=各投与群の被験者数、n=各カテゴリの解析対象被験者数、r=有効例数、
%=(r/n) × 100
引用元：000176 試験, EOT Table 6.1.31

表 2.5- 7　　年齢別の全般的腸管洗浄度の有効率（ITT 解析対象集団：000176 試験）

	FE999169 SD		FE999169 DBD		Niflec	
	N=214		N=212		N=211	
Overall responder status	**%**	**(r/n)**	**%**	**(r/n)**	**%**	**(r/n)**
Age group: < 65 years	97.8	(175/179)	91.6	(164/179)	95.0	(172/181)
Age group: ≥ 65 years	97.1	(34/ 35)	93.9	(31/ 33)	96.7	(29/ 30)

SD=分割投与、DBD=前日投与、N=各投与群の被験者数、n=各カテゴリの解析対象被験者数、r=有効例数、
%=(r/n) × 100
引用元：000176 試験, EOT Table 6.1.36

以上より、本剤の分割投与方法及び前日投与方法での全般的腸管洗浄効果は、性別及び年齢の影響を受けにくく、常に 90%以上の全般的腸管洗浄効果が得られると考えられた。有効性の観点から、性別及び年齢に応じて投与方法を選択する必要はないと考えられた。

4.2.4.3　大腸部位別腸管洗浄効果

大腸部位別の腸管洗浄効果を検討した。独立中央判定委員会による腸管洗浄度評価スケールに基づく大腸部位別（直腸、S 状結腸、下行結腸、横行結腸、上行結腸・盲腸）腸管洗浄効果の累積百分率を表 2.5- 8 に示す。

いずれの投与群でも、各大腸部位での腸管洗浄効果が認められた被験者（腸管洗浄度評価スケールを用いた各大腸部位の評価が 1 又は 2 の被験者）の割合は 94%超であった。

表 2.5- 8　独立中央判定委員会の評価による大腸部位別腸管洗浄効果の累積百分率（ITT 解析対象集団：000176 試験）　1/2

	FE999169 SD N=214		FE999169 DBD N=212		Niflec N=211	
	%	(r/n)	%	(r/n)	%	(r/n)
Rectum						
Score 1	80.4	(172/214)	76.4	(162/212)	81.0	(171/211)
Score 2	99.1	(212/214)	98.6	(209/212)	96.7	(204/211)
Score 3			99.5	(211/212)	97.2	(205/211)
Score 4	99.5	(213/214)				
Score 5	100.0	(214/214)	100.0	(212/212)	100.0	(211/211)
Sigmoid colon						
Score 1	76.2	(163/214)	69.8	(148/212)	79.6	(168/211)
Score 2	98.6	(211/214)	98.6	(209/212)	95.7	(202/211)
Score 3	99.1	(212/214)	99.5	(211/212)	97.2	(205/211)
Score 4	99.5	(213/214)				
Score 5	100.0	(214/214)	100.0	(212/212)	100.0	(211/211)
Descending colon						
Score 1	64.0	(137/214)	62.7	(133/212)	74.4	(157/211)
Score 2	98.6	(211/214)	98.6	(209/212)	96.7	(204/211)
Score 3	99.1	(212/214)	99.5	(211/212)		
Score 5	99.5	(213/214)	100.0	(212/212)	99.5	(210/211)
Not done*	100.0	(214/214)			100.0	(211/211)
Transverse colon						
Score 1	63.6	(136/214)	57.1	(121/212)	79.1	(167/211)
Score 2	99.1	(212/214)	98.6	(209/212)	96.7	(204/211)
Score 3			99.5	(211/212)		
Score 5	99.5	(213/214)	100.0	(212/212)	99.5	(210/211)
Not done*	100.0	(214/214)			100.0	(211/211)

表 2.5- 8　独立中央判定委員会の評価による大腸部位別腸管洗浄効果の累積百分率（ITT 解析対象集団：000176 試験）　2/2

	FE999169 SD N=214		FE999169 DBD N=212		Niflec N=211	
	%	(r/n)	%	(r/n)	%	(r/n)
Ascending colon/cecum						
Score 1	44.9	(96/214)	35.4	(75/212)	60.2	(127/211)
Score 2	98.1	(210/214)	94.3	(200/212)	96.2	(203/211)
Score 3	99.1	(212/214)	99.1	(210/212)	96.7	(204/211)
Score 4			99.5	(211/212)		
Score 5	99.5	(213/214)	100.0	(212/212)	99.5	(210/211)
Not done*	100.0	(214/214)			100.0	(211/211)

SD=分割投与、DBD=前日投与、N=各投与群の被験者数、n=解析可能な被験者数、r=各大腸部位での腸管洗浄効果が認められた被験者数、%=(r/n) × 100

*　実施医療機関の治験責任（分担）医師は、被験者番号 81071604 及び 81011058 の 2 例の大腸内視鏡検査において、下行結腸、横行結腸、及び上行結腸・盲腸まで到達できず、したがって、これらの大腸部位について、独立中央判定委員会の評価に用いる写真を提出できなかった。

引用元：000176 試験, EOT Table 6.1.6

以上より、本剤の分割投与方法及び前日投与方法は、いずれの大腸部位においても 90%以上の腸管洗浄効果を示すと考えられた。

4.2.5　有効性の副次的解析

4.2.5.1　実施医療機関の治験責任（分担）医師による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率

実施医療機関の治験責任（分担）医師の評価による全般的腸管洗浄度に基づく有効率の解析結果を表 2.5- 9 に示す。

治験責任（分担）医師による全般的腸管洗浄度に基づき算出した有効率は、本剤分割投与群、本剤前日投与群及びニフレック当日投与群でそれぞれ 88.8%、79.7%及び 93.4%であった。この有効率について、本剤分割投与群とニフレック当日投与群に差はなく、本剤前日投与群はニフレック当日投与群よりも有意に低かった。

表 2.5- 9　実施医療機関の治験責任（分担）医師による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率（ITT 解析対象集団：000176 試験）

Estimates	FE999169 SD	FE999169 DBD	Niflec
Unadjusted proportion(%)	88.8 (190/214)	79.7 (169/212)	93.4 (197/211)
Unadjusted odds	7.92	3.93	14.07
Comparison (with 95% CI)	**FE999169 SD vs Niflec**	**FE999169 DBD vs Niflec**	
Diff. of proportion*(%)	-4.58 (-9.79 ; 1.30)	-13.6 (-19.1 ; -6.96)	
Odds ratio**	0.56 (0.26 ; 1.17)	0.28 (0.14 ; 0.54)	
Unadjusted p-value**	0.1255	<.0001	

SD=分割投与、DBD=前日投与、CI=信頼区間
*　Matsuda and Sano method を用いて Fisher の正確検定の信頼区間を算出した。
**　Fisher の正確検定
注　「腸管洗浄度評価スケール」を用い、全ての大腸部位の評価が 1 又は 2 と判定された被験者を有効例と定義する。
引用元：000176 試験, EOT Table 6.2.1, EOT Table 6.2.2

治験責任（分担）医師の評価による大腸部位別の腸管洗浄効果を検討した。治験責任（分担）医師による腸管洗浄度評価スケールに基づく大腸部位別腸管洗浄効果の累積百分率を表 2.5- 10 に示す。各大腸部位における有効率は、本剤前日投与群の上行結腸・盲腸で 79.7%であったのを除き、いずれの投与群も 90%超であった。

表 2.5- 10　実施医療機関の治験責任（分担）医師の評価による大腸部位別腸管洗浄効果の累積百分率（ITT 解析対象集団：000176 試験）

	FE999169 SD N=214		FE999169 DBD N=212		Niflec N=211	
	%	(r/n)	%	(r/n)	%	(r/n)
Rectum						
Score 1	69.2	(148/214)	63.7	(135/212)	81.5	(172/211)
Score 2	95.3	(204/214)	97.2	(206/212)	96.2	(203/211)
Score 3	98.6	(211/214)	99.5	(211/212)	96.7	(204/211)
Score 4	99.5	(213/214)			97.2	(205/211)
Score 5	100.0	(214/214)	100.0	(212/212)	100.0	(211/211)
Sigmoid colon						
Score 1	65.9	(141/214)	59.4	(126/212)	84.8	(179/211)
Score 2	95.3	(204/214)	95.3	(202/212)	95.7	(202/211)
Score 3	99.1	(212/214)	99.1	(210/212)	96.2	(203/211)
Score 4	99.5	(213/214)	99.5	(211/212)	97.2	(205/211)
Score 5	100.0	(214/214)	100.0	(212/212)	100.0	(211/211)
Descending colon						
Score 1	58.4	(125/214)	50.0	(106/212)	80.6	(170/211)
Score 2	94.9	(203/214)	94.3	(200/212)	96.7	(204/211)
Score 3	99.1	(212/214)	99.1	(210/212)		
Score 4			99.5	(211/212)		
Score 5	100.0	(214/214)	100.0	(212/212)	100.0	(211/211)
Transverse colon						
Score 1	58.9	(126/214)	46.7	(99/212)	82.5	(174/211)
Score 2	94.9	(203/214)	93.4	(198/212)	96.7	(204/211)
Score 3	99.1	(212/214)	99.1	(210/212)		
Score 4			99.5	(211/212)		
Score 5	100.0	(214/214)	100.0	(212/212)	100.0	(211/211)
Ascending colon/cecum						
Score 1	41.1	(88/214)	19.3	(41/212)	69.2	(146/211)
Score 2	90.7	(194/214)	79.7	(169/212)	94.8	(200/211)
Score 3	99.1	(212/214)	97.2	(206/212)	96.7	(204/211)
Score 4			99.5	(211/212)		
Score 5	100.0	(214/214)	100.0	(212/212)	100.0	(211/211)

SD=分割投与、DBD=前日投与、N=各投与群の被験者数、n=解析可能な被験者数、r=各大腸部位での腸管洗浄効果が認められた被験者数、%=(r/n) × 100
引用元：000176 試験, EOT Table 6.2.4

以上により、治験責任（分担）医師判定による全般的腸管洗浄効果において、本剤の分割投与方法とニフレック当日投与方法に差はなく、本剤の前日投与方法とニフレック当日投与方法は差があることが示唆された。また、治験責任（分担）医師判定の評価では、本剤前日投与群の上行結腸・盲腸の洗浄効果は他の投与群と比較しやや低い結果となった。

4.2.5.2 独立中央判定委員会が判定した腸管洗浄効果と治験責任（分担）医師が判定した腸管洗浄効果の一致度

全般的腸管洗浄度に基づく有効率について、独立中央判定委員会と治験責任（分担）医師の評価の一致度を検討した。解析結果を表 2.5- 11 に示す。

全投与群での κ 係数は 0.42 であり、独立中央判定委員会と治験責任（分担）医師の評価の一定の一致度が認められた。

本剤分割投与群及び前日投与群の κ 係数はいずれも 0.32 であった。ニフレック当日投与群の κ 係数は 0.74 であり、本剤投与群よりも高かった。

独立中央判定委員会と実施医療機関の治験責任（分担）医師の判定の不一致は、「独立中央判定委員会が有効例と判定し、治験責任（分担）医師が無効例と判定した例数（%）」、「治験責任（分担）医師が有効例と判定し、独立中央判定委員会が無効例と判定した例数（%）」の順に、本剤分割投与群で 19 例（8.9%）及び 0 例、本剤前日投与群で 31 例（15%）及び 5 例（2.4%）並びにニフレック当日投与群で 5 例（2.4%）及び 1 例（0.5%）であり、不一致の割合は本剤前日投与群で高かった。

表 2.5- 11　独立中央判定委員会が判定した有効率と治験責任（分担）医師が判定した有効率の一致性：腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率を対象とした解析（ITT 解析対照集団：000176 試験）

Estimate	FE999169 SD	FE999169 DBD	Niflec	Total
Kappa	0.32	0.32	0.74	0.42
95% CI*	0.10; 0.53	0.16; 0.48	0.53; 0.94	0.30; 0.53
p-value**	<.0001	<.0001	<.0001	<.0001

2×2 table for all the possible overall responses by treatment :

FE999169 SD

		Investigators					
		No		Yes		Total	
ICJC	No	5	(2.3)	0	(0)	5	(2.3)
	Yes	19	(8.9)	190	(89)	209	(98)
	Total	24	(11)	190	(89)	214	(100)

FE999169 DBD

		Investigators					
		No		Yes		Total	
ICJC	No	12	(5.7)	5	(2.4)	17	(8.0)
	Yes	31	(15)	164	(77)	195	(92)
	Total	43	(20)	169	(80)	212	(100)

Niflec

		Investigators					
		No		Yes		Total	
ICJC	No	9	(4.3)	1	(0.5)	10	(4.7)
	Yes	5	(2.4)	196	(93)	201	(95)
	Total	14	(6.6)	197	(93)	211	(100)

Total

		Investigators					
		No		Yes		Total	
ICJC	No	26	(4.1)	6	(0.9)	32	(5.0)
	Yes	55	(8.6)	550	(86)	605	(95)
	Total	81	(13)	556	(87)	637	(100)

SD=分割投与、DBD=前日投与、CI=信頼区間、ICJC=独立中央判定委員会
*　Kappa=0 とする帰無仮説での標準的な正規分布に基づく近似的 CI
**　Kappa=0 とする帰無仮説での正確検定に基づく p 値
引用元：000176 試験, EOT Table 6.2.6

各大腸部位別の腸管洗浄度に基づく有効率について、独立中央判定委員会と治験責任（分担）医師の評価の一致度を検討した。解析結果を表 2.5- 12 に示す。

本剤前日投与群の上行結腸・盲腸のみを除き、いずれの投与群においても、各大腸部位のκ係数は約 0.4 と高かった。本剤前日投与群の上行結腸・盲腸のκ係数は 0.19 であり、他の投与群、他の各大腸部位と比較し低かった。

表 2.5- 12　独立中央判定委員会が判定した腸管洗浄効果と治験責任（分担）医師が判定した腸管洗浄効果の一致性：腸管洗浄度評価スケールに基づく大腸部位別腸管洗浄度を対象とした解析（ITT 解析対象集団：000176 試験）

Estimate	FE999169 SD	FE999169 DBD	Niflec	Total
Rectum				
Kappa (95% CI)*	0.44 (0.32; 0.57)	0.39 (0.26; 0.51)	0.44 (0.29; 0.59)	0.43 (0.35; 0.50)
p-value**	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Sigmoid Colon				
Kappa (95% CI)*	0.51 (0.40; 0.63)	0.37 (0.25; 0.49)	0.43 (0.28; 0.58)	0.45 (0.38; 0.52)
p-value**	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Descending Colon				
Kappa (95% CI)*	0.48 (0.36; 0.59)	0.44 (0.33; 0.54)	0.35 (0.20; 0.50)	0.45 (0.38; 0.52)
p-value**	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Transverse Colon				
Kappa (95% CI)*	0.45 (0.33; 0.56)	0.27 (0.16; 0.39)	0.41 (0.25; 0.57)	0.41 (0.34; 0.48)
p-value**	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001
Ascending Colon/Cecum				
Kappa (95% CI)*	0.34 (0.22; 0.45)	0.19 (0.08; 0.29)	0.41 (0.29; 0.53)	0.35 (0.29; 0.41)
p-value**	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

SD=分割投与、DBD=前日投与、CI=信頼区間
*　Kappa=0 とする帰無仮説での標準的な正規分布に基づく近似的 CI
**　Kappa=0 とする帰無仮説での正確検定に基づく p 値
引用元：000176 試験, EOT Table 6.2.7 ～ EOT Table 6.2.11

