2.7.1 生物薬剤学及び関連する分析法の概要

目次

1 背景及び概観....3
1.1 分析法....3
1.1.1 ピコスルファート定量法のバリデーションの概要....3
1.1.2 BHPMの定量法のバリデーションの概要....3
2 個々の試験結果の要約....4
2.1 分析法バリデーションの結果....4
2.2 長期保存安定性試験....5
3 全試験を通しての結果の比較と解析....6
4 付録....7

表の目次

表 2.7.1- 1 ヒト血漿中ピコスルファート濃度測定法の真度及び精度....4
表 2.7.1- 2 ヒト血漿中 BHPM 濃度測定法の真度及び精度....4
表 2.7.1- 3 ヒト尿中ピコスルファート濃度測定法の真度及び精度....4
表 2.7.1- 4 ヒト尿中 BHPM 濃度測定法の真度及び精度....5

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	
BHPM	bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane; desacetylbisacodyl	
CV	coefficient of variance	変動係数
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
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

1 背景及び概観

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。以下に米国第 I 相試験である 000017 試験［000017 試験：添付資料 5.3.3.1-1］で用いられた測定方法について記述する。

血漿中及び尿中のピコスルファート並びにその活性代謝物である bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane（BHPM）を測定するため分析法を確立した［[redacted]041 試験：添付資料 5.3.1.4-4、[redacted]-11-082 試験：添付資料 5.3.1.4-1］。また、尿中の BHPM 総濃度（BHPM + BHPM グルクロン酸抱合体）の測定方法を確立した。これらの測定方法を用いて測定した 000017 試験の結果を［2.7.2 臨床薬理の概要］に要約した。

1.1 分析法

ヒト生体試料（血漿［[redacted]-11-083A 試験：添付資料 5.3.1.4-2］及び尿［[redacted]-11-083B 試験：添付資料 5.3.1.4-3］）中のピコスルファート及び活性代謝物である BHPM は、[redacted]の[redacted] 96-well を用い精製した後、LC-MS/MS を用いて測定した。本法では、ピコスルファート及び BHPM を同じクロマトグラム中で測定し、その測定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 を用いて測定した。

1.1.1 ピコスルファート定量法のバリデーションの概要

ピコスルファートは、[redacted]により開発された LC-MS/MS を用いて定量した（血漿及び尿でのバリデーションはそれぞれ［[redacted]041 試験］及び［[redacted]-11-082 試験］参照）。バリデーションにより確認された 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。ピコスルファートの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。

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

1.1.2 BHPMの定量法のバリデーションの概要

BHPM は、[redacted]により開発された LC-MS/MS を用いて定量した（血漿及び尿でのバリデーションはそれぞれ［[redacted]041 試験］及び［[redacted]-11-082 試験］参照）。バリデーションにより確認された 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。BHPM の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。

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

2　個々の試験結果の要約

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。以下に血漿中及び尿中のピコスルファート及び BHPM の分析法のバリデーション結果並びに長期保存安定性試験の結果について示す。

2.1　分析法バリデーションの結果

ヒト血漿中濃度測定法における真度及び精度を、ピコスルファートについて表 2.7.1- 1 に、BHPM について表 2.7.1- 2 に示す。

表 2.7.1- 1　ヒト血漿中ピコスルファート濃度測定法の真度及び精度

	Plasma Concentration of Picosulfate (ng/mL)			
	0.100	**0.300**	**3.00**	**18.0**
Mean inter-occasion accuracy (% bias)	-4.8	+6.5	+5.4	+0.4
Mean inter-occasion precision (% CV)	7.7	8.2	6.2	9.3

CV=変動係数

表 2.7.1- 2　ヒト血漿中 BHPM 濃度測定法の真度及び精度

	Plasma Concentration of BHPM (ng/mL)			
	0.100	**0.300**	**3.00**	**18.0**
Mean inter-occasion accuracy (% bias)	+3.2	+5.7	+2.8	-3.5
Mean inter-occasion precision (% CV)	9.2	7.7	4.4	9.7

CV=変動係数、BHPM = bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane

ヒト尿中濃度測定法における真度及び精度を、ピコスルファートについて表 2.7.1- 3 に、BHPM について表 2.7.1- 4 に示す。

表 2.7.1- 3　ヒト尿中ピコスルファート濃度測定法の真度及び精度

	Urine Concentration of Picosulfate (ng/mL)			
	1.50	**4.50**	**30.0**	**240**
Mean inter-occasion accuracy (% bias)	-1.1	4.6	0.0	6.6
Mean inter-occasion precision (% CV)	13.2	8.3	9.8	6.1

CV=変動係数

表 2.7.1- 4　　ヒト尿中 BHPM 濃度測定法の真度及び精度

	Urine Concentration of BHPM (ng/mL)			
	1.50	**4.50**	**30.0**	**240**
Mean inter-occasion accuracy (% bias)	-0.1	1.4	0.9	-5.6
Mean inter-occasion precision (% CV)	3.7	3.4	7.5	3.9

CV=変動係数、BHPM = bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane

2.2　　長期保存安定性試験

長期凍結保存安定性試験の結果、ヒト血漿におけるピコスルファート及び BHPM は、20℃ ± 5℃ 及び -75℃ ± 15℃ の条件において 125 日間安定であった［[redacted]041 試験, Amendment 01：添付資料 5.3.1.4-4］。また、ヒト尿中では-75° C ± 15° C の条件において 133 日間安定であった［[redacted]-11-082：添付資料 5.3.1.4-1］。

ピコスルファート、ピコスルファート D-13（内部標準物質）、BHPM、及び BHPM D-13（内部標準物質）は 5℃ ± 3℃ の条件で 96 日間安定であった［[redacted]041 試験, Amendment 02：添付資料 5.3.1.4-4］。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

4 付録

該当なし

2.7.2 臨床薬理の概要

目次

1 背景及び概観....3

2 個々の試験結果の要約....5

2.1 ヒト生体試料を用いた試験 5

2.2 臨床薬理試験 5

3 全試験を通しての結果の比較と解析....9

4 特別な試験....10

5 付録....11

6 参考文献....12

表の目次

表 2.7.2- 1 生体試料試験及び臨床薬理試験の概要....3

表 2.7.2- 2 FE 999169 配合内用剤（2 包、6 時間間隔）投与後のピコスルファートの薬物動態パラメーター（000017 試験；N=16）....6

表 2.7.2- 3 FE 999169 配合内用剤（2 包、6 時間間隔）投与後のマグネシウムの薬物動態パラメーター（000017 試験；N=16）....8

図の目次

図 2.7.2- 1 ピコスルファートの平均血漿中濃度推移（000017 試験；N=16）....6

図 2.7.2- 2 ベースライン補正前及び補正後のマグネシウムの平均血清中濃度推移（000017 試験；N=16）....7

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	
Ae	total amount recovered in urine of each molecular entity during the collection period	評価期間の尿中総排泄量
AUC_t	the area under the concentration-time curve, from time 0 to the last sample time	薬剤投与から最終検体採取時点までの血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積
AUC	the area under the concentration-time curve from time 0 to infinity	薬剤投与から無限大時間までの血漿（血清）中濃度－時間曲線下面積
BHPM	bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane; desacetylbisacodyl	
C_{max}	maximum plasma (serum) concentration	最高血漿（血清）中濃度
C_{max} (first pouch)	maximum concentration in the 0-6 hour observation period (peak from first pouch)	薬剤投与から 6 時間まで（1 包目）の最高血漿（血清）中濃度
CYP	cytochrome P450	チトクローム P450
Fe	fraction of the administered dose excreted unchanged in urine	未変化体の尿中排泄率
SD	standard deviation	標準偏差
$t_{½}$	apparent first-order terminal elimination half-life	見かけの消失半減期（一次）
T_{max}	time of the maximum plasma (serum) concentration	最高血漿（血清）中濃度到達時間
T_{max} (first pouch)	Time of the maximum concentration in the 0-6 hour window (time of first pouch peak)	薬剤投与から 6 時間まで（1 包目）の最高血漿（血清）中濃度到達時間