以上より、全般的腸管洗浄度に基づく有効率について、全投与群における独立中央判定委員会と治験責任（分担）医師の評価の間には一定の一致度が認められた。有効例判定の評価の不一致の割合について投与群間で差が認められたが、本剤前日投与群の上行結腸・盲腸における評価の一致度の低さが影響しているものと考えられた。

4.2.5.3　Ottawaスケールを用いた腸管洗浄効果の評価

治験責任（分担）医師が評価した Ottawa スケールの合計スコアの平均値は、本剤分割投与群、本剤前日投与群及びニフレック当日投与群でそれぞれ 4.31、5.18 及び 2.33 であった。Ottawa スケールの合計スコアを用いた評価では、本剤分割投与群と本剤前日投与群の腸管洗浄効果は同様であったが、本剤投与群の腸管洗浄効果はニフレック当日投与群よりも低かった（表 2.5- 13）。

治験責任（分担）医師が評価した Ottawa スケールの各大腸部位（上行結腸、中位結腸（横行結腸・下行結腸）及び直腸-S 状結腸）のスコアの平均値は、いずれの投与群でも 2.0 未満であり、Fair（粘膜

細部の観察に支障をきたす混濁した残渣又は残便があるが、吸引により粘膜細部は観察可能である。洗浄の必要はない）に相当した（表 2.5- 14）。

表 2.5- 13　実施医療機関の治験責任（分担）医師が評価した Ottawa スケールの合計スコア（ITT 解析対象集団：000176 試験）

Adjusted mean of Total Ottawa scale score	**FE999169 SD**	**FE999169 DBD**	**Niflec**
Estimate (95% CI)	4.31 (3.94 ; 4.67)	5.18 (4.81 ; 5.54)	2.33 (1.96 ; 2.70)
Difference between the adjusted means	**FE999169 SD vs Niflec**	**FE999169 DBD vs Niflec**	
Estimate (95% CI*)	1.98 (1.40 ; 2.56)	2.85 (2.26 ; 3.43)	
Adjusted p-value*	<.0001	<.0001	

Model	**DF**	**p-value (un-adjusted)**
Planned treatment	2	<.0001
Site	6	<.0001

SD=分割投与、DBD=前日投与、CI=信頼区間、DF=自由度
* Dunnett 法による検定
引用元：000176 試験, EOT Table 6.2.14

表 2.5- 14　実施医療機関の治験責任（分担）医師が評価した Ottawa スケールの合計スコア及び大腸部位別スコア（ITT 解析対象集団：000176 試験）　1/2

	FE999169 SD N=214	**FE999169 DBD N=212**	**Niflec N=211**
Total Ottawa scale score			
Mean	4.3	5.1	2.3
Standard deviation	3.33	3.23	2.70
Median	4.0	6.0	1.0
Minimum	0	0	0
Maximum	14	14	14

表 2.5- 14　実施医療機関の治験責任（分担）医師が評価した Ottawa スケールの合計スコア及び大腸部位別スコア（ITT 解析対象集団：000176 試験）　2/2

	FE999169 SD N=214	FE999169 DBD N=212	Niflec N=211
Ascending colon			
Mean	1.4	1.9	0.8
Standard deviation	1.06	1.09	0.94
Median	1.0	2.0	0.0
Minimum	0	0	0
Maximum	4	4	4
Mid colon			
Mean	1.2	1.4	0.6
Standard deviation	1.02	1.01	0.80
Median	1.0	1.0	0.0
Minimum	0	0	0
Maximum	4	4	4
Recto-sigmoid colon			
Mean	1.1	1.1	0.6
Standard deviation	0.99	0.96	0.89
Median	1.0	1.0	0.0
Minimum	0	0	0
Maximum	4	4	4
The global fluid quantity rating			
Mean	0.5	0.7	0.2
Standard deviation	0.64	0.66	0.44
Median	0.0	1.0	0.0
Minimum	0	0	0
Maximum	2	2	2

SD=分割投与、DBD=前日投与、N=各投与群の被験者数
引用元：000176 試験, EOT Table 6.2.15

以上より、Ottawa スケールを用いた評価においても、本剤の分割投与方法及び前日投与方法の腸管洗浄効果が確認され、いずれの大腸部位においても十分な腸管洗浄効果を示すものと考えられた。

4.2.5.4　受容性

被験者質問票を用いたアンケート調査の結果、飲みやすさ、全般的印象、味及び量の受容性は、本剤の各投与群でニフレック当日投与群よりも有意に優れていた（表 2.5- 15）。本試験と同じ治験薬と投与スケジュールの再処方を希望した被験者数は、本剤の各投与群でニフレック当日投与群よりも有意に多く、将来の大腸内視鏡検査で本剤の再処方を許諾しない被験者はニフレックを許諾しない被験者より少なかった。

表 2.5- 15　被験者質問票（ITT 解析対象集団：000176 試験）　1/2

	FE 999169 SD (N=214) % (r/n)	FE 999169 DBD (N=212) % (r/n)	Niflec (N=211) % (r/n)
Q1: Were you able to consume the assigned IMP as instructed?			
Yes	99.5 (212/213)	99.1 (209/211)	99.0 (204/206)
No	0.5 (1/213)	0.9 (2/211)	1.0 (2/206)
Q2: How easy or difficult was it to consume the assigned IMP?			
Very easy	32.9(70/213)	25.1 (53/211)	3.9 (8/206)
Easy	51.6(110/213)	53.6 (113/211)	19.9 (41/206)
Tolerable	12.7 (27/213)	19.9 (42/211)	46.1 (95/206)
Difficult	2.3 (5/213)	1.4 (3/211)	24.8 (51/206)
Very difficult	0.5 (1/213)	-	5.3 (11/206)
Q3: Please describe your overall impression of the assigned IMP.			
Excellent	22.1 (47/213)	19.4 (41/211)	3.4 (7/206)
Good	51.6 (110/213)	52.1 (110/211)	24.8 (51/206)
Fair	23.5 (50/213)	27.0 (57/211)	57.8 (119/206)
Poor	2.3 (5/213)	1.4 (3/211)	11.7 (24/206)
Bad	0.5 (1/213)	-	2.4 (5/206)
Q4: The taste of the assigned IMP was:			
Excellent	22.5 (48/213)	16.6 (35/211)	2.9 (6/206)
Good	53.1 (113/213)	49.3 (104/211)	18.4 (38/206)
Fair	19.2 (41/213)	28.9 (61/211)	40.8 (84/206)
Poor	4.7 (10/213)	4.7 (10/211)	32.0 (66/206)
Bad	0.5 (1/213)	0.5 (1/211)	5.8 (12/206)
Q5: The volume of the assigned IMP was:			
Very much	2.8 (6/213)	2.8 (6/211)	12.1 (25/206)
Much	4.2 (9/213)	5.2 (11/211)	52.4 (108/206)
No problem	93.0 (198/213)	91.9 (194/211)	35.4 (73/206)
Q6: Would you ask your doctor for the same drug again if you need another colonoscopy in the future?			
Yes	92.0 (196/213)	88.2 (186/211)	60.7 (125/206)
No	8.0 (17/213)	11.8 (25/211)	39.3 (81/206)

表 2.5- 15　被験者質問票（ITT 解析対象集団：000176 試験）　2/2

	FE 999169 SD (N=214) % (r/n)	FE 999169 DBD (N=212) % (r/n)	Niflec (N=211) % (r/n)
Q7: Would you refuse the same drug again if it were to be prescribed to you in the future?			
Yes	2.8 (6/213)	4.7 (10/211)	11.7 (24/206)
No	97.2 (207/213)	95.3 (201/211)	88.3 (182/206)
Q8: Have you had a colonoscopy before (within the past 3 years)?			
Yes	20.2 (43/213)	15.2 (32/211)	24.3 (50/206)
No	79.8 (170/213)	84.8 (179/211)	75.7 (156/206)
Q9: Please describe your overall impression of the IMP compared with the colon cleansing medications used in previous colonoscopy:			
Much better	46.5 (20/43)	40.6 (13/32)	8.0 (4/50)
Better	34.9 (15/43)	21.9 (7/32)	22.0 (11/50)
The same	4.7 (2/43)	12.5 (4/32)	60.0 (30/50)
Worse	14.0 (6/43)	25.0 (8/32)	8.0 (4/50)
Much worse	-	-	2.0 (1/50)
Q10: Please provide the name of the colon cleansing medication (oral preparation) you used in your most recent colonoscopy:			
Magcorol	-	3.1 (1/32)	6.0 (3/50)
Magcorol p	4.7 (2/43)	-	2.0 (1/50)
Magcorol	2.3 (1/43)	-	-
Moviprep	2.3 (1/43)	-	2.0 (1/50)
Muben	2.3 (1/43)	-	-
Niflec	4.7 (2/43)	21.9 (7/32)	20.0 (10/50)
Niflec,magcorol	2.3 (1/43)	-	-
Nifrec	2.3 (1/43)	-	-
Scrit	9.3 (4/43)	6.3 (2/32)	4.0 (2/50)
Do not remember	69.8 (30/43)	68.8 (22/32)	66.0 (33/50)

SD=分割投与、DBD=前日投与、N=各投与群の被験者数、r=各質問への回答選択肢別の回答者数、n=各質問への全回答者数、%=r/n × 100、IMP=治験薬
引用元：000176 試験, EOT Table 6.2.27

以上により、本剤分割投与方法及び前日投与方法はニフレック当日投与と比較し、服薬遵守、飲みやすさ、全般的印象、味、量、再処方の希望の有無の点で優れており、投与方法の観点からも患者受容性が高い腸管洗浄剤と考えられた。

4.3　海外で実施した臨床試験（参考資料）

本剤の有効性、安全性及び受容性を検討することを目的に、成人被験者を対象として標準的な腸管洗浄剤を比較対照に実施した米国第Ⅲ相試験（FE 2009-01 試験、FE 2009-02 試験）及び中国第Ⅲ相試験（FE 999169 CS02 試験）、本剤の分割投与と前日投与とを比較した海外（カナダ）第Ⅳ相試験（C-03 試験）、並びに高齢者を対象とした医師主導試験（C-01 試験）を参考資料として有効性を検討した。

4.3.1 試験デザイン

海外で実施した第Ⅲ相試験（FE 2009-01 試験、FE 2009-02 試験及び FE 999169 CS02 試験）は、大腸内視鏡検査を必要とする成人被験者を対象に、本剤の有効性、安全性及び受容性について、標準的な腸管洗浄剤との比較を目的とした、無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間比較、多施設共同試験であった。対照薬は、FE2009-01 及び FE2009-02 試験では PEG 電解質溶液である HalfLytely とビサコジル錠から成る Bowel Prep Kit（以下、HalfLytely）、FE 999169 CS02 試験では PEG 電解質溶液である Hengkang Zhengqing であった。

FE 2009-01、FE 2009-02 及び FE 999169 CS02 試験で治験薬を投与された被験者数は、それぞれ 603 例（本剤分割投与群 305 例、HalfLytely 投与群 298 例）、598 例（本剤前日投与群 296 例、HalfLytely 投与群 302 例）及び 295 例（本剤分割投与群 146 例、Hengkang Zhengqing 投与群 149 例）であった。

C-03 試験は、本剤分割投与と前日投与の有効性、安全性及び受容性を比較する無作為化、単施設試験であり、16 例で実施した。C-01 試験は、非無作為化、医師主導試験であり、70 歳以上の高齢被験者 50 例で実施した。C-02 試験は、安全性評価並びに電解質及び循環動態の評価を目的とする非盲検試験であり、20 例で実施した。

海外で実施した各試験での本剤の投与方法は、分割投与（大腸内視鏡検査前日 1 回・大腸内視鏡検査当日 1 回投与）又は前日投与（大腸内視鏡検査前日 2 回投与）のいずれかであった。

FE 2009-01 試験では分割投与方法が、FE 2009-02 試験では前日投与方法が検討された。対照薬である HalfLytely の投与方法は、添付文書の用法・用量に従い大腸内視鏡検査前日に投与した。

FE 999169 CS02 試験では分割投与方法が検討された。対照薬である Hengkang Zhengqing は添付文書の用法・用量に従い大腸内視鏡検査前 4 時間に投与した。

C-01 及び C-03 試験では、いずれも分割投与方法及び前日投与方法が用いられた。C-02 試験では、前日投与方法のみが用いられた。

4.3.2 有効性評価

4.3.2.1 有効性の評価項目

有効性の主要評価項目は、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では、Aronchick スケール（Aronchick 1999）に基づく全般的腸管洗浄度の有効率、FE 999169 CS02 試験及び C-01 試験では、Ottawa スケール（表 2.5- 4）の合計スコア、C-01 試験及び C-03 試験では、Aronchick スコアの平均値とした。

Aronchick スケール（表 2.5- 16）は、腸管粘膜の可視性、残便の有無及び量、及び 適切な可視化のための洗浄及び吸引の必要性の判断から全般的腸管洗浄度を評価するスケールであり、全般的腸管洗浄度を Excellent、Good、Fair 又は Inadequate の 4 段階で評価した。FE 2009-01、FE 2009-02 試験では、Aronchick スケールでの大腸全体の評価が Excellent 又は Good（それぞれスコア 1 又は 2）と評価された被験者を有効例とし、その割合を全般的腸管洗浄度の有効率として求め評価した。C-01 試験及び C-03 試験では、スコアの平均値を求め評価した。

Ottawa スケールはスコア以外の評価として、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では、大腸部位別及び大腸全体の評価が Excellent、Good 又は Fair（それぞれスコア 0、1 又は 2）であった被験者（有効例）の割合をそれぞれ大腸部位別腸管洗浄度及び全般的腸管洗浄度の有効率として求め、評価した。

表 2.5- 16　Aronchick スケール

Grading	Description
Excellent	>90% of mucosa seen, mostly liquid stool, minimal suctioning needed for adequate visualization
Good	>90% of mucosa seen, mostly liquid stool, significant suctioning needed for adequate Visualization
Fair	>90% of mucosa seen, mixture of liquid and semisolid stool, could be suctioned and/or Washed
Inadequate	<90% of mucosa seen, mixture of semisolid and solid stool which could not be suctioned or washed

4.3.2.2　解析対象集団

FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では、主要評価項目及び副次評価項目の解析対象集団として、ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団の両解析対象集団を用いた。

FE 999169 CS02 試験では、主要評価項目の解析対象集団として、FAS（Full Analysis Set）及び PP 解析対象集団の両解析対象集団を用いた。副次評価項目では FAS を主要な解析対象集団とし、PP 解析対象集団を補足的に用いた。

C-03 試験では有効性の解析には ITT 解析対象集団を用いた。

なお、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では ITT 解析対象集団を「無作為化され治験薬が投与された全ての被験者で、有効性の評価データ（Aronchick スケール及び／又は Ottawa スケール）がある被験者」と定義した。FE 999169 CS02 試験では FAS を「ITT 解析対象集団（無作為割付けされた全ての被験者）のうち、治験薬を投与され主要評価項目の評価が可能な有効性のデータがある被験者」と定義した。PP 解析対象集団は ITT 解析対象集団（FE 2009-01 試験、FE 2009-02 試験）又は FAS（FE 999169 CS02 試験）のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者を除外した解析対象集団と定義した。したがって、これらの海外第Ⅲ相試験における有効性の主要な解析対象集団は、その定義上、異ならなかった。

4.3.2.3　統計解析

FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では、主要評価項目（Aronchick スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率）について、有効率の投与群間差（本剤投与群− HalfLytely 投与群）の片側 97.5%CI を算出した。非劣性限界値は-9.0%とした。信頼区間の下限値が-9.0%を上回り、非劣性の基準が満たされた場合には、この信頼区間の下限値を 0.0%と比較することにより、優越性を検討することとした。信頼区間の下限値が 0.0%を上回った場合、優越性が検証されたとした。

副次評価項目の解析では、Ottawa スケールに基づく上行結腸洗浄度の有効率（重要な副次評価項目）、中位結腸（横行結腸・下行結腸）及び直腸-S 状結腸の腸管洗浄度の有効率、並びに全般的腸管洗浄度の有効率について、主要評価項目と同様の方法で解析した。被験者質問票を用いた患者受容性の投与群間比較には、2 値変数については Fisher の正確検定を用い、順序尺度変数については Wilcoxon 順位和検定を用いた。

FE 999169 CS02 試験では、主要評価項目とした Ottawa スケールの合計スコアについて、薬剤及び実施医療機関を因子とした共分散分析（ANCOVA）を用い、投与群間差（本剤投与群− Hengkang Zhengqing 投与群）の最小二乗平均値の両側 95%CI を算出した。投与群間差の両側 95%CI の上限値が

非劣性限界値である 1.2 を下回った場合、非劣性が検証されたとした。非劣性の基準が満たされた場合には、上記と同じモデルを用いて優越性を検討することとした（PP 解析対象集団は補足的に扱うこととした）。投与群間差の両側 95%CI の上側値が 0 を下回った場合、優越性が検証されたとした。感度分析では、投与-施設間の交互作用を評価するため、有効性の主要評価項目について、薬剤、施設、及び薬剤と施設の交互作用を因子とした ANCOVA モデルで解析した。

副次評価項目の解析では、患者受容性、及び Ottawa スケールのスコアに基づく大腸部位別（上行結腸、中位結腸（横行結腸・下行結腸）及び直腸-S 状結腸）の洗浄度の投与群間比較には、Wilcoxon 順位和検定を用いた。

C-03 試験では、本剤の分割投与群と前日投与群の差を、Aronchick スケールスコアについては Mann Whitney 検定で、Ottawa スケールスコアについては Student-t 検定で評価した。

C-01 試験では、Ottawa スケールスコアの合計スコア及び大腸部位別（左、中位及び右）スコアを平均値と標準偏差で示した。

4.3.3 試験対象集団の特性

FE 2009-01 試験、FE 2009-02 試験、FE 999169 CS02 試験、C-03 試験及び C-02 試験の試験対象集団は、待機的な大腸内視鏡検査を予定する成人とし、有効性評価及び安全性評価に影響を及ぼす選択基準・除外基準に抵触する被験者を除外した。C-01 試験は高齢者を試験対象集団とした。

FE 2009-01 及び FE 2009-02 試験では、18 歳以上 80 歳以下の男性及び女性を対象とした。試験対象集団の特性は類似しており、平均年齢は約 56 歳、65 歳以上が 20%未満であった。被験者の約 90%が白人であり、女性は約 60%であった。試験対象集団の特性について、試験間あるいは投与群間に大きな差はなかった。

FE 999169 CS02 試験では、18 歳以上 70 歳以下の中国人男性及び女性を対象とした。被験者の平均年齢は約 47 歳であり、約半数が女性であった。試験対象集団の特性について、投与群間に大きな差はなかった。

C-01 試験では、70 歳以上の男性及び女性を対象とし、男性 25 例及び女性 24 例が組み入れられた。C-03 試験では、男性 11 例及び女性 5 例の 47～74 歳の被験者が組み入れられた。C-02 試験では、45 歳を超える健康な男性及び女性を対象とし、計 20 例が組み入れられた。

4.3.4 有効性の主解析

FE 2009-01 及び FE 2009-02 試験では、Aronchick スケールを用いて、本剤投与群及び HalfLytely 投与群の全般的腸管洗浄効果を検討した。

FE 2009-01 及び FE 2009-02 試験の全般的洗浄効果の有効率は、本剤投与群でいずれも高く、それぞれ 84.2%（分割投与群）及び 83.0%（前日投与群）であった。HalfLytely 投与群の有効率はそれぞれ 74.4%及び 79.7%であった（表 2.5- 17）。本剤各投与群の HalfLytely 投与群に対する非劣性が示され、FE 2009-01 試験では、本剤分割投与群の HalfLytely 投与群に対する優越性が示された。また、PP 解析対象集団を対象とした有効率の投与群間差及びその片側 97.5% CI の下限値から、ITT 解析対象集団で得られた結果の頑健性が示された。

FE 999169 CS02 試験では、Ottawa スケールを用いて、本剤分割投与群及び Hengkang Zhengqing 投与群の全般的腸管洗浄効果を検討した（表 2.5- 18）。本剤投与群の Hengkang Zhengqing 投与群に対する非劣性を検討する有効性の主解析で、本剤投与群の Hengkang Zhengqing 投与群に対する非劣性が示された。

C-03 試験では、Aronchick スケールを用いて本剤分割投与群と本剤前日投与群の腸管洗浄効果を検討した。本剤分割投与群は前日投与群よりも高い腸管洗浄効果を示す傾向がみられたが、有意ではなかった（表 2.5- 19）。

高齢者を試験対象とした C-01 試験では、Ottawa スケールを用いて本剤の腸管洗浄効果を検討した。Ottawa スケールの合計スコアの平均値は 4.9 であり、海外第Ⅲ相試験の結果（FE 2009-01、FE 2009-02 及び FE 999169 CS02 試験でそれぞれ 4.6、4.2 及び 4.7）と同様であった。

表 2.5- 17　Aronchick スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率の非劣性解析（有効性の主解析）（ITT 解析対象集団：FE2009 01 及び FE2009 02 試験）

Trial	Treatment Group	N	Responders[a] n (%)	FE 999169-HalfLytely (%)	1-sided 97.5% CI Lower Bound
FE2009-01 FE 999169 SD	FE 999169	304	256 (84.2)	9.8	3.4[†]
	HalfLytely	297	221 (74.4)		
FE2009-02 FE 999169 DBD	FE 999169	294	244 (83.0)	3.3	-2.9*
	HalfLytely	300	239 (79.7)		

SD=分割投与、DBD=前日投与、CI=信頼区間、N=各投与群の被験者数、n=有効例数、%=(n/N) × 100
[†]非劣性及び優越性
*非劣性
[a]有効例は Aronchick スケールのスコアが 1 又は 2 の被験者と定義した（有効性の主要評価項目）。
引用元：FE 2009-01 試験, Summary Table 14.2.1.1、FE 2009-02 試験, Summary Table 14.2.1.1

表 2.5- 18　全般的腸管洗浄度の有効率の非劣性解析（有効性の主解析）（ITT 及び PP 解析対象集団：FE 999169 CS02 試験）

Variable	FAS		PP Analysis Set	
	LSM	95% CI	LSM	95% CI
Total Ottawa Scale Score				
FE 999169	4.76	4.38 – 5.14	4.74	4.35 – 5.13
Hengkang Zhengqing	4.92	4.54 – 5.29	4.94	4.56 – 5.33
FE 999169 - Hengkang Zhengqing	-0.16	-0.69 – 0.38	-0.20	-0.75 – 0.34

CI=信頼区間、FAS=最大解析対象集団、LSM=最小二乗平均値、PP=治験実施計画書に適合した解析対象集団
引用元：FE 999169 CS02 試験, Appendix A9-2 Table 9.2.1.3

表 2.5- 19　Aronchick スケールに基づく有効性の主解析（C-03 試験）

Treatment	Number of subjects	Number of subjects reported as excellent	Aronchick Score Mean (Standard deviation)
FE 999169 SD	8	4	1.88 (0.991)
FE 999169 DBD	8	0	2.5 (0.535)

SD=分割投与、DBD=前日投与
引用元：CS-03 試験, Section 11.1

4.3.5　有効性の副次的解析

4.3.5.1　Ottawaスケールを用いた腸管洗浄効果の評価

FE 2009-01 及び FE 2009-02 試験では、副次的解析として Ottawa スケールに基づく大腸部位別（上行結腸、中位結腸（横行結腸・下行結腸）及び直腸-S 状結腸）の腸管洗浄効果を検討した。その結果、いずれの大腸部位でも本剤投与群の HalfLytely 投与群に対する非劣性が示された（表 2.5- 20）。

同様、FE 999169 CS02 試験においても、各大腸部位の腸管洗浄効果は本剤投与群と Hengkang Zhengqing 投与群に有意な差はなかった。

C-03 試験では、Ottawa スケールを用いて本剤分割投与群と本剤前日投与群の全般的腸管洗浄度を検討した。その結果、本剤分割投与群と本剤前日投与群に差は認めなかった。

表 2.5- 20　大腸部位別の Ottawa スケールに基づく非劣性解析（有効性の副次的解析：ITT 解析対象集団：FE2009-01 及び FE2009-02 試験）

Trial	Colon Segment	Treatment Group	N	Responders n (%)[a]	FE 999169-HalfLytely (%)	1-sided 97.5% CI Lower Bound
FE2009-01 FE 999169 SD	Ascending	FE 999169	304	272 (89.5)	10.7	4.9†
		HalfLytely	297	234 (78.8)		
	Transverse/ descending	FE 999169	304	281 (92.4)	6.6	1.6†
		HalfLytely	297	255 (85.9)		
	Rectosigmoid	FE 999169	304	281 (92.4)	5.2	0.4†
		HalfLytely	297	259 (87.2)		
FE2009-02 FE 999169 DBD	Ascending	FE 999169	294	239 (81.3)	-2.7	-8.8*
		HalfLytely	300	252 (84.0)		
	Transverse/ descending	FE 999169	294	274 (93.2)	4.5	-0.1*
		HalfLytely	300	266 (88.7)		
	Rectosigmoid	FE 999169	294	271 (92.2)	3.2	-1.5*
		HalfLytely	300	267 (89.0)		

SD=分割投与、DBD=前日投与、CI=信頼区間、N=各投与群の被験者数、n=有効例数、%=(n/N) × 100
†非劣性及び優越性
*非劣性
[a]いずれかの大腸部位の腸管洗浄度が不明の被験者は、該当する大腸部位で不成功（無効例）に分類した。
引用元：FE 2009-01 試験, Summary Table 14.2.2.1、FE 2009-02 試験, Summary Table 14.2.2.1

4.3.5.2　受容性

FE2009-01 試験及び FE2009-02 試験では、被験者質問票を用いて本剤及び HalfLytely の受容性を検討した。

いずれの試験でも、被験者は一貫して本剤を HalfLytely よりも好ましいと判断し、全ての解析で統計学的に有意に優れていた（p<0.0001：Fisher の正確検定又は Wilcoxon 順位和検定）。

服薬遵守状況に関する質問への回答で、「飲みにくい」又は「非常に飲みにくい」と回答した被験者の割合は、HalfLytely 投与群では約 20%で、本剤投与群では 1%以下であった。味に関して「良くない」又は「悪い」と回答した被験者の割合は、HalfLytely 投与群では約 20%であったのに対し、本剤投与群では約 2%であり、約 4 分の 3 の被験者が「大変良い」又は「良い」と回答した（表 2.5- 21）。

将来大腸内視鏡検査を受ける場合、同じ治験薬の再処方を希望する被験者は、本剤投与群では約 95%であり、再処方を希望しない被験者は 5%未満と少数であった。HalfLytely 投与群では同じ治験薬の再処方を希望する被験者が約 57%、再処方を希望しない被験者は約 14%であった（表 2.5- 21）。

表 2.5- 21　被験者質問票（Visit 3）への回答の要約（ITT 解析対象集団：FE2009-01 及び FE2009-02 試験）　1/2

Question	FE2009-01			FE2009-02		
	FE 999169 N=304 n (%)	HalfLytely N=297 n (%)	2-sided p-value[a] *vs.* HalfLytely	FE 999169 N=294 n (%)	HalfLytely N=300 n (%)	2-sided p-value[a] *vs.* HalfLytely
Was questionnaire completed?						
n	304	297		294	300	
Yes	303 (99.7)	297 (100)		293 (99.7)	298 (99.3)	
No	1 (0.3)	0		1 (0.3)	2 (0.7)	
How easy or difficult was it to consume the study drug?						
n	302	296	<0.0001	293	298	<0.0001
Very easy	175 (57.9)	24 (8.1)		171 (58.4)	48 (16.1)	
Easy	95 (31.5)	62 (20.9)		85 (29.0)	63 (21.1)	
Tolerable	29 (9.6)	139 (47.0)		34 (11.6)	135 (45.3)	
Difficult	3 (1.0)	44 (14.9)		3 (1.0)	35 (11.7)	
Very difficult	0	27 (9.1)		0	17 (5.7)	
Were you able to consume the entire preparation as instructed?						
n	303	296	<0.0001	293	298	<0.0001
Yes	300 (99.0)	266 (89.9)		292 (99.7)	275 (92.3)	
No	3 (1.0)	30 (10.1)		1 (0.3)	23 (7.7)	
The taste of this study preparation was:						
n	303	297	<0.0001	293	298	<0.0001
Excellent	71 (23.4)	8 (2.7)		75 (25.6)	12 (4.0)	
Good	153 (50.5)	56 (18.9)		141 (48.1)	71 (23.8)	
Fair	78 (25.7)	167 (56.2)		70 (23.9)	156 (52.3)	
Poor	1 (0.3)	39 (13.1)		5 (1.7)	36 (12.1)	
Bad	0	27 (9.1)		2 (0.7)	23 (7.7)	
Please describe your overall experience with the study preparation:						
n	301	296	<0.0001	292	298	<0.0001
Excellent	141 (46.8)	49 (16.6)		133 (45.5)	57 (19.1)	
Good	136 (45.2)	127 (42.9)		128 (43.8)	145 (48.7)	
Fair	20 (6.6)	85 (28.7)		27 (9.2)	76 (25.5)	
Poor	3 (1.0)	21 (7.1)		2 (0.7)	10 (3.4)	
Bad	1 (0.3)	14 (4.7)		2 (0.7)	10 (3.4)	

表 2.5- 21　被験者質問票（Visit 3）への回答の要約（ITT 解析対象集団：FE2009 01 及び FE2009 02 試験）　2/2

	FE2009-01			FE2009-02		
	FE 999169 N=304 n (%)	**HalfLytely N=297 n (%)**	**2-sided p-value[a] *vs.* HalfLytely**	**FE 999169 N=294 n (%)**	**HalfLytely N=300 n (%)**	**2-sided p-value[a] *vs.* HalfLytely**
Would you ask your doctor for this preparation again if you need another colonoscopy in the future?						
n	302	296	<0.0001	293	298	<0.0001
Yes	290 (96.0)	162 (54.7)		273 (93.2)	177 (59.4)	
No	12 (4.0)	134 (45.3)		20 (6.8)	121 (40.6)	
Would you refuse the same preparation again if it were to be prescribed to you in the future?						
n	301	296	<0.0001	293	298	<0.0001
Yes	5 (1.7)	40 (13.5)		14 (4.8)	43 (14.4)	
No	296 (98.3)	256 (86.5)		279 (95.2)	255 (85.6)	

[a] 二者択一の回答（はい／いいえ）では Fisher の正確検定、段階のある回答（5 段階）では Wilcoxon 順位和検定を用いた。
引用元：FE 2009-01 試験, Summary Table 14.2.2.7、FE 2009-02 試験, Summary Table 14.2.2.7