1 背景及び概観

FE 999169 配合内用剤（以下、本剤）の有効成分は、ピコスルファートナトリウム水和物（Disodium 4,4'-(pyridin-2-ylmethylene)bis(phenyl sulfate) monohydrate）、酸化マグネシウム及び無水クエン酸である。ピコスルファートナトリウム水和物、及び酸化マグネシウムと無水クエン酸が水に溶解することで生成するクエン酸マグネシウムは、いずれもその特性が十分に明らかな下剤であり、実臨床で単独又は併用で広く用いられている。本剤を用いて行われた、生体試料を用いた試験及び臨床薬理試験の概要を表 2.7.2- 1 に示す。

表 2.7.2- 1　生体試料試験及び臨床薬理試験の概要

Study ID	Design	Treatments	Number of subjects treated with FE 999169	Population
Clinical Pharmacology Studies				
［000017 試験］	Open-label, single-arm study	One dose of FE 999169 (2 pouches administered with a 6-hour interval)	17 (10 females and 7 males) with 16 evaluable subjects	Non-smoking, healthy subjects 22 to 64 years of age with a normal defecation pattern and no history of gastrointestinal disorders

Study ID	Aim	Concentration range	Enzymes	Biomaterial
Human Biomaterial Studies				
［[redacted]115030 試験］	Inhibiting potential of picosulfate on major drug metabolizing CYP450 enzymes	0.018 to 18 µM	CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 and CYP3A4/5	Microsomes; pooled from 16 human donors
［[redacted]113031 試験］	Induction potential of picosulfate on major drug metabolizing CYP450 enzymes	0.018 to 1.8 µM	CYPlA2, CYP2B6 and CYP3A4/5	Fresh cultured human hepatocytes from three human donors

CYP= チトクローム P450

ピコスルファートナトリウム水和物は、局所的に刺激性瀉下作用を示す一連のフェノールエステル化合物（ビサコジルを含む）の一つである。ピコスルファートナトリウム水和物（及びビサコジル）の瀉下作用は、活性代謝物である bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane（BHPM、文献ではデアセチルビサコジルとも記載される）への変換に依存し、ピコスルファートが大腸内細菌叢由来の微生物により代謝され、大腸で活性代謝物が生成することで発揮する(1)。生体内での代謝は微生物由来のスルファターゼ又は硫酸転移酵素によるものと考えられている(2)。腸管でのピコスルファートナトリウム水和物の吸収はわずかであり、吸収されたピコスルファートは、BHPM グルクロン酸抱合体として尿中に排泄される(1) (3) (4) (5)。

クエン酸マグネシウムは塩類下剤である。マグネシウム塩（クエン酸マグネシウム、硫酸マグネシウム、水酸化マグネシウム又は酸化マグネシウム）は長年にわたり広く用いられた下剤の一つであり、

経口投与されたマグネシウム塩は、腸管内腔の水分量を増加させ、腸の蠕動運動を刺激することで瀉下効果を発揮する。経口投与されたマグネシウム塩のうち、一部は吸収され尿中に、残りは糞中に排泄される。

ピコスルファートナトリウム水和物は、米国の本剤開発時では新有効成分含有医薬品であったことから、ピコスルファートの曝露によるチトクローム P450（CYP）の阻害及び誘導を評価する *in vitro* 試験を実施した［[redacted]115030 試験：添付資料 4.2.2.6-1、[redacted]113031 試験：添付資料 4.2.2.6-2］。

健康成人を対象に米国で第 I 相試験を実施し、本剤 1 用量（2 包、6 時間間隔）を投与した際のピコスルファート、BHPM 及びマグネシウムの薬物動態パラメーターを評価した［000017 試験：添付資料 5.3.3.1-1］。

2　個々の試験結果の要約

2.1　ヒト生体試料を用いた試験

***in vitro* での薬物相互作用試験：［[redacted]115030 試験］及び［[redacted]113031 試験］**

ピコスルファートが併用投与薬剤の代謝を阻害する可能性を評価するため、主要な薬物代謝酵素である CYP（CYP1A2、CYP2B6、CYP2C8、CYP2C9、CYP2C19、CYP2D6 及び CYP3A4/5）に及ぼすピコスルファートの影響を検討した。

16 例の提供者の検体をプールしたヒト肝ミクロソームを用いて、CYP 分子種の活性に対するピコスルファートの直接阻害作用、時間依存的阻害作用及び代謝依存的阻害作用を評価した。ピコスルファートの濃度は 0.018～18 µmol/L とし、CYP 分子種に対する既知の直接阻害剤及び代謝依存的阻害剤を陽性対照として評価した。

その結果、評価したすべての CYP 分子種に対して、ピコスルファートは直接的な、時間依存的な又は代謝依存的な阻害作用を示さなかった［[redacted]115030 試験］。

3 例の提供者から得られたヒト初代肝細胞を用いて、ピコスルファートの CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 に対する誘導作用を評価した。ピコスルファートの濃度は 0.018～18 µmol/L とし、陽性対照として CYP1A2 ではオメプラゾール、CYP2B6 ではフェノバルビタール、CYP3A4/5 ではリファンピンを用いて評価した。

その結果、CYP1A2、CYP2B6 及び CYP3A4/5 のいずれに対しても、ピコスルファートは誘導作用を示さなかった［[redacted]113031 試験］。

2.2　臨床薬理試験

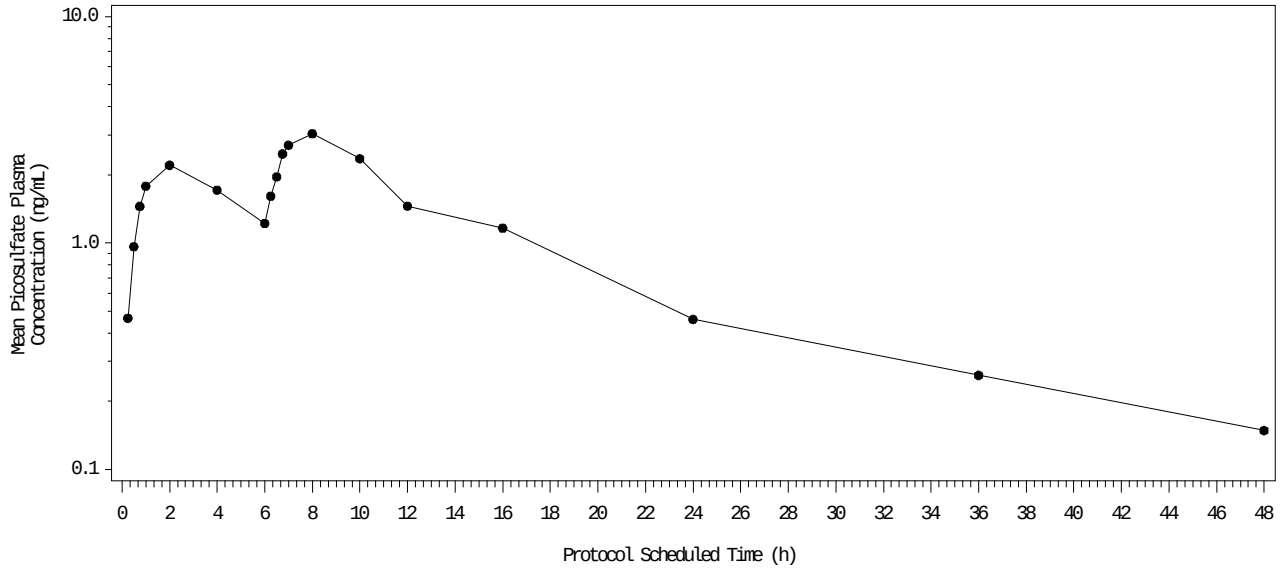
健康成人を対象とした、FE 999169 配合内用剤を投与した際のピコスルファート、BHPM 及びマグネシウムの薬物動態パラメーターを検討する非盲検、単一群試験：［000017 試験］

米国第 I 相試験である 000017 試験で、本剤 1 用量（2 包、6 時間間隔）を投与した際のピコスルファート、その活性代謝物である BHPM 及びマグネシウムの薬物動態パラメーターを評価した。

17 例（男性 7 例、女性 10 例）が本試験に組み入れられ、試験を完了した 16 名を薬物動態解析の対象集団とした。中止した 1 例は、静脈の確保が難しく医師の判断により中止した症例であり、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

被験者は本剤 1 包目を服用後、1 回量を 8 オンス（240 mL）の透明な飲料を 1 時間に 1 回程度の頻度で 5 回飲用した。本剤 2 包目の服用後も、1 回量を 8 オンス（240 mL）の透明な飲料を同頻度で更に 3 回飲用した。本剤 1 包目の服用から 48 時間まで、治験実施計画書の規定した各評価時点において血液及び尿を採取した。

薬物動態解析対象集団のピコスルファートの平均血漿中濃度推移を図 2.7.2- 1 に示す。



引用元：000017 試験, Figure 14.2.1.2

図 2.7.2- 1　ピコスルファートの平均血漿中濃度推移（000017 試験；N=16）

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（表 2.7.2- 2）。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。ピコスルファートの尿中排泄量は 0.019 ± 0.009 mg であり、これは投与したピコスルファートナトリウム量の 0.11%に相当した。

表 2.7.2- 2　FE 999169 配合内用剤（2 包、6 時間間隔）投与後のピコスルファートの薬物動態パラメーター（000017 試験；N=16）

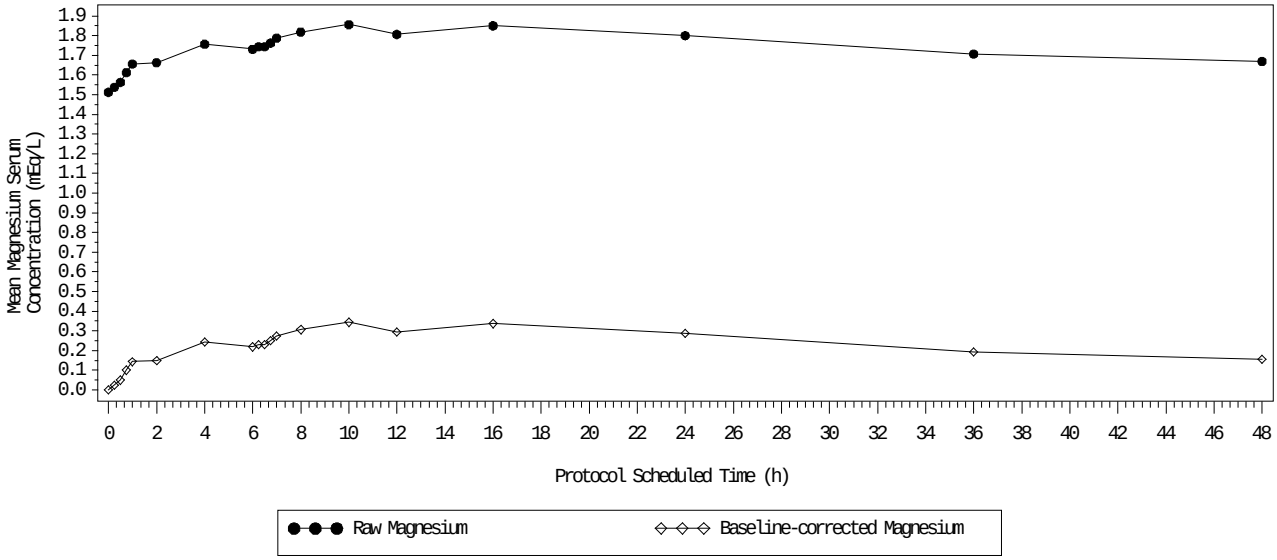
Pharmacokinetic Parameter	Unit	Mean (± SD)	Minimum	Median	Maximum
C_{max}	ng/mL	3.2 (2.6)	1.2	2.7	12.4
C_{max} (first sachet)	ng/mL	2.3 (1.4)	0.9	2.1	7.0
T_{max}	hr	7.1 (2.1)	2.0	8.0	10.0
T_{max} (first sachet)	hr	1.9 (1.0)	0.5	2.0	4.0
AUC_{0-t}	ng*hr/mL	37.8 (32.6)	13.7	28.8	154.8
AUC^{0-inf}	ng*hr/mL	40.0 (32.5)	14.9	30.9	156.4
$t_{½}$	hr	7.4 (3.2)	4.0	6.5	17.9
Ae	mg	0.019 (0.009)	0.009	0.017	0.046
fe	%	0.19 (0.09)	0.1	0.2	0.5

引用元：000017 試験, Table 14.2.1.2, Table 14.2.4.2

ピコスルファート投与後の BHPM の血漿中濃度は低く、血漿中濃度が定量可能（定量下限よりも高い濃度）であった被験者は 3 例のみであった。得られた BHPM の血漿中濃度から正確な薬物動態の特性について評価はできなかった。

BHPM の尿中排泄量は 0.0011 ± 0.0018 mg であった。ピコスルファート代謝体の排泄経路の一つがグルクロン酸抱合であることを評価するため、尿をグルクロニダーゼで処理した後 BHPM を測定した［[redacted]-11-083B 試験：添付資料 5.3.1.4-3］。その結果、これまでの報告と一致し、排泄された BHPM の多くがグルクロン酸抱合体であった。

血清中マグネシウム濃度はいずれも試験期間を通して基準値範囲内であった。ベースライン補正後のマグネシウム濃度は、補正前の約 1/5 であった（図 2.7.2- 2）。ベースライン補正前のマグネシウムの C_{max} は 1.9 mEq/L、T_{max} は本剤 1 包目投与後 10 時間であった（表 2.7.2- 3）。



引用元：000017 試験, Figure 14.2.3.1

図 2.7.2- 2　ベースライン補正前及び補正後のマグネシウムの平均血清中濃度推移（000017 試験；N=16）

表 2.7.2- 3　FE 999169 配合内用剤（2 包、6 時間間隔）投与後のマグネシウムの薬物動態パラメーター（000017 試験；N=16）

Pharmacokinetic parameter	Unit	Mean (± SD)	Minimum	Median	Maximum
Raw Magnesium					
C_{max}	mEq/L	1.9 (0.2)	1.6	1.9	2.3
C_{max} (first pouch)	mEq/L	1.8 (0.1)	1.5	1.8	2.1
T_{max}	hr	10.0 (4.0)	4.0	10.0	16.1
T_{max} (first pouch)	hr	3.4 (1.1)	1.0	4.0	4.0
AUC_t	hr*mEq/L	84.2 (5.3)	75.3	83.3	97.2
Baseline corrected Magnesium					
C_{max}	mEq/L	0.4 (0.1)	0.3	0.4	0.6
C_{max} (first pouch)	mEq/L	0.3 (0.1)	0.2	0.2	0.4
T_{max}	hr	10.0 (4.0)	4.0	10.0	16.1
T_{max} (first pouch)	hr	3.4 (1.1)	1.0	4.0	4.0
AUC_t	hr*mEq/L	11.4 (3.0)	5.6	11.1	15.4

引用元：000017 試験, Table 14.3.2.1, Table 14.3.2.2

3　全試験を通しての結果の比較と解析

該当なし

4　特別な試験

本剤は大腸内視鏡検査前の腸管洗浄を目的とした単回投与の薬剤であることから、腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象とした薬物動態試験を実施しなかった。

5 付録

該当なし

6 参考文献

(1) Jauch R, Hankwitz R, Beschke K, Pelzer H. Bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane: the common laxative principle of bisacodyl and sodium picosulfate. Arzneimittelforschung. 1975;25(11):1796-800.

(2) Kim DH, Hyun SH, Shim SB, Kobashi K. The role of intestinal bacteria in the transformation of sodium picosulfate. Jpn J Pharmacol. 1992 May;59(1):1-5.

(3) 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.