FE 999169 CS02 試験では、被験者質問票の治験薬の飲みやすさ、治験薬の満足度及び治験薬の味などの項目で、被験者の評価が本剤投与群で Hengkang Zhengqing 投与群よりも優れていた。また、本剤投与群では Hengkang Zhengqing 投与群よりも悪心、嘔吐及び全身倦怠感の重症度がより軽度である傾向が認められた（表 2.5- 22）。

表 2.5- 22　被験者質問票（Visit 3）への回答の要約（FAS 及び PP 解析対象集団：FE 999169 CS02 試験　1/2

Variable	FAS		PP	
	Hengkang Zhengqing n (%)	FE 999169 n (%)	Hengkang Zhengqing n (%)	FE 999169 n (%)
Completed Bowel Preparation?[a]				
No	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Yes	146 (100.0)	144 (100.0)	143 (100.0)	138 (100.0)
Total	146	144	143	138
Abdominal Bloating				
None	97 (66.4)	101 (70.1)	94 (65.7)	98 (71.0)
Mild	34 (23.3)	42 (29.2)	34 (23.8)	39 (28.3)
Moderate	13 (8.9)	1 (0.7)	13 (9.1)	1 (0.7)
Severe	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (1.4)	0 (0.0)
Total	146	144	143	138
Spasms				
None	132 (90.4)	129 (89.6)	129 (90.2)	124 (89.9)
Mild	11 (7.5)	13 (9.0)	11 (7.7)	12 (8.7)
Moderate	2 (1.4)	1 (0.7)	2 (1.4)	1 (0.7)
Severe	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)	1 (0.7)
Total	146	144	143	138
Nausea				
None	75 (51.4)	115 (79.9)	72 (50.4)	109 (79.0)
Mild	51 (34.9)	27 (18.8)	51 (35.7)	27 (19.6)
Moderate	17 (11.6)	2 (1.4)	17 (11.9)	2 (1.4)
Severe	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)
Total	146	144	143	138
Vomiting				
None	117 (80.1)	140 (97.2)	114 (79.7)	135 (97.8)
Mild	21 (14.4)	3 (2.1)	21 (14.7)	3 (2.2)
Moderate	8 (5.5)	1 (0.7)	8 (5.6)	0 (0.0)
Severe	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Total	146	144	143	138
General Malaise				
None	74 (50.7)	101 (70.1)	71 (49.6)	98 (71.0)
Mild	58 (39.7)	42 (29.2)	58 (40.6)	39 (28.3)
Moderate	13 (8.9)	1 (0.7)	13 (9.1)	1 (0.7)
Severe	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Total	146	144	143	138

表 2.5- 22　被験者質問票（Visit 3）への回答の要約（FAS 及び PP 解析対象集団：FE 999169 CS02 試験　2/2

Variable	FAS		PP	
	Hengkang Zhengqing n (%)	FE 999169 n (%)	Hengkang Zhengqing n (%)	FE 999169 n (%)
Ease of Taking IMP				
Very easy	40 (27.4)	87 (60.4)	38 (26.6)	83 (60.1)
Easy	63 (43.2)	41 (28.5)	62 (43.4)	39 (28.3)
Tolerable	35 (24.0)	14 (9.7)	35 (24.5)	14 (10.1)
Difficult	7 (4.8)	2 (1.4)	7 (4.9)	2 (1.4)
Very Difficult	1 (0.7)	0 (0.0)	1 (0.7)	0 (0.0)
Total	146	144	143	138
Acceptability of Taking IMP				
Excellent	31 (21.2)	88 (61.1)	29 (20.3)	85 (61.6)
Good	75 (51.4)	48 (33.3)	74 (51.8)	45 (32.6)
Fair	30 (20.6)	6 (4.2)	30 (21.0)	6 (4.4)
Poor	7 (4.8)	2 (1.4)	7 (4.9)	2 (1.4)
Bad	3 (2.0)	0 (0.0)	3 (2.1)	0 (0.0)
Total	146	144	143	138
Palatability of Taking IMP				
Excellent	9 (6.2)	70 (48.6)	8 (5.6)	70 (50.7)
Good	67 (45.9)	61 (42.4)	65 (45.4)	58 (42.0)
Fair	47 (32.2)	10 (6.9)	47 (32.9)	7 (5.1)
Poor	17 (11.6)	1 (0.7)	17 (11.9)	1 (0.7)
Bad	6 (4.1)	2 (1.4)	6 (4.2)	2 (1.4)
Total	146	144	143	138

FAS=最大解析対象集団、IMP=治験薬、PP=治験実施計画書に適合した解析対象集団
[a]大腸内視鏡検査への不耐性により試験を中止し、FAS から除外された被験者は本解析には含めなかった。
引用元：FE 999169 CS02 試験, Appendix A9-2 Table 9.2.2.1.1

C-01 試験では、本剤は「飲みやすい」と評価する被験者が多く、治験薬の味も「良い」とする評価する被験者が多かった。被験者から腸管洗浄剤服用中の悪心、嘔吐又は腹痛・腹部膨満感の症状の訴えはほとんどなく、治験薬を有効、かつ受容性が良好と被験者は判定した。

C-03 試験では、本剤分割投与群及び前日投与群の全ての被験者が本剤を全量服用し、ほとんどの被験者が、本剤を飲みやすかったと回答した。投与群によらず全ての被験者の回答は、今後も同じ処方を依頼したいという好意的な回答であった。

4.4　有効性の観点に基づく用法及び用量

腸管洗浄効果について本剤の経口投与とニフレックとを比較した国内第Ⅲ相、無作為化、実薬対照、評価者盲検、並行群間比較、多施設共同試験である 000176 試験の結果に基づき、有効性の観点から以下に示す本剤の効能・効果及び用法・用量が推奨される。

【効能・効果】　大腸内視鏡検査及び大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除

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

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

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

本剤の予定する効能・効果は、「大腸内視鏡検査及び大腸手術時の前処置における腸管内容物の排除」であるが、大腸手術時の前処置の効果を検討することを目的とする臨床試験は実施が困難であることから、本剤の大腸手術前の腸管内容物排除に対する有効性と安全性の評価は実施していない。一方、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いずれも腸管内の洗浄であり臨床的に求められる効果は同様であることから、国内第Ⅲ相臨床試験において大腸内視鏡検査の前処置の腸管洗浄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た。

なお、欧州において、本剤の「大腸手術前の腸管内容物の排除」の効能・効果が認められている。

4.4.1　用量

大腸内視鏡検査を必要とする被験者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤2包（1包中にピコスルファートナトリウム水和物10 mg、酸化マグネシウム3.5 g及び無水クエン酸12 gを含む）を分割投与方法、あるいは前日投与方法で服用したときの腸管洗浄効果は、臨床で幅広く使用されているニフレック当日投与方法に劣らないものであることが確認された。また、海外で行われた第Ⅲ相臨床試験等においても本剤2包の服用による有効性が示されており、世界60以上の国と地域で承認された用量である。

以上より、本剤2包を服用することによりニフレックと同様の腸管洗浄効果を示すことから、成人に対する用量を2包（1包中にピコスルファートナトリウム水和物10 mg、酸化マグネシウム3.5 g及び無水クエン酸12 gを含む）とした。なお、国内第Ⅲ相試験では、65歳以上、65歳未満の被験者で腸管洗浄効果の差は認められなかったことから、高齢者に対する用量調整は不要と考えた。

4.4.2　投与方法

大腸内視鏡検査を必要とする被験者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、本剤分割投与（検査又は手術の前日と当日に分けて2回投与する場合）、及び前日投与の方法（検査又は手術の前日に2回投与する場合）で本剤を服用したときの腸管洗浄効果は、臨床で幅広く使用されているニフレック当日投与方法に劣らないものであることが確認された。また、海外で行われた第Ⅲ相臨床試験等においても本剤の分割投与方法、及び前日投与方法による有効性が示されている。

以上より、本剤いずれの用法もニフレックと同様の腸管洗浄効果を示すことから、本剤の投与方法を、「検査又は手術の前日と当日に分けて2回投与する（分割投与方法）」及び「検査又は手術の前日に2回投与する場合（前日投与方法）」とした。

なお、大腸内視鏡検査が午後に行われる場合など、本剤の最終投与と大腸内視鏡検査の間隔が長くなる場合においては、残便及び分泌された胆汁により大腸粘膜の可視性を低下させる可能性があることから、施術が午後に予定されている場合、1回目を施術前日の夜に服用し、2回目を施術当日に服用する分割投与が推奨されるものと考えた。

4.4.3 大腸内視鏡検査前の低残渣食

国内第Ⅲ相試験では、低残渣食を摂取した被験者で本剤の腸管洗浄効果を検討したことから、低残渣食を施術前日に摂取するように指導することが適切と考えた。

4.4.4 本剤服用後の水分摂取

国内第Ⅲ相試験では、本剤 1 包目の服用後に 1250 mL（250 mL を 5 回）以上の透明な飲料を飲用し、本剤 2 包目の服用後に 750 mL（250 mL を 3 回）以上の透明な飲料を飲用した被験者で本剤の腸管洗浄効果を検討した。本剤を服用した被験者の 1 包目服用後の飲水量は平均 1471 mL であり、2 包目服用後の飲水量は平均 1055 mL であった。

本剤の腸管洗浄効果の一部は、飲用する水分により効果を発揮することから、規定量以上の水分を摂取することが必要と考えられた。また他の腸管洗浄剤と同様、過度の体液喪失により、飲水量が不十分な場合は脱水が増悪する場合があることから、十分な水分摂取が必要であると考えた。

国内第Ⅲ相試験では、本剤服用後の飲料は水に限定せず、透明な飲料であれば可として本剤の腸管洗浄効果を検討した。透明な飲料の種類によらず本剤の腸管洗浄効果が示されたことから、本剤服用後の水分の内容について、透明なものである限りは制限する必要はないと考えた。また、多量の水を一度に摂取することにより、低ナトリウム血症や低カリウム血症を発現するおそれがあることから、本剤服用後の水分摂取は水に限定すべきではないと考えた。

以上より、本剤服用後の水分摂取は、本剤 1 包目の服用後に 1250 mL（250 mL を 5 回）以上の水分を飲用し、本剤 2 包目の服用後に 750 mL（250 mL を 3 回）以上の水分を飲用することとした。また、その水分は水に限定せず透明な飲料であれば可とした。

5 安全性の概括評価

5.1 安全性評価に関する試験

国内で大腸内視鏡検査を必要とする成人を対象として実施した第Ⅲ相試験［000176 試験］を評価資料とし、本剤の安全性を検討した。

また、米国で実施した第Ⅲ相試験［FE 2009-01 試験、FE 2009-02 試験］、中国で実施した第Ⅲ相試験［FE 999169 CS02 試験］、並びにカナダで実施した第Ⅱ相試験［C-01 試験］及び［C-02 試験］並びに第Ⅳ相試験［C-03 試験］の 6 試験を参考資料とし、本剤の安全性を評価した。また、腎機能低下のリスク因子を検討するために FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験を併合して行われたレトロスペクティブ解析［000110 試験］ついても参考資料として評価した。

本剤の安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.5- 23 に示す。

表 2.5- 23　安全性評価に用いた臨床試験一覧

試験区分	試験番号（相）資料番号	実施国／施設数	実施期間	試験デザイン	試験の主な目的	試験薬	安全性評価対象例数
評価	000176（Ⅲ）［CTD5.3.5.1-1］	日本／8 施設	2014 年 9 月～2014 年 12 月	無作為化、評価者盲検、実薬対照並行群間比較、非劣性、多施設共同	有効性、被験者の受容性、安全性	被験薬：FE 999169 分割投与 前日投与 対照薬：ニフレック（当日投与）	213 例 211 例 208 例
参考	FE 2009-01（Ⅲ）［CTD5.3.5.1-2］	米国／10 施設	2010 年 5 月～2010 年 10 月	無作為化、評価者盲検、実薬対照並行群間比較、非劣性、多施設共同	有効性、被験者の受容性、安全性	被験薬：FE 999169（分割投与） 対照薬：HalfLytely（前日投与）	305 例 298 例
	FE 2009-02（Ⅲ）［CTD5.3.5.1-3］	米国／12 施設	2010 年 5 月～2010 年 10 月	無作為化、評価者盲検、実薬対照並行群間比較、非劣性、多施設共同	有効性、被験者の受容性、安全性	被験薬：FE 999169（前日投与） 対照薬：HalfLytely（前日投与）	296 例 302 例
	FE 999169 CS02（Ⅲ）［CTD5.3.5.1-4］	中国／7 施設	2011 年 1 月～2011 年 7 月	無作為化、評価者盲検、実薬対照並行群間比較、多施設共同	有効性、被験者の受容性、安全性	被験薬：FE 999169（分割投与） 対照薬：Hengkang Zhengqing（当日投与）	146 例 149 例
	C-01（Ⅱ）［CTD5.3.5.2-1］	カナダ／1 施設	2008 年 8 月～2010 年 7 月	非盲検、前向き、観察	有効性、被験者の受容性、安全性（高齢者）	被験薬：FE 999169（分割投与又は前日投与） 併用薬：ビサコジル（検査 3 及び 2 日前の 2 連夜投与）	49 例 [a]
	C-02（Ⅱ）［CTD5.3.5.2-2］	カナダ／1 施設	2008 年 8 月～2008 年 9 月	非盲検、単群	安全性（電解質、循環動態）	被験薬：FE 999169（5 時間間隔で 2 回投与）	20 例
	C-03（Ⅳ）［CTD5.3.5.2-3］	カナダ／1 施設	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	無作為化、評価者盲検	有効性、被験者の受容性、安全性	被験薬：FE 999169 分割投与 前日投与	8 例 8 例
	000110（レトロスペクティブ解析）［CTD5.3.5.3-1］	米国／21 施設	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月	レトロスペクティブ	腎機能低下のリスク因子の同定	被験薬：FE 999169（分割投与又は前日投与） 対照薬：HalfLytely（前日投与）	601 例 600 例

a　C-01 試験では本剤が 50 例に投与されたが、このうち、当局による調査に対する同意が取得できなかった 1 例を除外した 49 例を安全性解析対象例数とした。

5.2 国内第Ⅲ相臨床試験 000176 試験（評価資料）

国内第Ⅲ相試験（000176 試験）では、大腸内視鏡検査を必要とする成人被験者を対象に、腸管洗浄での本剤分割投与（大腸内視鏡検査の前日に 1 回目の投与、検査当日に 2 回目の投与）及び本剤前日投与（大腸内視鏡検査の前日に 2 回投与）の安全性とニフレック当日投与の安全性とを比較した。

5.2.1 安全性評価

安全性評価項目は、全ての有害事象及び重篤な有害事象、臨床検査結果（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）、12 誘導心電図及び身体所見とした。

全ての有害事象及び重篤な有害事象は、被験者が治験参加に同意した日から治験スケジュールに規定された来院の最終日（大腸内視鏡検査後 24～48 時間）まで、治験期間を通して収集した。

有害事象とは、治験に参加している被験者に生じたあらゆる予期せぬ医療上の出来事と定義した。鼓腸、腹部膨満、腹痛、腹部の痙攣及び水様性下痢の臨床的変化については、治験薬の薬理作用から予測できる場合には、有害事象とはしなかった。ただし、これらの所見が通常の範囲を逸脱している、あるいは処置を必要とする場合は有害事象とした。また、大腸内視鏡検査中に認められた所見について、大腸内視鏡検査の適応となる所見（ポリープや憩室など）は治験薬との因果関係はないとし、有害事象とはしなかった。これらの定義は事前に治験実施計画書に規定した。