(4) 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-Schmiederberg's Arch Pharmacol. 1972; 274: 46-53.

(5) Fork FT, Ekberg O, Nilsson G, Rerup C, Skinhøj A. Colon cleansing regimens. A clinical study in 1200 patients. Gastrointest Radiol. 1982;7(4):383-9.

2.7.3 臨床的有効性の概要

目次

1 背景及び概観....4
1.1 有効性評価に用いた臨床試験....4
1.2 試験デザイン....4
1.2.1 試験デザインの概要....6
1.2.2 対象....6
1.2.3 対照薬....7
1.2.4 無作為化及び盲検化....7
1.2.5 用量、投与方法及び投与期間....8
1.2.6 FE 999169配合内用剤服用後の水分飲用....9
1.3 評価方法....9
1.3.1 腸管洗浄度評価方法....9
1.3.2 評価スケール....11
1.3.3 被験者受容性評価方法....12
1.4 解析方法....13
1.4.1 解析対象集団....13
1.4.2 解析方法....14
2 個々の試験結果の要約....16
2.1 国内第Ⅲ相臨床試験（評価資料）....16
2.1.1 000176試験....16
2.2 海外で実施した臨床試験（参考資料）....22
2.2.1 FE2009-01及びFE2009-02試験....22
2.2.2 FE999169 CS02試験....26
2.2.3 C-01試験....31
2.2.4 C-03試験....31
3 全試験を通しての結果の比較と解析....33
3.1 試験対象集団....33
3.2 全有効性試験の結果の比較検討....35
3.2.1 全般的腸管洗浄度の有効率....35
3.2.2 Ottawaスケールの合計スコア....36
3.2.3 被験者受容性の評価....37
3.3 部分集団における結果の比較....41
4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析....42
5 効果の持続、耐薬性....43
6 付録....44
7 参考文献....47

表の目次

表 2.7.3- 1 有効性評価に用いた臨床試験一覧.....5
表 2.7.3- 2 個々の試験の有効性の評価項目.....10
表 2.7.3- 3 腸管洗浄度評価スケール.....11
表 2.7.3- 4 Aronchick スケール.....11
表 2.7.3- 5 Ottawa スケール.....12
表 2.7.3- 6 有効性の主要評価項目：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）.....17
表 2.7.3- 7 有効性の主要評価項目：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（PP 解析対象集団）.....17
表 2.7.3- 8 有効性の副次評価項目：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）.....18
表 2.7.3- 9 全般的腸管洗浄効果における独立中央判定委員会が判定した有効率と実施医療機関の治験責任（分担）医師が判定した有効率の一致割合.....19
表 2.7.3- 10 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）.....20
表 2.7.3- 11 000176 試験の被験者質問票の要約（ITT 解析対象集団） 1/2.....21
表 2.7.3- 12 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（有効性の主要解析：ITT 解析対象集団）.....23
表 2.7.3- 13 Ottawa スケールに基づく大腸部位別腸管洗浄度の有効率の非劣性解析（有効性の主要解析：ITT 解析対象集団）.....24
表 2.7.3- 14 Visit 3 での被験者質問票（ITT 解析対象集団） 1/2.....25
表 2.7.3- 15 有効性の主要評価項目：Ottawa スケールの合計スコア（FAS 及び PP 解析対象集団：FE 999169 CS02 試験）.....27
表 2.7.3- 16 有効性の主要解析：非劣性解析（FAS 及び PP 解析対象集団：FE 999169 CS02 試験）.....27
表 2.7.3- 17 大腸部位別の Ottawa スケールのスコアの統計解析（FAS 及び PP 解析対象集団：FE 999169 CS02 試験）.....28
表 2.7.3- 18 被験者質問票の要約（FAS 及び PP 解析対象集団：FE 999169 CS02 試験） 1/2.....29
表 2.7.3- 19 受容性及び忍容性の統計解析（FAS 及び PP 解析対象集団：FE 999169 CS02 試験）.....31
表 2.7.3- 20 各試験の人口統計学的データの比較.....34
表 2.7.3- 21 各試験で用いた評価スケール及びその評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率の比較.....36
表 2.7.3- 22 各試験の Ottawa スケールの合計スコアの比較.....37
表 2.7.3- 23 000176 試験、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の患者受容性の比較（ITT 解析対象集団） 1/2.....39
表 2.7.3- 24 腸管洗浄効果に対する性の影響.....41
表 2.7.3- 25 腸管洗浄効果に対する年齢の影響.....41
表 2.7.3- 26 有効性に関する試験の概要 1/3.....44

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	
ANCOVA	analysis of covariance	共分散分析
ASCRS	American Society of Colon and Rectal Surgeons	
ASGE	American Society for Gastrointestinal Endoscopy	
BMI	body mass index	
CHF	congestive heart failure	うっ血性心不全
CI	confidence interval	信頼区間
DBD	day before dosing schedule	前日投与方法
DF	degree of freedom	自由度
FAS	full analysis set	最大解析対象集団
FDA	Food and Drug Administration	米国食品医薬品局
GFR	glomerular filtration rate	糸球体濾過量
IBD	inflammatory bowel disease	炎症性腸疾患
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	
LSM	least squares mean	最小二乗平均値
NA	not applicable	
PEG	polyethylene glycol	ポリエチレングリコール
PP	per protocol	治験実施計画書に適合した
Q1	first quartile	第 1 四分位数
Q3	third quartile	第 3 四分位数
SAGES	Society of American Gastrointestinal and Endoscopic Surgeons	
SD	split dosing schedule	分割投与方法
SD*	standard deviation	標準偏差

1 背景及び概観

1.1 有効性評価に用いた臨床試験

FE 999169 配合内用剤（以下、本剤）の有効性は、国内で実施した第Ⅲ相試験［000176 試験：添付資料 5.3.5.1-1］を評価資料として検討した。

米国で実施した第Ⅲ相試験［FE 2009-01 試験：添付資料 5.3.5.1-2、FE 2009-02 試験：添付資料 5.3.5.1-3］(1) (2)、中国で実施した第Ⅲ相試験［FE 999169 CS02 試験：添付資料 5.3.5.1-4］、並びにカナダで実施した第Ⅱ相試験［C-01 試験：添付資料 5.3.5.2-1］及び第Ⅳ相試験［C-03 試験：添付資料 5.3.5.2-3］の 5 試験を参考資料として検討した。

1.2 試験デザイン

有効性評価対象試験の試験デザインを表 2.7.3- 1 に示す。

表 2.7.3- 1　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	
							Intent-to-Treat	Per Protocol
評価	000176 （Ⅲ） ［CTD 5.3.5.1-1］	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） ［CTD 5.3.5.2-1］	カナダ ／1 施設	2008 年 8 月～ 2010 年 7 月	非盲検、単群、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） ［CTD 5.3.5.1-2］	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	304 例 297 例	277 例 274 例
	FE 2009-02 （Ⅲ） ［CTD 5.3.5.1-3］	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	294 例 300 例	260 例 280 例
	FE 999169 CS02 （Ⅲ） ［CTD 5.3.5.1-4］	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） ［CTD 5.3.5.2-3］	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 Zhengqin=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、Intent-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。

1.2.1 試験デザインの概要

国内第Ⅲ相試験 000176 試験、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 試験はいずれも無作為化、多施設共同、評価者盲検、実薬対照並行群間比較試験であった。カナダで実施した第Ⅱ相試験 C-01 試験は単群試験であり、第Ⅳ相試験 C-03 試験は無作為化、非対照試験であった。

国内第Ⅲ相臨床試験

国内第Ⅲ相試験である 000176 試験は、無作為化、多施設共同、評価者盲検、実薬対照並行群間比較試験であり、ポリエチレングリコール含有電解質溶液（PEG 電解質溶液）であるニフレック配合内用剤（以下、ニフレック）を対照薬として、本剤分割投与群（大腸内視鏡検査前日 1 回・大腸内視鏡検査当日 1 回投与）及び本剤前日投与群（大腸内視鏡検査前日 2 回投与）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。主要評価項目は、独立中央判定委員会の評価結果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（全ての大腸部位の評価が 1 又は 2 であった被験者（有効例）の割合）とし、非劣性限界値を -0.1（-10%）とした。また、Ottawa スケール及び被験者質問票を用いて有効性・受容性を検討した。