有害事象は、原則、その診断名を記録した。明確な診断名を確定することができない場合は、徴候や症状を個別に記録した。被験者に同じ有害事象が複数回発現し、その間に有害事象が回復した場合には、別の有害事象として記録した。有害事象の重症度が変化した場合には、最悪の状態に基づき（すなわち最も高い重症度及び最も長い期間）記録した。

有害事象の重症度は、「軽度」、「中等度」及び「高度」の 3 段階で分類した。有害事象と治験薬との因果関係は、「Reasonable possibility」及び「No reasonable possibility」で分類した。

臨床検査は中央測定機関で分析された。

12 誘導心電図は、実施医療機関の標準的測定方法に従い、心拍数、PR 間隔、QRS 間隔、QT 間隔（QTcB 及び QTcF）を測定した。治験責任（分担）医師は、12 誘導心電図を正常又は異常として記録し、異常の場合は、臨床的に問題がある又は臨床的に問題がない、のいずれかを判断した。

5.2.2 試験対象集団

000176 試験では、治験薬を投与された全ての被験者を安全性の解析対象とした。本剤を投与された被験者は、分割投与群 213 例及び前日投与群 211 例の計 424 例、対照薬のニフレックを投与された被験者は 208 例であり、安全性解析対象集団は計 632 例であった。

000176 試験の安全性解析対象集団全体の平均年齢は 48.2 歳であり、85%は 65 歳未満であった。男性と女性はほぼ同数であった。BMI の平均値は 23.1 kg/m^2 であった［2.7.4.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性］。

5.2.3 安全性の解析

5.2.3.1 有害事象の概要

000176 試験の有害事象の概要を表 2.5- 24 に示す。なお、以下では、有害事象とは治験薬投与期間中に発現した有害事象（treatment-emergent adverse events：TEAEs）を指す。

有害事象の発現率はいずれの投与群でも同様であった〔本剤分割投与群 27/213 例（12.7%）42 件、本剤前日投与群 32/211 例（15.2%）47 件、ニフレック当日投与群 32/208 例（15.4%）38 件〕。重症度は、ほとんどの事象が軽度又は中等度であった。高度の有害事象は、本剤分割投与群及び前日投与群に各 1 例（0.5%）1 件認められ、ニフレック当日投与群では認められなかった。有害事象により試験を中止した被験者は、ニフレック当日投与群の 1 例（0.5%）であった。

副作用の発現率はいずれの投与群でも同様であった〔本剤分割投与群 19/213 例（8.9%）29 件、本剤前日投与群 20/211 例（9.5%）29 件、ニフレック当日投与群 23/208 例（11.1%）29 件〕。

重篤な有害事象はニフレック当日投与群で 1 例（0.5%）1 件認められ、本剤投与群では認められなかった。死亡例はなかった。

表 2.5- 24　有害事象の概要（安全性解析対象集団：000176 試験）

	FE 999169 SD (N=213)		FE 999169 DBD (N=211)		FE 999169 (N=424)		Niflec (N=208)		Total (N=632)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
All AEs	27 (12.7)	42	32 (15.2)	47	59 (13.9)	89	32 (15.4)	38	91 (14.4)	127
Deaths	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Serious AEs	-	-	-	-	-	-	1 (0.5)	1	1 (0.2)	1
AEs leading to discontinuation	-	-	-	-	-	-	1 (0.5)	1	1 (0.2)	1
Severe AEs	1 (0.5)	1	1 (0.5)	1	2 (0.5)	2			2 (0.3)	2
ADRs [a,b]	19 (8.9)	29	20 (9.5)	29	39 (9.2)	58	23 (11.1)	29	62 (9.8)	87

SD=分割投与、DBD=前日投与、N=被験者数、n=1 件以上の有害事象を発現した被験者数、E=有害事象の件数、% =n/N × 100、AE=有害事象、ADR=副作用

a　治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師により「No reasonable possibility」「Reasonable possibility」の 2 段階で評価され、「Reasonable possibility」と判定された場合に、副作用として集計した。

b　本剤分割投与群の被験者 1 例（被験者番号 81071583）に発現した「心電図異常 T 波」について、治験責任（分担）医師は治験薬との因果関係を「Reasonable possibility」と判定していたが、本試験のデータベースロック後に、治験責任（分担）医師が実施したフォローアップ検査の結果に基づき「No reasonable possibility」へと変更した。このデータベースロック後の判定の変更は、治験総括報告書の有害事象及び副作用の集計表並びに一覧表には反映されておらず、本表にも反映されていない。

引用元：000176 試験, EOT Table 7.1.1

5.2.3.2　比較的よく見られる有害事象

000176 試験で比較的よく見られた有害事象（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）を器官別大分類及び基本語別に表 2.5- 25 に示す。いずれかの投与群で発現率が 2%以上であった有害事象（基本語）は全て、器官別大分類の「胃腸障害」（4.4%）及び「臨床検査」（8.2%）に分類される事象であった。最も発現率が高かった有害事象（基本語）は、器官別大分類の「胃腸障害」では悪心（本剤分割投与群 1.9%、本剤前日投与群 1.4%、ニフレック当日投与群 2.4%）であり、「臨床検査」では血中マグネシウム増加（本剤分割投与群 0.9%、本剤前日投与群 2.8%、ニフレック当日投与群 0.0%）であった。

000176 試験で比較的よく見られた副作用（いずれかの投与群で発現率が 2%以上）を器官別大分類及び基本語別に表 2.5- 26 に示す。副作用の発現率は、いずれの投与群でも同様であった（本剤分割投与群 8.9%、本剤前日投与群 9.5%、ニフレック当日投与群 11.1%）。最も発現率が高かった副作用は、器官別大分類別では「臨床検査」（本剤分割投与群 5.6%、本剤前日投与群 7.1%、ニフレック当日投与群

6.7%）であり、基本語別では血中マグネシウム増加（本剤分割投与群 0.9%、本剤前日投与群 2.8%、ニフレック当日投与群 0.0%）であった。

表 2.5- 25　いずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象（安全性解析対象集団：000176 試験）

MedDRA System Organ Class/ Preferred Term	FE 999169 SD (N=213)		FE 999169 DBD (N=211)		FE 999169 (N=424)		Niflec (N=208)		Total (N=632)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Any AE	27 (12.7)	42	32 (15.2)	47	59 (13.9)	89	32 (15.4)	38	91 (14.4)	127
胃腸障害	10 (4.7)	14	8 (3.8)	9	18 (4.2)	23	10 (4.8)	11	28 (4.4)	34
悪心	4 (1.9)	5	3 (1.4)	3	7 (1.7)	8	5 (2.4)	5	12 (1.9)	13
臨床検査	14 (6.6)	17	19 (9.0)	27	33 (7.8)	44	19 (9.1)	20	52 (8.2)	64
血中マグネシウム増加	2 (0.9)	2	6 (2.8)	6	8 (1.9)	8			8 (1.3)	8

SD=分割投与、DBD=前日投与、N=被験者数、n=1 件以上の有害事象を発現した被験者数、E=有害事象の件数、
%=n/N × 100、AE=有害事象
事象名：MedDRA version 17.0
引用元：000176 試験, EOT Table 7.1.2

表 2.5- 26　いずれかの投与群で発現率が 2%以上の副作用（安全性解析対象集団：000176 試験）

MedDRA System Organ Class/ Preferred Term	FE 999169 SD (N=213)		FE 999169 DBD (N=211)		FE 999169 (N=424)		Niflec (N=208)		Total (N=632)	
	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E	n (%)	E
Any ADR [a, b]	19 (8.9)	29	20 (9.5)	29	39 (9.2)	58	23 (11.1)	29	62 (9.8)	87
臨床検査	12 (5.6)	14	15 (7.1)	21	27 (6.4)	35	14 (6.7)	15	41 (6.5)	50
血中マグネシウム増加	2 (0.9)	2	6 (2.8)	6	8 (1.9)	8			8 (1.3)	8

SD=分割投与、DBD=前日投与、N=被験者数、n=1 件以上の有害事象を発現した被験者数、E=有害事象の件数、
% = n/N × 100、ADR=副作用

a　治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師により「No reasonable possibility」「Reasonable possibility」の 2 段階で評価され、「Reasonable possibility」と判定された場合に、副作用として集計した。

b　本剤分割投与群の被験者 1 例（被験者番号 81071583）に発現した「心電図異常 T 波」について、治験責任（分担）医師は治験薬との因果関係を「Reasonable possibility」と判定していたが、本試験のデータベースロック後に、治験責任（分担）医師が実施したフォローアップ検査の結果に基づき「No reasonable possibility」へと変更した。このデータベースロック後の判定の変更は、治験総括報告書の有害事象及び副作用の集計表並びに一覧表には反映されておらず、本表にも反映されていない。

事象名：MedDRA version 17.0
引用元：000176 試験, EOT Table 7.1.6

5.2.3.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡に至った有害事象

000176 試験では、死亡例はなかった。

重篤な有害事象

重篤な有害事象は、ニフレック当日投与群で 1 例 1 件（処置後出血）発現し、治験責任（分担）医師は、治験薬との因果関係を否定できると判定した。本剤投与群では、重篤な有害事象は認められなかった。

投与中止に至った有害事象

ニフレック当日投与群の 1 例が、嘔吐により治験薬の投与を中止した。治験責任（分担）医師は、この嘔吐と治験薬との因果関係を否定できないと判定した。本剤投与群では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

5.2.3.4　臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

臨床検査値

血液学的検査値について、ベースラインから大腸内視鏡検査日及び試験終了時までの平均変化量は小さく、本剤の各投与群とニフレック当日投与群との間に明らかな差は認めなかった。また、ベースラインで基準値範囲内であったが大腸内視鏡検査日及び試験終了時に基準値範囲外へと変化した被験者の割合は少なく、本剤投与群とニフレック当日投与群は同様であった。

血液生化学的検査値について、ベースラインから大腸内視鏡検査日及び試験終了時までの平均変化量は小さく、本剤の各投与群とニフレック当日投与群との間に明らかな差は認めなかった。本剤投与群では、大腸内視鏡検査日に血中マグネシウム値の軽度の上昇（0.14 mmol/L）が認められ、ニフレッ

ク当日投与群では認められなかった。試験終了時では、本剤投与群の平均変化量は-0.02 mmol/L と減少した。

ビリルビン値において、ベースラインで基準値範囲内であったが大腸内視鏡検査日に基準値範囲を上回った被験者の割合は、本剤投与群 20.5%、ニフレック当日投与群 18.5%であった。しかし、試験終了時に基準値範囲を上回った被験者の割合は本剤投与群 2.0%、ニフレック当日投与群 2.5%のみであり、ビリルビン値の上昇は一過性であった。アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及びグルコースでも同様の傾向が認められたが、臨床的に問題となるものではなかった。

血中尿素窒素（BUN）値において、ベースラインで基準値範囲内であったが大腸内視鏡検査日に基準値範囲を下回った被験者の割合は、本剤投与群 25.3%、ニフレック当日投与群 10.4%でみられた。しかし、試験終了時に基準値範囲を下回った被験者の割合は本剤投与群 2.6%、ニフレック当日投与群 1.0%のみであり、BUN の減少は一過性であった。Cl 値でも同様の傾向が認められたが、臨床的に問題となるものではなかった。

マグネシウム値において、ベースラインで基準値範囲内であったが大腸内視鏡検査日に基準値範囲を上回った被験者の割合は、本剤投与群 18.7%であり、ニフレック当日投与群ではみられなかった。しかし、試験終了時に基準値範囲を上回った被験者は本剤投与群及びニフレック当日投与群で各 1 例のみであり、マグネシウム値の上昇は一過性であった。

尿検査値について、ベースラインから大腸内視鏡検査日及び試験終了時までの平均変化量は小さく、本剤の各投与群とニフレック当日投与群との間に明らかな差は認めなかった。また、尿検査値がベースラインで基準値範囲内であったが、大腸内視鏡検査日及び試験終了時に基準値範囲外へと変化した被験者の割合は少なく、本剤投与群とニフレック当日投与群は同様であった。

バイタルサイン

バイタルサインについて、ベースラインから大腸内視鏡検査日及び試験終了時までの平均変化量は小さく、本剤の各投与群とニフレック当日投与群との間に明らかな差は認めなかった。

バイタルサインの異常変動の発現率は低く、収縮期血圧及び拡張期血圧の異常が認められた被験者は 632 例中 15 例（2.4%）、脈拍数の異常が認められた被験者は 632 例中 8 例（1.3%）であった。

投与群別では、収縮期血圧の異常は本剤分割投与群 10 例（4.7%；90 mmHg 未満 7 例、170 mmHg 超 3 例）、本剤前日投与群 3 例（1.4%；90 mmHg 未満 3 例）、ニフレック当日投与群 2 例（1.0%；90 mmHg 未満 2 例）で認められた。拡張期血圧の異常は本剤分割投与群 5 例（2.3%；50 mmHg 未満 3 例、105 mmHg 超 2 例）、本剤前日投与群 6 例（2.9%；50 mmHg 未満 5 例、105 mmHg 超 1 例）、ニフレック当日投与群 4 例（2.0%；50 mmHg 未満 2 例、105 mmHg 超 2 例）で認められた。いずれも逸脱の程度は小さいか、もしくは一過性の変動であった。

脈拍数の低下の異常（50 bpm 未満）は本剤分割投与群 3 例（1.4%）、本剤前日投与群 4 例（1.9%）及びニフレック当日投与群 1 例（0.5%）で認められたが、いずれも逸脱の程度は小さいか、もしくは一過性の変動であった。脈拍数の増加の異常（120 bpm 超）は認めなかった。

心電図

心電図パラメータにおいて、全ての計画された評価時点で、いずれの投与群でも PR、QRS、QT、QTcB 及び QTcF 間隔の平均値は基準値範囲内であった。また、心電図パラメータにおいて臨床的に注目すべき変化を認めた症例の割合は、本剤投与群とニフレック当日投与群との間に大きな差はなかった。心電図パラメータにおいて臨床的に注目すべき変化の発現率を表 2.5- 27 に示す。

表 2.5- 27　心電図パラメータの臨床的に注目すべき変化の発現率（安全性解析対象集団）

ECG Category	FE 999169 SD	FE 999169 DBD	FE 999169 Total	Niflec	Total
	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	n (%)
Summary (Mean) Heart Rate (bpm)					
Normal at Screening to ≤50 bpm and decrease from Screening of ≥15 bpm	0 (0)	1 (0.5)	1 (0.2)	2 (1)	3 (0.5)
Normal at Screening to ≥120 bpm and increase from Screening of ≥15 bpm	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Summary (Mean) PR Duration (msec)					
Normal at Screening to ≥220 msec	1 (0.5)	3 (1.4)	4 (1.0)	0 (0)	4 (0.6)
Summary (Mean) QRS Duration (msec)					
Normal at screening to ≥120 msec	8 (3.8)	6 (2.8)	14 (3.3)	5 (2.4)	19 (3.0)
QTcB - Bazett's Correction Formula (msec)					
Normal at screening to ≥450 msec	10 (4.7%)	18 (8.5%)	28 (6.6%)	14 (6.7%)	42 (6.6%)
Normal at screening to ≥480 msec	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Normal at screening to ≥500 msec	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Increase from screening to ≥30 msec	25 (11.7%)	26 (12.3%)	51 (12.0%)	27 (13.0%)	78 (12.3%)
Increase from screening to ≥60 msec	0 (0)	0 (0)	0 (0)	1 (0.5%)	1 (0.2%)
QTcF - Fridericia's Correction Formula (msec)					
Normal at screening to ≥450 msec	3 (1.4%)	5 (2.4%)	8 (1.9%)	4 (1.9%)	12 (1.9%)
Normal at screening to ≥480 msec	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Normal at screening to ≥500 msec	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Increase from screening to ≥30 msec	13 (6.1%)	17 (8.1%)	30 (7.1%)	14 (6.7%)	44 (7.0%)
Increase from screening to ≥60 msec	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)

SD=分割投与、DBD=前日投与、N=被験者数、n=全般的な心電図評価で、ベースラインで正常であり、ベースライン後の来院で一回以上各カテゴリに該当した被験者数；% = n/N × 100
引用元：000176 試験, EOT Table 7.3.5

臨床的に問題と判断された心電図の異常所見は、安全性解析対象集団の被験者全体の 632 例中 7 例（1.1%）に認められ、その内訳は、本剤分割投与群及びニフレック当日投与群各 2 例（1.0%）、本剤前日投与群 3 例（1.5%）であった。本剤前日投与群及びニフレック当日投与群のそれぞれ 1 例を除き、臨床的に問題と判断された心電図の異常所見は、試験終了時に認められた。これらの被験者で、電解質異常は認められなかった。

治験薬投与期間中に発現し、臨床的に問題と判断された心電図の異常所見が認められた被験者を表 2.5- 28 に示す。

表 2.5- 28　臨床的に問題と判断された心電図の異常所見が認められた被験者の一覧（安全性解析対象集団）

Subject No	Treatment	Age, Sex	Electrocardiogram evaluation			Adverse Events System Organ Class/ Preferred Term
			Screening Visit	Colonoscopy Visit	End of Trial Visit	
81011016	FE 999169 DBD	25, Male	Normal	Abnormal CS	Normal	心臓障害 右脚ブロック 胃腸障害 直腸炎
81011065	FE 999169 SD	55, Female	Normal	Normal	Abnormal CS	心臓障害 右脚ブロック
81041359	FE 999169 DBD	32, Male	Normal	Abnormal NCS	Abnormal CS	心臓障害 第二度房室ブロック
81041371	FE 999169 DBD	51, Male	Abnormal NCS	Abnormal NCS	Abnormal CS	心臓障害 第二度房室ブロック
81061500	Niflec	40, Female	Normal	Abnormal CS	Normal	胃腸障害 直腸炎 臨床検査 心電図異常 ST-T 波 尿中ケトン上昇
81071583	FE 999169 SD	55, Male	Normal	Normal	Abnormal CS	臨床検査 心電図異常 T 波
81071594	Niflec	63, Female	Normal	Normal	Abnormal CS	心臓障害 洞房ブロック

SD=分割投与、DBD=前日投与、Abnormal CS=臨床的に問題と判定された心電図異常、Abnormal NCS=臨床的に問題と判定されなかった心電図異常
事象名：MedDRA version 17.0
引用元：000176 試験, EOT Listing 7.2, Listing 9.3

5.2.3.5　腸管洗浄剤により誘発される可能性のある有害事象

電解質

マグネシウム値がベースラインで基準値範囲内であったが、大腸内視鏡検査日に基準値範囲を上回った被験者は、本剤投与群で 18.7%であり、ニフレック当日投与群ではいなかった。しかし、試験終了時に基準値範囲を上回った被験者は本剤投与群及びニフレック当日投与群で各 1 例のみであり、マグネシウム値の変化は一過性であった。

ナトリウム、カリウム及びカルシウム値がベースラインで基準値範囲内であったが、大腸内視鏡検査日に基準値範囲を下回った被験者の割合は低く、安全性解析対象集団の被験者全体のそれぞれ本剤投与群で 1.7%、0.5%及び 0.0%であった。これらの変化は軽度であり、心電図の異常変動とは関連がなかった。

腸管穿孔及び腸閉塞

腸管穿孔及び腸閉塞を発現した被験者はいなかった。

5.3 海外で実施した臨床試験（参考資料）

米国で実施した第Ⅲ相試験の FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では、大腸内視鏡検査を必要とする成人被験者を対象に、腸管洗浄での本剤（FE 2009-01 試験では分割投与、FE 2009-02 試験では前日投与）と HalfLytely（PEG 電解質溶液とビサコジル錠の組合せ製剤）との安全性を比較した。

中国で実施した第Ⅲ相試験の FE 999169 CS02 試験では、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験と同様のデザインで、大腸内視鏡検査を必要とする成人被験者を対象に、腸管洗浄での本剤（分割投与）と Hengkang Zhengqing（PEG 電解質溶液）との安全性を比較した。

カナダで実施した第Ⅱ相試験の C-01 試験では、70 歳以上の高齢被験者を対象に、本剤及びビサコジル錠を投与した時の腸管洗浄の安全性及び忍容性を評価した。

カナダで実施した第Ⅱ相試験の C-02 試験では、大腸内視鏡検査を必要とする 45 歳を超える被験者を対象として本剤を分割投与し、本剤の電解質及び循環状態並びに QTc に関する安全性を評価した。

カナダで実施した第Ⅳ相試験の C-03 試験では、大腸内視鏡検査を必要とする 18 歳以上 80 歳以下の被験者を対象に、本剤分割投与と前日投与の安全性を比較した。

000110 試験では、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の併合データ（臨床試験データベース）及びこれら 2 試験に参加した被験者から得られた追加調査データ（医療記録データ）を用いて、腎機能低下のリスク因子を検討することを目的としたレトロスペクティブ解析を行った。

5.3.1 安全性評価

海外で実施した第Ⅲ相試験（FE 2009-01 試験、FE 2009-02 試験及び FE 999169 CS02 試験）の安全性評価項目は、全ての有害事象及び重篤な有害事象、臨床検査結果（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍数及び体温）、12 誘導心電図及び身体所見とした。

海外で実施した第Ⅲ相試験のうち、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の安全性評価方法は、有害事象の治験薬との因果関係の判定区分、及び大腸内視鏡検査の適応となる所見（ポリープ及び憩室など）を有害事象とする規定以外は、000176 試験と同様であった。

FE 999169 CS02 試験の安全性評価方法については、000176 試験と比較し、有害事象の治験薬との因果関係の判定区分、各実施医療機関で臨床検査の分析をすること、並びに治験薬の薬理作用から予測できる場合であっても有害事象としたことの相異があった。

海外で実施した第Ⅲ相試験では、有害事象の治験薬との因果関係の判定区分は以下のとおりであった。

> FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験：治験責任（分担）医師により「Unrelated」「Unlikely」「Possible」「Probable」の 4 段階で評価され、「Possible」又は「Probable」と判定された場合に、副作用として集計した。
>
> FE 999169 CS02 試験：治験責任（分担）医師により「Confirmed relationship」「Highly probable relationship」「Possible relationship」「Possible not related」「Confirmed no relationship」の 5 段階で評価され、「Confirmed」「Highly probable」又は「Possible」と判定された場合に、副作用として集計した。

カナダで実施した第Ⅱ相及び第Ⅳ相試験の安全性評価項目は以下のとおりであった。

> C-01 試験及び C-02 試験：有害事象、体重変化、バイタルサイン、12 誘導心電図及び臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査）。

C-03 試験：有害事象、身体所見、バイタルサイン及び臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査及び尿検査）。

000110 試験では、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の 2 試験の全ての時点で得られた全ての関連データに加え、症例報告書に記録されていなかった臨床データとして、大腸内視鏡検査時に投与された点滴及びバイタルサイン、治験薬投与期間中に発現した新たな有害事象及び副作用などの情報を各実施医療機関から収集した。

5.3.2 試験対象集団

海外で実施した臨床試験のうち C-01 試験を除く全ての試験で、000176 試験と同様に、治験薬を投与された全ての被験者を安全性の解析対象とした。C-01 試験では、本剤を投与された被験者のうち 1 例から当局による調査に対する同意が取得できなかったため、この 1 例を解析対象から除外した。各試験の安全性解析対象集団は以下のとおりであり、このうち本剤を投与された被験者は計 832 例であった。

FE 2009-01 試験：本剤投与群（分割投与）305 例、HalfLytely 投与群 298 例、計 603 例。

FE 2009-02 試験：本剤投与群（前日投与）296 例、HalfLytely 投与群 302 例、計 598 例。

FE 999169 CS02 試験：本剤投与群（分割投与）146 例、Hengkang Zhengqing 投与群 149 例、計 295 例。

C-01 試験：49 例

C-02 試験：20 例

C-03 試験：16 例

FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の両試験の人口統計学的データは同様であり、各試験の投与群間でも同様であった。両試験ともに、安全性解析対象集団全体の平均年齢は約 56 歳であり、80%超が 65 歳未満であった。被験者の約 60%が女性であった。BMI の平均値は約 29 kg/m^2 であった［2.7.4.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性］。

FE 999169 CS02 試験の安全性解析対象集団全体の平均年齢は約 47 歳であり、約半数が女性であった。BMI の平均値は約 23 kg/m^2 であった［2.7.4.1.3 人口統計学的特性及びその他の特性］。

C-01 試験の安全性解析対象集団は、70 歳以上（範囲：70～85 歳）の男性 25 例及び女性 24 例であった。C-02 試験の安全性解析対象集団は、45 歳を超える健康な男性 7 例及び妊娠していない女性 13 例であった。C-03 試験の安全性解析対象集団は、47～74 歳の男性 11 例及び女性 5 例であった。

5.3.3 安全性の解析

5.3.3.1 有害事象の概要

海外で実施した臨床試験全体の安全性データから、本剤は安全性に優れ、忍容性は良好であることが示された。

C-01 試験、C-02 試験及び C-03 試験では、試験中の各評価時点又は試験完了後を問わず、被験者、看護師又は医師による有害事象及び重篤な有害事象の報告はなかった。したがって、以下には、海外で実施された臨床試験（参考資料）で報告された有害事象として、海外第Ⅲ相試験 3 試験で報告された有害事象のみを示した。

FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験で発現した有害事象の概要を表 2.5- 29 に示す。

FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では、全体の有害事象の発現率、重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象、高度の有害事象及び副作用の発現率について、投与群間又は試験間で明らかな差は認められなかった。ほとんどの有害事象の重症度は治験責任（分担）医師により軽度又は中等度と判定された。高度の有害事象のうち、腹痛 1 件（FE 2009-01 試験の HalfLytely 投与群）、頭痛 1 件（FE 2009-02 試験の本剤投与群）、浮動性めまい 1 件（FE 2009-02 試験の HalfLytely 投与群）が副作用と判定された。

表 2.5- 29　有害事象の概要（安全性解析対象集団：FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験）

	Trial FE 2009-01			Trial FE 2009-02		
	FE 999169	HalfLytely	Total	FE 999169	HalfLytely	Total
	N=305 n (%)	N=298 n (%)	N=603 n (%)	N=296 n (%)	N=302 n (%)	N=598 n (%)
Subjects with any TEAE	211 (69.2)	217 (72.8)	428 (71.0)	218 (73.6)	241 (79.8)	459 (76.8)
Deaths	0	0	0	0	0	0
SAEs	1 (0.3)	2 (0.7)	3 (0.5)	2 (0.7)	1 (0.3)	3 (0.5)
TEAE discontinuations	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0 [b]	1 (0.3)	1 (0.2)
Severe TEAEs	2 (0.7)	6 (2.0)	8 (1.3)	5 (1.7)	6 (2.0)	11 (1.8)
ADRs[a]	19 (6.2)	26 (8.7)	45 (7.5)	33 (11.1)	29 (9.6)	62 (10.4)

ADR=副作用、SAE=重篤な有害事象、TEAE=治験薬投与期間中に発現した有害事象
本剤の投与方法は、FE 2009-01 試験では分割投与、FE 2009-02 試験では前日投与であった。
[a]治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師により「Unrelated」「Unlikely」「Possible」「Probable」の 4 段階で評価され、「Possible」又は「Probable」と判定された場合に、副作用として集計した。
[b]本剤投与群の 1 例では、試験中止理由は「有害事象」と報告されたが、治験薬の処置が「中止」であった有害事象はなかった。
引用元：FE 2009-01 試験, Summary Table 14.3.1.1、FE 2009-02 試験, Summary Table 14.3.1.1

なお、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験のレトロスペクティブ解析（000110 試験）では、各試験でこれまでに報告された有害事象に加え、計 11 件の新たな有害事象が認められた。これらの追加報告された有害事象は主に大腸内視鏡検査での所見であった。追加報告された 11 件はいずれも軽度で、治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係は「unrelated」又は「unlikely」と判定された（詳細は［2.7.6.9.2.6 安全性の結果］参照）。

FE 999169 CS02 試験で発現した有害事象の概要を表 2.5- 30 に示す。

FE 999169 CS02 試験では、本剤投与群の有害事象及び副作用の発現率は、Hengkang Zhengqing 投与群よりも低かった。いずれの投与群でも、高度の有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。ほとんどの副作用は治験責任（分担）医師により軽度と判定された。

表 2.5- 30　有害事象の概要（安全性解析対象集団：FE 999169 CS02 試験）

AEs	FE 999169 (N=146)		Hengkang Zhengqing (N=149)		Total (N=295)	
	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
Any AEs	96 (65.8)	166	128 (85.9)	238	224 (75.9)	404
TEAEs	96 (65.8)	164	128 (85.9)	238	224 (75.9)	402
Deaths	(0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0
SAEs[a]	(0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0
Severe/life-threatening AEs	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0
AEs leading to withdrawal[a]	0 (0)	0	0 (0)	0	0 (0)	0
Adverse Drug Reactions[b]	77 (52.4)	105	102 (68.5)	174	179 (60.7)	279

AE=有害事象、ADR=副作用、SAE=重篤な有害事象、TEAE=治験薬投与期間中に発現した有害事象
[a]Hengkang Zhengqing 投与群の 1 例（被験者番号 01-005）は、治験薬投与前に 2 件の重篤な有害事象を発現した。
[b]治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師により「Confirmed relationship」「Highly probable relationship」「Possible relationship」「Possible not related」「Confirmed no relationship」の 5 段階で評価され、「Confirmed」「Highly probable」又は「Possible」と判定された場合に、副作用として集計した。
引用元：FE 999169 CS02 試験, Appendix A9-2 Table 9.2.1.4

以上、有害事象の概要について国内第Ⅲ相試験と海外第Ⅲ相試験を比較すると、有害事象の発現率は、FE 2009-01 試験、FE 2009-02 試験及び FE 999169 CS02 試験（それぞれ 69.2%、73.6%及び 65.8%）が 000176 試験（13.9%）よりも高かった。試験間で有害事象の発現率が異なったが、投与群間で明らかな差は認められなかった。副作用の発現率においても同様であった。試験間で有害事象発現率及び副作用の発現率が異なったことの理由として、評価回数及び有害事象収集方法の相異が考えられた。認められた有害事象及び副作用のほとんどが、軽度又は中等度であった。

5.3.3.2　比較的よく見られる有害事象

FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験のいずれかの投与群での発現率が 5%以上であった有害事象を表 2.5- 31 に、いずれかの投与群で発現率が 1%以上であった副作用を表 2.5- 32 に示す。

全体として、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験で報告された有害事象のほとんどは、器官別大分類の「胃腸障害」に分類される事象及び「良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）」に分類される事象（主に大腸腺腫）であった。悪心を除き、いずれかの投与群での発現率が 5%以上であった有害事象（基本語）は、大腸内視鏡検査の所見に関するものであった。