海外で実施した臨床試験

米国第Ⅲ相試験である FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験は、無作為化、多施設共同、並行群間、評価者盲検、実薬対照比較試験であり、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）を対照薬として、それぞれ本剤分割投与群（FE 2009-01 試験）及び本剤前日投与群（FE 2009-02 試験）の HalfLytely 投与群に対する非劣性を検証することを目的とした。腸管洗浄効果については、Aronchick スケールを用いた治験責任（分担）医師の評価結果にて、大腸全体の評価が Excellent 又は Good であった被験者（有効例）の割合（全般的腸管洗浄度の有効率）を主要評価項目とし、非劣性限界値を -9%とした。また、Ottawa スケール及び被験者質問票を用いて有効性・受容性を検討した。

中国第Ⅲ相試験である FE 999169 CS02 試験も、無作為化、多施設共同、評価者盲検、実薬対照並行群間比較試験であり、PEG 電解質溶液である Hengkang Zhengqing を対照薬として、本剤分割投与群の Hengkang Zhengqing 投与群に対する非劣性を検証することを目的とした。腸管洗浄効果については、治験責任（分担）医師が評価した Ottawa スケールの合計スコアを主要評価項目とし、非劣性限界値を 1.2 とした。

カナダで実施した C-01 試験は、単群、観察試験であり、高齢者での Aronchick スケール及び Ottawa スケールに基づく有効性評価、並びに被験者質問票による腸管洗浄に対する受容性評価を目的とした。同様にカナダで実施した C-03 試験は、無作為化、単施設、第Ⅳ相試験であり、Aronchick スケールに基づき本剤の分割投与方法及び前日投与方法の有効性を示すことを目的とした。

1.2.2 対象

国内第Ⅲ相試験 000176 試験及び海外で実施された臨床試験の対象は、大腸内視鏡検査を必要とする成人男性及び女性であった。その中でカナダで実施された C-01 試験は高齢者を対象とした臨床試験であった。大腸内視鏡実施前の排便状況など各試験で選択基準・除外基準に一部違いは認められるものの、被験者の対象はほぼ同様であった。

国内第Ⅲ相臨床試験

国内第Ⅲ相試験である 000176 試験は、大腸内視鏡検査を必要とする成人男性及び女性（20 歳以上、80 歳以下）であり、大腸内視鏡検査前の 1 週間に 3 回以上の自然な排便がある患者を組入れ対象とした。急性の外科的腹部疾患（急性腸閉塞、腸穿孔など）、活動性の炎症性腸疾患（IBD）、大腸の手術

歴（虫垂切除、痔核手術又は過去の内視鏡的処置は除く）、結腸の疾患、腹水、消化管疾患及び上部消化管手術歴がある患者は組入れ対象から除外した。

海外で実施した臨床試験

米国第Ⅲ相試験である FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験は、大腸内視鏡検査を必要とする 18 歳以上、80 歳以下の男性及び女性で、000176 試験と同様、大腸内視鏡検査前の 1 ヵ月間で、1 週間に 3 回以上の自然な排便がある患者を対象とした。急性の外科的腹部疾患（急性腸閉塞、腸穿孔など）、IBD、大腸の手術歴（虫垂切除、痔核手術又は過去の内視鏡的処置は除く）、結腸の疾患、腹水、消化管疾患及び上部消化管手術歴がある患者は組入れ対象から除外した。

中国第Ⅲ相試験である FE 999169 CS02 試験は、大腸内視鏡検査を必要とする 18 歳以上、70 歳以下の男性及び女性を組入れ対象とした。000176 試験、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験と同様の除外基準を設定したが、大腸内視鏡検査前の 1 ヵ月間で、1 週間に 3 回以上の自然な排便があることは選択基準としなかった。

カナダで実施した C-01 試験は高齢者を対象とした試験であり、大腸内視鏡検査を実施予定の 70 歳以上の男性及び女性を組入れ対象とした。うっ血性心不全（CHF）、腎機能不全〔糸球体濾過量（GFR）が 60 mL/min/1.73m^2 未満〕、イレウス、腸閉塞、以前に直腸結腸の手術歴、腹水、IBD、過去 6 ヵ月以内の心筋梗塞又は不安定狭心症のある患者は組入れ対象から除外した。C-03 試験は、大腸内視鏡検査を実施予定の 18 歳以上、80 歳以下の男性及び女性で、大腸内視鏡検査前の 1 ヵ月間で、1 週間に 3 回以上の自然な排便がある患者を対象とした。急性の外科的腹部疾患（急性腸閉塞、腸穿孔など）、IBD、大腸の手術歴（虫垂切除、痔核手術又は過去の内視鏡的処置は除く）、結腸の疾患、腹水、消化管疾患及び上部消化管手術歴がある患者は除外した。

1.2.3 対照薬

国内第Ⅲ相試験 000176 試験、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 試験はいずれも実薬対照デザインであり、4 試験全てで対照薬として PEG 電解質溶液を用いた。カナダで実施された C-01 試験及び C-03 試験は対照薬を設定しなかった。

国内第Ⅲ相臨床試験

国内第Ⅲ相試験である 000176 試験で対照薬として用いたニフレックは、国内で製造販売承認されている標準的な経口腸管洗浄剤であり、大腸内視鏡検査前処置に対する臨床効果は、著効例が 65.9%（508/771 例）であり有効以上が 95.6%（737/771 例）である(3)。

海外で実施した臨床試験

米国第Ⅲ相試験である FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では、米国で製造販売承認されている HalfLytely（ビサコジル錠を含む）を対照薬とした。PEG 電解質溶液は、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 で標準的な腸管洗浄剤とされている。

中国第Ⅲ相試験である FE 999169 CS02 試験では、中国で製造販売承認されている PEG 電解質溶液である Hengkang Zhengqing を対照薬とした。

カナダで実施した C-01 試験及び C-03 試験では、対照薬を設定しなかった。

1.2.4 無作為化及び盲検化

国内第Ⅲ相試験 000176 試験、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 試験は、いずれも無作為化、評価者盲検デザインで実施した。カナダで実施された C-01 試験は非盲検試験であり、C-03 試験は評価者盲検試験であった。

国内第Ⅲ相臨床試験

国内第Ⅲ相試験である 000176 試験は、ブロック法を用いた無作為割付け（ブロックサイズ: 6）を行った。評価に係るバイアスを最小限にするため、独立中央判定委員会を設置し、実施医療機関の治験責任（分担）医師により撮影された写真を用いて腸管洗浄度を判定した。また、実施医療機関の治験責任（分担）医師による評価のバイアスを取り除くため、実施医療機関では指名された非盲検治験コーディネーター、治験薬管理者及び被験者を除き、本治験に関わる全てのスタッフを盲検とした。

海外で実施した臨床試験

米国第Ⅲ相試験である FE 2009-01 試験、FE 2009-02 試験及び中国第Ⅲ相試験である FE 999169 CS02 試験では、独立中央判定委員会は設置しなかった。実施医療機関の治験責任（分担）医師による評価のバイアスを取り除くため、実施医療機関では指名された非盲検治験コーディネーター、治験薬管理者及び被験者を除き、本治験に関わる全てのスタッフを盲検とした。

カナダで実施した C-01 試験は非盲検試験であり、C-03 試験は評価者盲検試験であった。C-03 試験では、本剤の 2 種類の投与方法（分割投与方法又は前日投与方法）のいずれかに無作為割付けした。

1.2.5 用量、投与方法及び投与期間

国内第Ⅲ相試験 000176 試験、あるいは海外で実施された臨床試験の本剤の投与方法は、分割投与方法（大腸内視鏡検査前日に 1 回、及び大腸内視鏡検査当日 1 回投与）又は前日投与方法（大腸内視鏡検査前日 2 回投与）を用いた。分割投与方法を用いた試験は、国内第Ⅲ相試験 000176 試験、米国第Ⅲ相試験 FE 2009-01 試験、中国第Ⅲ相試験 FE 999169 CS02 試験、カナダで実施された C-01 試験及び C-03 試験であった。前日投与方法を用いた試験は、国内第Ⅲ相試験 000176 試験、米国第Ⅲ相試験 FE 2009-02 試験、カナダで実施された C-01 試験及び C-03 試験であった。

国内第Ⅲ相臨床試験

国内第Ⅲ相試験である 000176 試験では、本剤は、分割投与方法〔大腸内視鏡検査前日に 1 回（17 時～21 時）、及び大腸内視鏡検査当日 1 回投与（検査約 4 時～9 時間前）〕又は前日投与方法（大腸内視鏡検査前日 2 回投与、16 時～18 時及び 22 時～24 時）の 2 種類の投与方法とした。対照薬であるニフレックは、当日投与方法（大腸内視鏡検査当日に排泄液が透明になるまで 2～4 L を服薬する）とした。本剤の用量、投与方法及び投与期間は海外で承認された用法・用量を参考とし、ニフレックは国内の添付文書に記載の用法・用量とした。

海外で実施した臨床試験

米国第Ⅲ相試験である FE 2009-01 試験では、本剤は、分割投与方法〔大腸内視鏡検査前日に 1 回（17 時～21 時）、及び大腸内視鏡検査当日 1 回投与（検査約 5～9 時間前）〕とし、対照薬である HalfLytely は、前日投与方法（大腸内視鏡検査前日の午後にビサコジル錠 2 錠を投与後、2 L を服用）とした。別の米国第Ⅲ相試験である FE 2009-02 試験では、本剤は、当日投与方法（大腸内視鏡検査前日 2 回投与、16 時～18 時及び 22 時～24 時）とし、対照薬である HalfLytely は、前日投与方法とした。

中国第Ⅲ相試験である FE 999169 CS02 試験では、本剤は、分割投与方法〔大腸内視鏡検査前日に 1 回（20 時～21 時）、及び大腸内視鏡検査当日 1 回投与（検査約 4 時～6 時間前）〕とし、対照薬である Hengkang Zhengqing は、当日投与方法（大腸内視鏡検査当日 2L を服用）とした。

カナダで実施された C-01 試験では、本剤の分割投与方法〔大腸内視鏡検査前日に 1 回（20 時）、及び大腸内視鏡検査当日 1 回投与（6 時）〕又は前日投与方法（大腸内視鏡検査前日 2 回投与、16 時及び 22 時）の 2 種類のいずれかを大腸内視鏡検査予定時間に合わせて選択した。C-03 試験では、本剤の 2 種類の投与方法の有効性を評価するため、分割投与方法〔大腸内視鏡検査前日に 1 回（17 時～21 時）、及び大腸内視鏡検査当日 1 回投与（検査約 2 時～4 時間前）〕又は当日投与方法（大腸内視鏡検査前日 2 回投与、16 時～18 時、及び 22 時～24 時）を無作為割付けした。

1.2.6 FE 999169 配合内用剤服用後の水分飲用

国内第Ⅲ相試験 000176 試験と米国第Ⅲ相試験 FE 2009-01 試験・FE 2009-02 試験、及びカナダで実施された C-03 試験の水分飲用の指示はほぼ同様であり、本剤 1 回目服用後の水分飲料は最低約 1250 ml、本剤 2 回目服用後の水分飲料は約 750 ml を飲用するよう規定した。中国第Ⅲ相試験 FE 999169 CS02 試験及びカナダで実施の C-01 試験はそれよりも多い水分飲用の指示をおこなった。

国内第Ⅲ相臨床試験

国内第Ⅲ相試験である 000176 試験では、本剤の分割投与方法の場合は、1 回目の服用後数時間の間に水などの透明な飲料を、1 回量を約 250 mL として最低 5 回飲用し、2 回目の服用後には大腸内視鏡検査の 2 時間前までに水などの透明な飲料を、1 回量を約 250 mL として最低 3 回飲用することとした。また、本剤の前日投与方法の場合は、1 回目の服用後に水などの透明な飲料を、1 回量を約 250 mL として 2 回目の服用前までに最低 5 回飲用し、2 回目の服用後には大腸内視鏡検査の 2 時間前までに水などの透明な飲料を、1 回量を約 250 mL として最低 3 回飲用するとした。なお、いずれの投与方法でも、摂取する水分は透明な飲料とし、半量以上を水以外の透明な飲料とした。本剤服用後の水分飲用の指示は、海外で承認された指示を参照した。

海外で実施した臨床試験

米国第Ⅲ相試験である FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験での水分飲用の指示は、1 回量が約 240 mL（8 オンス）である以外、国内で実施した 000176 試験と同じであった。

中国第Ⅲ相試験である FE 999169 CS02 試験では、1 回目服用後から就寝までの間に水を 1500～2000 mL 飲用し、2 回目服用後に水を 750 mL 飲用することとした。

カナダで実施した C-01 試験では、大腸内視鏡検査前日にスポーツ飲料を含む透明な飲料を最大 4L 飲用することとし、C-03 試験では、1 回量を約 240 mL として 1 回目の服用後に 5 回、2 回目の服用後に 3 回、透明な飲料を飲用することとした。

1.3 評価方法

1.3.1 腸管洗浄度評価方法

本剤の臨床試験の腸管洗浄度の評価・判定には、複数の評価スケール（腸管洗浄度評価スケール、Aronchick スケール、及び Ottawa スケール）が用いられた。また、本剤の有用性評価の一つとして、腸管洗浄度の評価・判定に加えて本剤の患者受容性を評価する目的で、被験者質問票による調査を実施した。

個々の試験の有効性の評価項目を表 2.7.3- 2 に示す。

国内第Ⅲ相臨床試験

国内第Ⅲ相試験である 000176 試験では、主要評価項目に「腸管洗浄度評価スケール」を用いた。000176 試験では、全ての部位の評価が 1 又は 2 であった被験者（有効例）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。副次評価項目として、Ottawa スケールの合計スコアを用いた有効性評価、被験者質問票による受容性の調査も実施した。

海外で実施した臨床試験

米国第Ⅲ相試験である FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では、主要評価項目に Aronchick スケールを用いた。大腸全体の評価が Excellent 又は Good（それぞれスコア 1 又は 2）であった被験者（有効例）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。副次評価項目として、Ottawa スケールを用いた有効性評価、被験者質問票による受容性の調査も実施した。

中国第Ⅲ相試験である FE 999169 CS02 試験は、Ottawa スケールの合計スコアを主要評価項目として評価し、被験者質問票による受容性の調査も実施した。

カナダで実施した C-01 試験は Ottawa スケールの合計スコアと Arronchick スケールを用いたスコアの平均値を、C-03 試験は Aronchick スケールを用いたスコアの平均値を求め評価した。

表 2.7.3- 2　個々の試験の有効性の評価項目

評価項目	評価資料		参考資料				
	000176		FE 2009-01	FE 2009-02	FE 999169 CS02	C-01	C-03
	（日本）		（米国）	（米国）	（中国）	（カナダ）	（カナダ）
評価者	C	I	I	I	I	I	I
腸管洗浄度評価スケール							
全般的腸管洗浄度の有効率	◎	○	—	—	—	—	—
大腸部位別腸管洗浄度の有効率	○	○	—	—	—	—	—
Aronchick スケール							
全般的腸管洗浄度の有効率	—	—	◎	◎	—	—	—
スコア	—	—	—	—	—	◎	◎
Ottawa スケール							
全般的腸管洗浄度の有効率	—	—	○	○	—	—	—
大腸部位別腸管洗浄度の有効率 [a]	—	—	○	○	—	—	—
全般的残渣量評価 [b]	—	—	○	○	—	—	—
合計スコア [c]	—	○	○	○	◎	◎	○
大腸部位別スコア [c]	—	—	—	—	○	—	○
全般的残渣量のスコア	—	—	—	—	○	—	—
大腸内視鏡検査の実施状況の評価 [d]	—	—	—	—	○	—	—
被験者質問票による患者受容性	—	○	○	○	○	○	○