全体の副作用発現率は 10.4%であり、副作用の発現率について投与群間又は試験間に明らかな差はなかった。発現率が最も高かった副作用は、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の両試験で悪心であり、本剤投与群でそれぞれ 2.6%及び 3.0%、HalfLytely 投与群でそれぞれ 3.7%及び 4.3%であった。

表 2.5- 31　いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象（安全性解析対象集団：FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験）

System Organ Class /Preferred Term	Trial FE 2009-01			Trial FE 2009-02		
	FE 999169 N=305 n (%)	HalfLytely N=298 n (%)	Total N=603 n (%)	FE 999169 N=296 n (%)	HalfLytely N=302 n (%)	Total N=598 n (%)
Subjects with any TEAE	211 (69.2)	217 (72.8)	428 (71.0)	218 (73.6)	217 (72.8)	459 (76.8)
胃腸障害	162 (53.1)	187 (62.8)	349 (57.9)	183 (61.8)	201 (66.6)	384 (64.2)
痔核	54 (17.7)	59 (19.8)	113 (18.7)	85 (28.7)	81 (26.8)	166 (27.8)
憩室	60 (19.7)	72 (24.2)	132 (21.9)	63 (21.3)	85 (28.1)	148 (24.7)
結腸ポリープ	52 (17.0)	51 (17.1)	103 (17.1)	37 (12.5)	47 (15.6)	84 (14.0)
腸憩室	11 (3.6)	16 (5.4)	27 (4.5)	27 (9.1)	16 (5.3)	50 (8.4)
悪心	15 (4.9)	14 (4.7)	29 (4.8)	11 (3.7)	23 (7.6)	27 (4.5)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	62 (20.3)	57 (19.1)	119 (19.7)	53 (17.9)	61 (20.2)	114 (19.1)
大腸腺腫	56 (18.4)	51 (17.1)	107 (17.7)	47 (15.9)	57 (18.9)	104 (17.4)

TEAE=治験薬投与期間中に発現した有害事象
事象名：MedDRA version 17.0
引用元：FE 2009-01 試験, Summary Table 14.3.1.2、FE 2009-02 試験, Summary Table 14.3.1.2

表 2.5- 32　いずれかの投与群で発現率が 1%以上の副作用（安全性解析対象集団：FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験）

Preferred Term	Trial FE 2009-01			Trial FE 2009-02		
	FE 999169 N=305 n (%)	HalfLytely N=298 n (%)	Total N=603 n (%)	FE 999169 N=296 n (%)	HalfLytely N=302 n (%)	Total N=598 n (%)
Subjects with any ADR[a]	19 (6.2)	26 (8.7)	45 (7.5)	33 (11.1)	29 (9.6)	62 (10.4)
悪心	8 (2.6)	11 (3.7)	19 (3.2)	9 (3.0)	13 (4.3)	22 (3.7)
頭痛	5 (1.6)	5 (1.7)	10 (1.7)	8 (2.7)	5 (1.7)	13 (2.2)
嘔吐	3 (1.0)	10 (3.4)	13 (2.2)	4 (1.4)	6 (2.0)	10 (1.7)
悪寒	0	3 (1.0)	3 (0.5)	-	-	-

ADR=副作用
[a]治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師により「Unrelated」「Unlikely」「Possible」「Probable」の 4 段階で評価され、「Possible」又は「Probable」と判定された場合に、副作用（ADR）として集計した。
事象名：MedDRA version 17.0
引用元：FE 2009-01 試験, Summary Table 14.3.1.5、FE 2009-02 試験, Summary Table 14.3.1.5

FE 999169 CS02 試験のいずれかの投与群での発現率が 5%以上であった有害事象を表 2.5- 33 に、いずれかの投与群で発現率が 1%以上であった副作用を表 2.5- 34 に示す。

いずれかの投与群で発現率が 5%以上であった有害事象は全て、器官別大分類の「胃腸障害」に分類される事象であった。悪心及び嘔吐の発現率は、本剤投与群で Hengkang Zhengqing 投与群よりも低く、腹部膨満及び腹痛の発現率は両投与群で同様であった。

全体の副作用発現率は 60.7%であり、000176 試験並びに FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験よりも高かった。副作用の多くは、器官別大分類の「胃腸障害」（58.3%）に分類される事象であり、悪心が 34.6%、腹部膨満が 31.9%の被験者で認められた。全体の副作用発現率は本剤投与群で Hengkang Zhengqing 投与群よりも低く、同様に「胃腸障害」の副作用の発現率は本剤投与群で Hengkang Zhengqing 投与群よりも低かった。器官別大分類の「臨床検査」に分類される副作用は被験者全体の 4.4%に発現し、「代謝および栄養障害」に分類される副作用は被験者全体の 1.0%に発現したが、これらの事象の発現率に投与群間で明らかな差はなかった。

表 2.5- 33　いずれかの投与群で発現率が 5%以上の有害事象（安全性解析対象集団：FE 999169 CS02 試験）

System Organ Class /Preferred Term	FE 999169 (N=146)		Hengkang Zhengqing (N=149)		Total (N=295)	
	n (%)	Events	n (%)	Events	n (%)	Events
胃腸障害	90 (61.6%)	136	119 (79.9%)	212	209 (70.8%)	348
腹部膨満	65 (44.5%)	65	74 (49.7%)	74	139 (47.1%)	139
悪心	29 (19.9%)	29	73 (49.0%)	73	102 (34.6%)	102
腹痛	31 (21.2%)	31	28 (18.8%)	28	59 (20.0%)	59
嘔吐	6 (4.1%)	6	32 (21.5%)	32	38 (12.9%)	38

引用元：FE 999169 CS02 試験, Appendix A9-2 Table 9.3.1.3

表 2.5- 34　いずれかの投与群で発現率が 1%以上の副作用（安全性解析対象集団：FE 999169 CS02 試験）

System Organ Class /Preferred Term	FE 999169 (N=146)	Hengkang Zhengqing (N=149)	Total (N=295)
Total	77 (52.7)	102 (68.5)	179 (60.7)
胃腸障害	72 (49.3)	100 (67.1)	172 (58.3)
腹部膨満	43 (29.4)	51 (34.2)	94 (31.9)
悪心	29 (19.9)	73 (49.0)	102 (34.6)
腹痛	15 (10.3)	14 (9.4)	29 (9.8)
嘔吐	6 (4.1)	31 (20.8)	37 (12.5)
臨床検査	9 (6.2)	4 (2.7)	13 (4.4)
血中ビリルビン増加	6 (4.1)	4 (2.7)	10 (3.4)
トランスアミナーゼ上昇	2 (1.4)	0 (0.0)	2 (0.7)
代謝および栄養障害	2 (1.4)	1 (0.7)	3 (1.0)
電解質失調	2 (1.3)	1 (0.7)	3 (1.0)

引用元：FE 999169 CS02 試験, Appendix A9-2 Table 9.3.1.4

5.3.3.3　死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

死亡に至った有害事象

海外で実施した臨床試験（参考資料）で、死亡例はなかった。

重篤な有害事象

FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では、それぞれ 3 例（0.5%）3 件及び 3 例（0.5%）5 件の重篤な有害事象が認められた。

FE 2009-01 試験で発現した重篤な有害事象は、本剤投与群の 1 例で急性膵炎、HalfLytely 投与群の 2 例で非心臓性胸痛の 1 例、及び結腸癌の 1 例であった。

FE 2009-02 試験で発現した重篤な有害事象は、本剤投与群の 1 例で結腸癌、吻合合併症及び脱水、もう 1 例で急性冠動脈症候群であり、HalfLytely 投与群の 1 例はイレウスであった。

これらの重篤な有害事象は全て、治験薬との因果関係は治験責任（分担）医師により否定（「unrelated」又は「unlikely」と判定）され、転帰は回復であった。

FE 2009-02 試験のデータベース固定以降に、1 例が肝臓の腺癌と診断された。本事象は治験薬との因果関係を「unlikely」と判定され、治験総括報告書の重篤な有害事象の要約には含めなかった。

重篤な有害事象の発現率又は内容について、試験間及び投与群間に明らかな差はなかった。

投与中止に至った有害事象

FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験で有害事象により試験を中止した被験者は少なく（0.2%）、FE 2009-02 試験の本剤投与群で 1 例、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の HalfLytely 投与群で各 1 例であった。

本剤投与群の 1 例は、嘔吐、胃炎及び食道炎により試験を中止した。治験責任（分担）医師は嘔吐と治験薬との因果関係を「possible」と判定し、他の事象と治験薬との因果関係を「unrelated」と判定した。

HalfLytely 投与群の 1 例は、悪心により試験を中止した。治験責任（分担）医師は悪心と治験薬との因果関係を「probable」と判定した。

HalfLytely 投与群のもう 1 例は、嘔吐、浮動性めまい、片頭痛及び失神により試験を中止した。治験責任（分担）医師は嘔吐、浮動性めまい及び片頭痛と治験薬との因果関係を「possible」と判定し、失神と治験薬との因果関係を「unlikely」と判定した。

FE 999169 CS02 試験では、治験薬の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

治験薬の投与中止に至った有害事象の叙述を臨床的安全性の概要の［2.7.4.2.2.2 投与中止に至った有害事象の叙述］に示す。

5.3.3.4　臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

臨床検査値

血液学的検査値及び血液生化学的検査値について、いずれの試験においても、ベースラインから大腸内視鏡検査日及び試験終了時までの変化量は小さく、投与群間で明らかな差はなかった。また、血清マグネシウム以外の検査値において、基準値範囲内から基準値範囲外へと変化した被験者数の割合は小さいか又は比較対照薬との間に明らかな差を認めなかった。

FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では、基準値上限を超える血中マグネシウム値の上昇を認めた被験者の割合は本剤投与群でそれぞれ 11.6%及び 8.7%、HalfLytely 投与群でそれぞれ 0.0%及び 0.3%であり、本剤投与群の割合が高かった。血清マグネシウム値の上昇の多くは大腸内視鏡検査日に認められ、その後基準値範囲内まで回復した。FE 999169 CS02 試験では、基準値上限を超える血中マグネシウム値の上昇を認めた被験者の割合は、本剤投与群 4.2%、Hengkang Zhengqing 投与群 4.9%であり投与群間で差がなかった。本剤はマグネシウムを含有するため、本剤を服用することにより基準値を超える血中マグネシウム値の上昇を示す症例を認めたが、その変動は一過性であった。

尿検査値について、いずれの試験においても、ベースラインから大腸内視鏡検査日及び試験終了時までの変化量は小さく、投与群間又は試験間で明らかな差を認めなかった。FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では、大腸内視鏡検査日に尿 pH が基準値範囲外に変化した被験者の割合は、本剤投与群でそれぞれ 23.4%及び 29.4%、HalfLytely 投与群で 7.6%及び 5.9%であり、本剤投与群の割合が高かった。これは、本剤が投与された被験者のマグネシウム排泄量が増加したためと考えられた。大腸内視鏡検査後 24 時間～48 時間には、多くの被験者の尿 pH は基準値範囲内であり、血清マグネシウムと同様、その変動は一過性であった。

バイタルサイン

バイタルサインについて、いずれの試験においても、ベースラインから大腸内視鏡検査日及び試験終了時までの変化量は小さく、各試験間及び投与群間で明らかな差を認めなかった。また、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では、バイタルサインに顕著な異常値への変化を認めた被験者の割合は少なく、低血圧の発現率が本剤投与群で HalfLytely 投与群よりも高くなる傾向は認められなかった。C-01 試験では、大腸内視鏡検査日の仰位脈拍数は平均で 4.4 beats/min 増加し、立位脈拍数は約 10 beats/min 増加したが、収縮期血圧には臨床的に問題となる変化は認められなかった。

心電図

心電図パラメータ（PR、QRS、QT、QTcB 及び QTcF 間隔）について、いずれの試験においても、ベースラインから大腸内視鏡検査日及び試験終了時までの変化量は小さく、各試験間及び投与群間で明らかな差を認めなかった。また、心電図パラメータにおいて臨床的に注目すべき変化を認めた症例の割合についても投与群間で大きな差はなく、本剤の投与が房室伝導、心脱分極又は再分極に及ぼす影響は小さいと考えられた。

5.4 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.4.1 腎機能不全の患者

000176 試験の部分集団解析及びレトロスペクティブな腎機能の検討試験（000110 試験）の結果を示す。

5.4.1.1 000176 試験の部分集団解析

000176 試験では、腎機能不全の患者（スクリーニング時に血中クレアチニン値又は血中カリウム値が基準値上限を上回った患者）を除外したため、クレアチニンクリアランスが比較的低い被験者を選択し、評価した。

スクリーニング時にクレアチニンクリアランスが基準値下限（67 mL/min）であった被験者は 28 例であり、その内訳は本剤分割投与群 8 例、本剤前日投与群 13 例及びニフレック当日投与群 7 例であった。

これらの症例において、大腸内視鏡検査日に基準域上限を超える血中マグネシウム値の上昇が、本剤分割投与群で 1 名、本剤前日投与群で 5 名に認められたが、試験終了時の血中マグネシウム値は基準域内であり一過性の変動であった。また、大腸内視鏡検査日における心拍数及び心電図において臨床的に問題となる変化は認められなかった。本剤分割投与群及びニフレック当日投与群各 1 例で、ベースラインに対して 30 msec を超える QTcF の延長が認められたが、QTcF が 450msec を超える症例は認められなかった。

5.4.1.2 000110 試験

本剤の持続的又は遅発性の腎機能低下の発現に関連するリスク因子を同定することを目的に、大腸内視鏡検査の前処置として本剤又は HalfLytely を用いた腸管洗浄を実施した被験者を対象として行われた FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験に基づくレトロスペクティブな試験を実施した。

その結果、腎機能低下のリスクに影響する因子として、合併症（糖尿病、慢性腎疾患、心臓血管系疾患、うっ血性心不全及び肝硬変）の有無、併用薬（鎮静剤、麻酔剤、非ステロイド性抗炎症剤（NSAID）、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、アンジオテンシン受容体阻害剤、チアジド系利尿剤及びループ系利尿剤）の有無、及び鎮静剤の追加使用の有無が同定されたが、本剤と比較対照薬である HalfLytely との間に腎機能に影響を及ぼすリスク因子に差は認められなかった。

以上より、腎機能が低下した患者が本剤の服用により不整脈等を引き起こす可能性を示唆した結果は得られておらず、また、本剤特有の腎機能に影響を及ぼすリスクは特定されなかった。しかしながら、本剤に含まれるマグネシウムにより、腎機能が著しく低下している場合には高マグネシウム血症の発生のおそれがあること、また、本剤投与後の多量の水分摂取により腎臓に過剰な負荷がかかり更なる排泄障害の発生が考えられることから、重度の腎機能障害のある患者は禁忌とし、中等度以下の患者は慎重投与として注意喚起することとした。

5.4.2 高齢者

5.4.2.1 000176 試験

000176 試験で、65 歳以上、65 歳未満で部分集団解析を実施した。本剤の 65 歳以上の有害事象発現率は 11.8% (8/68 例)であり、65 歳未満は 14.3% (51/356 例)であった。また、65 歳以上に特に多く認められた有害事象はなかった。

5.4.2.2 C-01 試験

大腸内視鏡検査を必要とする 70 歳以上の高齢被験者を対象に、電解質及び循環動態を中心に本剤の安全性、忍容性及び有効性を検討する第Ⅱ相試験（C-01 試験）を実施した。