C＝独立中央判定委員会による評価、I＝実施医療機関の治験責任（分担）医師による評価
◎=主要評価項目、○=副次評価項目、—=該当せず

a　FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では、上行結腸洗浄度の有効率を副次評価項目の一つとして設定し、その他の大腸部位での腸管洗浄度及び全般的腸管洗浄度とは別に評価した。

b　FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では、全般的残渣量のスコアの平均値は算出せず、スコア別の被験者の割合を投与群間で比較した。

c　C-03 試験では、Ottawa スケールの合計スコア及び部位別スコアを投与群間で比較しているものの、治験総括報告書にそれらの平均値は提示されていない。

d　FE 999169 CS02 試験では、大腸内視鏡検査完了した被験者の割合、臨床診断に成功した被験者の割合、腸管洗浄が不十分なために再検査を必要とした被験者の割合を比較した。

1.3.2 評価スケール

1.3.2.1 腸管洗浄度評価スケール

腸管洗浄度評価スケールは（表 2.7.3- 3）、国内の既承認の腸管洗浄剤の開発に用いられた評価スケールであり、残便の状況から内視鏡による観察が可能かどうかを大腸部位別（直腸、S 状結腸、下行結腸、横行結腸、上行結腸・盲腸）に 1～5 の段階でスコア化し、スコアが低いほど良好な腸管洗浄効果を示す。

表 2.7.3- 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

1.3.2.2 Aronchick スケール

Aronchick スケール（表 2.7.3- 4）は古くからある、最も単純な評価スケールである(4)。粘膜における可視度及び残便の状況から大腸全体を 1～4 の段階でスコア化し、スコアが低いほど良好な腸管洗浄効果を示す（1：Excellent、4：Inadequate）。

表 2.7.3- 4 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

1.3.2.3 Ottawaスケール

Ottawa スケール(5)（表 2.7.3- 5）のスコアは、Aronchick スケールと同様、粘膜における可視度及び残便の状況から判断されるが、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（横行結腸及び下行結腸）及び直腸-S 状結腸〕のスコア（0～4）及び全般的残渣量のスコア（0：少量、1：中等量、2：多量）の合計により計算される。全般的腸管洗浄度は 0（最高）～12（最低）であり、さ

らに全般的残渣量のスコア 0～2 が加算される。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。

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、各部位及び全ての部位の評価が 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 2.7.3- 5　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： 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。

1.3.3　被験者受容性評価方法

本剤の有効性を評価した 6 試験全てで、被験者質問票を用いて、大腸内視鏡検査当日の大腸内視鏡検査前（鎮静剤投与前）に被験者に対するアンケート調査を実施し、治験薬の受容性を評価した。

国内第Ⅲ相試験である 000176 試験の被験者質問票では以下の調査項目を設定した。

- 治験薬の服薬遵守の有無
- 治験薬の飲みやすさ
- 治験薬の全般的印象
- 治験薬の味

- 治験薬の量
- 治験薬再処方の希望の有無
- 治験薬再処方時の許諾の有無
- 他剤と比較した場合の治験薬の印象

海外で実施した臨床試験

米国第Ⅲ相試験である FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の被験者質問票は、国内第Ⅲ相試験 000176 試験と同様の調査項目であった。

中国第Ⅲ相試験である FE 999169 CS02 試験では、満足度、治験薬の飲みやすさ、味及び忍容性（一般的に腸管洗浄時に報告されている有害事象等について発現の有無を質問する）を調査した。有害事象等はそれぞれの重症度による段階評価を行い、腸管洗浄の受容性は 5 段階で評価した。なお、被験者質問票で報告された有害事象等は MedDRA の基本語に読み替え、有害事象のデータベースに含めた。

カナダで実施した C-03 試験の被験者質問票は、上記の調査項目のうち、治験薬の量についての質問を含まなかったが、その他の調査項目は同様であった。

カナダで実施した C-01 試験では、腸管洗浄剤の飲みやすさ、味、悪心、ふらつき、不快感及び腹部膨満感について調査した。

1.4 解析方法

1.4.1 解析対象集団

本剤の有効性評価に用いた 6 試験の解析対象集団の定義を以下に示す。

Intention-to-Treat（ITT）解析対象集団：	（000176 試験、FE 999169 CS02 試験） 無作為割付けされた全ての被験者。 （FE 2009-01 試験、FE 2009-02 試験、C-03 試験） 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
最大解析対象集団（Full Analysis Set; FAS）：	（FE 999169 CS02 試験のみ） ITT 解析対象集団のうち、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。
試験完了解析対象集団：	（000176 試験のみ） ITT 解析対象集団のうち、Visit 3 に大腸内視鏡検査を完了した被験者。
As-treated 解析対象集団：	（000176 試験のみ） ITT 解析対象集団のうち、割付けされた投与スケジュールを逸脱することなく遵守した被験者。
治験実施計画書に適合した（Per Protocol: PP）解析対象集団：	ITT 解析対象集団（000176 試験、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。

本剤の第Ⅲ相試験のうち、国内第Ⅲ相試験である 000176 試験、米国第Ⅲ相試験である FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では ITT 解析対象集団と PP 解析対象集団を、中国第Ⅲ相試験である FE 999169 CS02 試験では FAS と PP 解析対象集団を有効性評価項目の解析に用いた。ただし、ITT 解析対象集団の定義は、000176 試験と FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では異なり、000176 試験で用いた ITT 解析対象集団は、治験薬投与及び有効性データの有無は問わない狭義の ITT 解析対象集団であったのに対して、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験で用いた ITT 解析対象集団の定義は、FE 999169 CS02 試験の FAS の定義に相当した。

国内第Ⅲ相臨床試験

国内第Ⅲ相試験である 000176 試験では、ITT 解析対象集団を主要評価項目及び副次評価項目の主要解析対象集団として用い、また、PP 解析対象集団を、主要評価項目では補足的に、副次評価項目では必要に応じて用いた。

海外で実施した臨床試験

米国第Ⅲ相試験である 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主要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。

中国第Ⅲ相試験である FE 999169 CS02 試験では、主要評価項目の主要解析対象集団として、FAS 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 を主要解析対象集団とし、PP 解析対象集団を補足的に用いた。

カナダで実施した C-03 試験では ITT 解析集団を用いて評価し、C-01 試験では、解析対象集団は特に定義しなかった。

1.4.2 解析方法

1.4.2.1 腸管洗浄度

国内第Ⅲ相試験である 000176 試験と米国第Ⅲ相試験である FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では、腸管洗浄度評価スケールまたは Aronchick スケールに基づいて各投与群の有効率を算出し、投与群間の有効率の差とその信頼区間により本剤の有効性を評価した。中国第Ⅲ相試験である FE 999169 CS02 試験では Ottawa スケールの合計スコアを用いて投与群間差とその信頼区間を求め有効性を評価した。カナダで実施された C-03 試験では Aronchick スケール合計スコアを用いて投与群間差を検定した。C-01 試験では記述統計量で評価した。

国内第Ⅲ相臨床試験

国内第Ⅲ相試験である 000176 試験では、主要評価項目（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）について、投与群ごとの有効率及び 95%信頼区間を算出した。さらに、本剤の各投与群とニフレック当日投与群間との有効率の差及び Matsuda and Sano method (6)に基づくその 95%信頼区間を算出し、非劣性限界値を-0.1（-10%） とし閉手順（固定順検定）で評価した。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。有効率の差の両側 95%信頼区間の下限値が 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することとした。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。

000176 試験では、副次評価項目として、Ottawa スケールの合計スコアを用いて、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。

海外で実施した臨床試験

米国第Ⅲ相試験である 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%信頼区間を算出した。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。