その結果、被験者、看護師又は医師による有害事象の報告はなく、臨床的に問題となる臨床検査値及びバイタルサインの変動は認められなかった。これらから、本剤は 70 歳以上の高齢者集団において安全で、忍容性は良好であることが確認された。

以上より、高齢者への投与時の安全性が懸念される結果は得られていないが、一般的に高齢者においては生理機能が低下していること、非高齢者と比べ水分と電解質の摂取が不十分となる恐れがあることから、高齢者に対して本剤は慎重に投与するよう注意喚起し、水分貯留の変化、電解質バランスの異常による兆候又は症状の発現に留意し、発現が認められた場合の対応について使用上の注意に記載することとした。

5.5 併用薬

本剤を用いた薬物相互作用臨床試験は実施されていない。しかしながら、下記に示す本剤との薬物相互作用が懸念された。

本剤は腸管洗浄剤であり消化管通過速度を速めることから、本剤が他の経口投与薬剤（抗てんかん薬、避妊薬、抗糖尿病薬及び抗生物質など）の吸収を変化させる可能性があること。

本剤はマグネシウムを含むことから、テトラサイクリン系及びフルオロキノロン系抗生物質、鉄剤、ジゴキシン、クロルプロマジン、ペニシラミンなどと難溶性のキレートを形成する可能性があること。

本剤はカリウム排泄を増加させる可能性があることから、低カリウム血症を伴う可能性のある薬剤（利尿剤、リチウム若しくは副腎皮質ステロイドなど、又は、低カリウム血症が既知の副作用である強心配糖体を有する薬剤、リチウム）を併用することにより、低カリウム血症を引き起こす可能性があること。

本剤により水分貯留及び電解質バランスの異常を引き起こす可能性があることから、NSAID 又は SIDAH（抗利尿ホルモン分泌異常症候群）を誘発する薬剤（三環系抗うつ薬、選択的セロトニン再取り込み阻害薬、抗精神病薬及びカルバマゼピンなど）との併用により疾患を誘発するリスクがあること。

これらのうち、特に注意喚起が必要と考えられるマグネシウムによるキレート化による他剤への影響、低カリウム血症発現、水分貯留・電解質異常のリスク増加に関し、使用上の注意／相互作用の項に記載することとした。

5.6 過量投与及び薬物乱用

臨床試験において過量投与の報告はない。しかしながら、本剤の 2 包を誤って同時に服用し、過量投与による激しい下痢を引き起こすおそれがあることから、使用上の注意／過量投与の項に、その旨を記載した。

薬物の乱用については、該当しない。

5.7 市販後データ

本剤は 1980 年 12 月（英国）の最初の承認以降、現在までに世界 60 以上の国又は地域で承認されている。

本剤の 2014 年 12 月 31 日までの本剤出荷量から、1 人あたり 2 包使用した場合の推定本剤使用患者数は、発売開始後 34 年間で延べ約 3,446 万人である。

副作用の報告は少なく、2014 年 12 月 31 日までのフェリング社の安全性情報データベースの市販後データでは、副作用の報告数は 10,000 処置あたり 1 件未満であり、重篤な副作用の報告数は計 259 件であった。

定期的安全性最新報告（PSUR）の報告期間中（1999 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日）に報告された世界各国の安全性情報は定期的に評価され、最新の企業中核データシート（CCDS）に反映されているが、現在までに、重要かつ未知重篤な副作用の発現など安全性上の問題が有効性に比して顕著である等の新たな知見、あるいは外国における緊急かつ重大な安全性に関する行政措置が実施されたような安全性に関する問題は報告されていない。

6　ベネフィットとリスクに関する結論

本剤は、2.5.1.2 FE 999169 の特徴に述べたように、世界 60 以上の国又は地域で承認されている経口腸管洗浄剤であり、米国、欧州、カナダの学会が発行している腸管洗浄剤に関する Consensus Statement やガイドライン等では、PEG 電解質溶液とおおむね同等の有効性を有し、忍容性や受容性が他剤に比べて優れた製剤であると位置付けられている。本剤の国内への導入にあたり実施した国内第Ⅲ相臨床試験（000176 試験）の臨床成績を踏まえ、本剤のベネフィットとリスクを以下に示す。

6.1　ベネフィット

（1）　腸管洗浄効果

1. 国内で広く用いられているニフレックと同様の腸管洗浄効果を示し、高い洗浄効果が期待できる。

000176 試験の結果、有効性の主要評価項目である独立中央判定委員会による腸管洗浄度評価スケールに基づく腸管洗浄度の有効率は、本剤分割投与群、本剤前日投与群及びニフレック当日投与群でそれぞれ 97.7%、92.0%及び 95.3%であり、本剤の高い腸管洗浄効果が示された。この本剤の全般的腸管洗浄効果は、腸管洗浄剤として国内で広く用いられているニフレックに対して非劣性であることが検証された。また、大腸部位別（直腸、S 状結腸、中位結腸（下行結腸、横行結腸）、上行結腸・盲腸）の腸管洗浄度について腸管洗浄度評価スケールを用いて評価した結果、本剤はいずれの大腸部位においても約 95%の高い腸管洗浄効果を示した。

（2）　患者受容性と利便性

1. 薬液の服用量が少量かつ風味に優れ、摂取する透明な飲料の選択が可能であり、患者の高い受容性が期待できる。

000176 試験で大腸内視鏡検査当日に実施した被験者質問票による受容性調査の結果、本剤は、飲みやすさ、全般的印象、味及び量に対する満足度について、ニフレックよりも優れていた。また、次回の大腸内視鏡検査で同じ治験薬の再処方を希望すると回答した被験者数は、ニフレック当日投与群よりも本剤の各投与群で多く、同じ治験薬の再処方を断ると回答した被験者数は、ニフレック当日投与群よりも本剤の各投与群で少なかった。

2. 2 種類の用法（分割投与と前日投与）が選択可能であり、患者利便性の向上が期待できる。

上記（1）-1. に述べたとおり、000176 試験の結果、本剤の 2 種類の用法について、腸管洗浄剤として国内で広く用いられている PEG 電解質溶液であるニフレックに劣らない腸管洗浄効果が示された。2 種類の用法の活用が可能な本剤は、大腸内視鏡検査の日程調整の上で利便性の高い経口腸管洗浄剤であると考えられた。

（3）　安全性

1. 有害事象発現率、副作用発現率は類薬（ニフレック）と同等である。

000176 試験における有害事象の発現状況は投与群間で同様であり、本剤分割投与群では 27/213 例（12.7%）42 件、本剤前日投与群では 32/211 例（15.2%）47 件、ニフレック当日投与群では 32/208 例（15.4%）38 件であった。ほとんどの有害事象は重症度が軽度から中等度であった。副作用の発現状況も投与群間で差はなく、本剤分割投与群では 19/213 例（8.9%）29 件、本剤前日投与群では 20/211 例（9.5%）29 件、ニフレック当日投与群では 23/208 例（11.1%）29 件であった。本剤の各投与群で死亡又は重篤な有害事象は発現しなかった。

2. 類薬で報告されている重大な有害事象・副作用は認められていない。

大腸内視鏡検査が必要とされる日本人患者を対象とした 000176 試験では、類薬で報告がある腸管穿孔、腸閉塞、虚血性大腸炎は認められなかった。

3. 海外での使用実績が豊富であり、高い安全性を示す。

本剤は、2014 年 12 月 31 日現在までに、世界中で累計 3,446 万人に使用されたと推定されており、市販後の有害事象は 1 万人に 1 件未満と報告されている。

以上のように、これらのベネフィットを備えた本剤は、医療現場が求める、腸管洗浄効果が高く患者の受容性に優れ、かつ安全な腸管洗浄剤と合致するものと考えた。

6.2 リスク

欧米で市販されている本剤の添付文書（［1.6 外国における使用状況等に関する資料］参照）では、本剤の服用に伴うリスクとして、以下の点に注意を喚起している。

1. 本剤服用による腸管内容物の増大や蠕動運動の亢進による腸管内圧の上昇により、腸管穿孔、腸閉塞、及び虚血性大腸炎を発症するおそれがある。また、消化管潰瘍や急性腹症などの消化器系障害の合併症又はその既往歴のある患者については、その症状の増悪又は顕在化する可能性がある。
2. 本剤に含有されているマグネシウムにより、血中マグネシウム濃度が上昇する可能性があり、高マグネシウム血症を起こすおそれがある。
3. 本剤服用により体液・電解質バランスが崩れ、低ナトリウム血症等を起こす可能性がある。

日本人患者を対象とした 000176 試験では、腸管穿孔、腸閉塞、及び虚血性大腸炎の有害事象は認められなかった。本剤投与群の 18.7%の被験者において、大腸内視鏡検査当日の血中マグネシウム値が基準値上限を超えたが、一過性であり臨床的に問題となる変化ではなかった。また、他の電解質や本剤投与後のバイタルサインデータ及び心電図データの変化において、本剤投与群とニフレック投与群とで大きな差は認められなかった。

したがって、これらのリスクに関連した日本人患者における新たな安全性上の懸念は認められなかったものの、腸管穿孔、腸閉塞、虚血性大腸炎は腸管洗浄剤の作用に基づく共通の副作用と考えられることから、これらのリスクについては国内の添付文書で注意喚起することとした。また、マグネシウムは本剤の含有成分であることから、特に腎機能障害のある患者や、生理機能が低下していることが多い高齢者は高マグネシウム血症を発症するリスクがあり、注意喚起することとした。類薬同様、本剤服用による嘔吐や下痢、あるいは本剤服用後の多量の水分摂取による電解質バランス異常から低ナトリウム血症等が起こるおそれがあることから、これらについても注意喚起することとした。

6.3 結論

本剤は、大腸内視鏡検査が必要とされる日本人患者を対象とした分割投与及び前日投与のいずれの用法でも大腸内視鏡検査の前処置において既承認薬と同等の腸管洗浄効果を示し、患者受容性が高く、かつ、安全性上の問題を認めず、忍容性が良好な経口腸管洗浄剤であることが確認された。

世界 60 以上の国又は地域で承認され、大腸内視鏡前処置等の腸管洗浄剤として利用されている本剤は、高い安全性と優れた腸管洗浄効果を有することに加え、国内における既承認薬と比較して患者受容性が高く、2 種類の用法の選択が可能な点で利便性が高い腸管洗浄剤であると考える。

大腸内視鏡検査の前処置に対する患者コンプライアンスの向上は、大腸内視鏡を用いた各大腸疾患の診断、検査、及び結腸粘膜の治療の成功、並びに大腸内視鏡検査の受診率の向上による大腸疾患の早期診断・早期治療に寄与できるものと考え、本剤を腸管洗浄剤の選択薬の一つとして医療現場に提供することは意義があると考える。

7 参考文献

(1) Forth W, Nell G, Rummel W, Andres H. The hydragogue and laxative effect of the sulfuric acid ester and the free diphenol of 4,4'-dihydroxydiphenyl-(pyridyl-2)-methane. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol. 1972; 274: 46-53.

(2) Hillestad B, Sund RB, Buajordet M. Intestinal handling of bisacodyl and picosulphate by everted sacs of the rat jejunum and stripped colon. Acta pharmacol.toxicol. 1982; 51: 388-94.

(3) Jauch R, Hankwitz R, Beschke K, Pelzer H. Bis(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane: The common laxative principle of bisacodyl and sodium picosulfate. Arzneim.Forsch.-Drug Res. 1975; 25: 1796-800.

(4) Pala G, Coppi G, Crescenzi E. On the laxative properties of sulfuric esters of phenols, with particular reference to 4,4'-(2-picolylidene)-bis-phenylsulfuric acid disodium salt (Picosulfol). Arch int Pharmacodyn. 1966; 164: 356-69.

(5) Pankaj JP. Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics. 11th ed. McGRAW-HILL; Chapter 37, Treatment of disorders of bowel motility and water flux; antiemetics; agents used in biliary and pancreatic disease; P. 992.

(6) 日本消化器内視鏡学会・消化器内視鏡技師制度委員会編集，消化器内視鏡技師のためのハンドブック第 6 版．医学図書出版株式会社；2007．P.46-7.

(7) 日本消化器内視鏡技師会内視鏡看護委員会，大腸内視鏡検査前処置に関する調査報告．Available from: http://www.jgets.jp/CFzenshoti_repo_sum2008..pdf

(8) Periodic Safety Update Report 第 11 版（2014 年 1 月 1 日～2014 年 12 月 31 日：2015 年 3 月 2 日発行）

(9) Belsey J, Epstein O, Heresbach D. Systematic review: oral bowel preparation for colonoscopy. Aliment Pharmacol Ther. 2007 Feb 15;25(4):373-84.

(10) Hookey LC, Vanner S. A review of current issues underlying colon cleansing before colonoscopy. Can J Gastroenterol. 2007 Feb;21(2):105-11.

(11) Tan JJY, Tjandra JJ. Which is the optimal bowel preparation for colonoscopy - a meta-analysis. Colorectal Dis. 2006 May;8(4):247-58.

(12) Wexner SD, Beck DE, Baron TH, Fanelli RD, Hyman N, Shen B, Wasco KE. A consensus document on bowel preparation before colonoscopy: prepared by a task force from the American Society of Colon and Rectal Surgeons (ASCRS), the American Society for Gastrointestinal Endoscopy (ASGE), and the Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons (SAGES). Dis Colon Rectum. 2006; 49: 792-809.

(13) Hassan C, Bretthauer M, Kaminski M F, Polkowski M, Rembacken B, Saunders B, Benamouzig R, Holme O, Green S, Kuiper T, Marmo R, Omar M, Petruzziello L, Spada C, Zullo A, Dumonceau JM. Bowel preparation for colonoscopy: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, Endoscopy. 2013; 45: 142-50.

(14) Barkun A, Chiba N, Enns R, Marcon M, Natsheh S, Pham C, Sadowski D, Vanner S. Commonly used preparations for colonoscopy: efficacy, tolerability, and safety-a Canadian Association of Gastroenterology position paper. Can J Gastroenterol. 2006; 20: 699-710.

(15) 木村明，佐野正敏，笹川力，黒川茂樹，大腸内視鏡･X 線検査前処置における Sodium Picosulfate（ラキソベロン液）の臨床的検討 I－大腸内視鏡検査の前処置薬として，基礎と臨床．1983；17：2667-74.

(16) Tsuruoka M. An improved colonoscopy preparation method and its acceptability by patients, Diagn Ther Endosc. 1995; 1: 141-5.

(17) 関根祐子，高井泰，西井修ら，婦人科領域における腹腔鏡下手術時の至適腸管洗浄法の確立，薬学雑誌．2001；121：637-45.

(18) 松平美貴子，野崎良一，山田一隆ら，大腸内視鏡検査前処置法の腸管内洗浄効果および受容性に関する検討－ラキソベロンとマグコロール P 等張液同時併用法の評価，日本大腸検査学会雑誌. 2002；19：127-33.

(19) 畑川幸生，小内信也，クエン酸マグネシウム等張液 900 ml とピコスルファートナトリウム 20 ml による全大腸内視鏡検査前処置法の検討，日本大腸検査学会雑誌．2002；19：246-9.

(20) 東久登，松本政雄，志田晴彦，大腸内視鏡検査前処置法の盲検化・ランダム化比較試験，日本大腸肛門病会誌．2004；57：191-7.

(21) Dohmoto M. Preparation for colonoscopy using 1,000 mL Magcorol P isotonic solution in the absence of dietary restrictions or use of purgatives on the preceding day, Rev Gastroenterol Peru. 2007; 27: 376-81.