中国第Ⅲ相試験である FE 999169 CS02 試験では、Ottawa スケールの合計スコアによる評価を主要評価項目とし、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%信頼区間を算出した。投与群間差の両側 95%信頼区間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%信頼区間の上側値が 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。

カナダで実施した 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。また、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、並びに Aronchick スケールスコアを平均値と標準偏差で示した。

1.4.2.2　被験者質問票、その他の頻度集計

本剤の有効性を評価した 6 試験全てにおいて、被験者質問票を用いて治験薬の受容性を評価した。

国内第Ⅲ相臨床試験

国内第Ⅲ相試験である 000176 試験では、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。

海外で実施した臨床試験

米国第Ⅲ相試験である FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では、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。また、Ottawa スケールの全般的残渣量の投与群間比較には、Wilcoxon 順位和検定を用いた。

中国第Ⅲ相試験である FE 999169 CS02 試験では、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、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、順位和検定を用いた。大腸内視鏡検査を完了した（回盲部への挿管）被験者の割合及び腸管洗浄が不十分なために再検査を必要とする被験者の割合の投与群間比較には、χ^2 検定又は Fisher の正確検定のうち適切な方法を用いた。

カナダで実施した C-01 試験及び C-03 試験は、記述統計量を用いて評価した。

2　個々の試験結果の要約

本剤の有効性評価に用いた全ての臨床試験について、有効性に関する結果の概要を表 2.7.3- 26 に示す。

2.1　国内第Ⅲ相臨床試験（評価資料）

2.1.1　000176 試験

国内第Ⅲ相試験である 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、ニフレック当日投与を比較対照として、本剤分割投与方法及び前日投与方法の有効性、安全性及び受容性を検討した。

2.1.1.1　被験者の内訳

計 682 例の被験者をスクリーニングし、このうち 637 例を無作為割付けした〔本剤投与群 426 例（分割投与群 214 例、前日投与群 212 例）、ニフレック当日投与群 211 例〕。ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団は、それぞれ 637 例（100%）及び 625 例（98%）であった。ITT 解析対象集団 637 例中 629 例〔99%超（本剤分割投与群 213 例、本剤前日投与群 211 例、ニフレック当日投与群 205 例）〕が治験を完了し（試験完了解析対象集団）、3 例（1%未満）が治験を中止した。主な中止理由は、同意撤回〔2 例（1%未満）〕及び有害事象〔1 例（1%未満）〕であった。

本試験に組み入れられた被験者のほとんど（85%）は 65 歳未満であった。男性及び女性被験者の数は同様であり、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。

2.1.1.2　主要評価項目：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による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率は本剤分割投与群、本剤前日投与群及びニフレック当日投与群で同様に高く、それぞれ 97.7%、92.0%及び 95.3%であった（表 2.7.3- 6、ITT 解析対象集団）。ITT 解析対象集団を対象とした非劣性解析の結果、本剤分割投与群及び前日投与群のいずれも、ニフレック当日投与群との有効率の差の 95%CI の下限値が-0.1 (-10%) を上回り（表 2.7.3- 6）、同様の結果が PP 解析対象集団を対象とした非劣性解析でも得られた（表 2.7.3- 7）。

有効性の主要評価項目について、ロジスティック回帰分析を用いて ITT 及び PP 解析対象集団の感度分析を行った。有効性の主要解析と同様の結果が得られ、実施医療機関、性別及び年齢と投与群との交互作用はなかった。

表 2.7.3- 6　有効性の主要評価項目：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）

Estimates:	FE 999169 SD	FE 999169 DBD	Niflec
Unadjusted Proportions (%)	97.7 (209/214)	92.0 (195/212)	95.3 (201/211)
Unadjusted odds	41.80	11.47	20.10
Comparison vs. Niflec (with 95% CI)			
Difference of proportion*(%)	2.40 (-1.53; 5.42)	-3.28 (-7.69; 1.82)	
Odds ratio**	2.08 (0.63; 7.88)	0.57 (0.23; 1.36)	
Unadjusted p-value**	0.199	0.232	

CI=信頼区間, SD= 分割投与方法, DBD=前日投与方法
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 である被験者を全般的有効例と定義する。
*　　Matsuda and Sano method を用いて Fisher の正確検定の CI を算出した。
**　　Fisher の正確検定
引用元：000176 試験, EOT Table 6.1.1 & Table 6.1.3

表 2.7.3- 7　有効性の主要評価項目：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（PP 解析対象集団）

Estimates:	FE 999169 SD	FE 999169 DBD	Niflec
Unadjusted Proportions (%)	98.1 (208/212)	92.8 (193/208)	98.0 (201/205)
Unadjusted odds	52.00	12.87	50.25
Comparison vs. Niflec (with 95% CI)			
Difference of proportion*(%)	0.06 (-2.56; 2.68)	-5.26 (-8.01; -0.84)	
Odds ratio**	1.03 (0.19; 5.63)	0.26 (0.06; 0.83)	
Unadjusted p-value**	1.000	0.017	

CI=信頼区間, SD= 分割投与方法, DBD=前日投与方法
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 である被験者を全般的有効例と定義する。
*　　Matsuda and Sano method を用いて Fisher の正確検定の CI を算出した。
**　　Fisher の正確検定
引用元：000176 試験, EOT Table 6.1.2 & Table 6.1.4

2.1.1.3　主な副次評価項目：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）医師による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率は、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（表 2.7.3- 8、ITT 解析対象集団）。ITT 解析対象集団を対象とした非劣性解析の結果、本剤分割投与群及びニフレック当日投与群の有効率に有意な差はなく（p=0.126）、主要評価項目の非劣性解析の結果と同様であったが、本剤前日投与群とニフレック当日投与群とに有意な差がみとめられた。（p<0.0001）。

表 2.7.3- 8　有効性の副次評価項目：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）

Estimates:	**FE 999169 SD**	**FE 999169 DBD**	**Niflec**
Unadjusted Proportions (%)	88.8 (190/214)	79.7 (169/212)	93.4 (197/211)
Unadjusted odds	7.92	3.93	14.07
Comparison vs. Niflec (with 95% CI)			
Difference 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**	0.126	<0.0001	

CI=信頼区間, SD= 分割投与方法, DBD=前日投与方法
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 である被験者を全般的有効例と定義する。
*　　Matsuda and Sano method を用いて Fisher の正確検定の CI を算出した。
**　　Fisher の正確検定
引用元：000176 試験, EOT Table 6.2.1 & Table 6.2.2

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、独立中央判定委員会が判定した有効率と実施医療機関の治験責任（分担）医師が判定した有効率の一致度を検討した。全般的腸管洗浄度の有効率の一致度では、κ 係数は全体で 0.42 であり、一定の一致度が確認された。本剤の分割投与群及び当日投与群の κ 係数はいずれも 0.32 であり、ニフレック当日投与群の κ 係数は 0.74 と本剤投与群よりも高かった（表 2.7.3- 9）。

表 2.7.3- 9　全般的腸管洗浄効果における独立中央判定委員会が判定した有効率と実施医療機関の治験責任（分担）医師が判定した有効率の一致割合

Estimate:	**FE 999169 SD**	**FE 999169 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**	<0.0001	<0.0001	<0.0001	<0.0001

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

FE 999169 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)

FE 999169 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)

Estimate:	**FE 999169 SD**	**FE 999169 DBD**	**Niflec**	**Total**

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
注：　腸管洗浄度評価スケールを用いた全ての大腸部位の評価が 1 又は 2 の被験者を有効例と定義した。
*　　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

2.1.1.4 主な副次評価項目：Ottawaスケールを用いた実施医療機関の治験責任（分担）医師の評価による腸管洗浄効果

Ottawa スケールのスコアの平均値は、本剤の分割投与群で 4.31、前日投与群で 5.18 であり、ニフレック当日投与群は 2.33 であった。本剤投与群の Ottawa スケールのスコアはニフレック当日投与群と比べ高かった（表 2.7.3- 10）。

表 2.7.3- 10 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）

Adjusted mean of Total Ottawa scale score	**FE 999169 SD**	**FE 999169 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	**FE 999169 SD vs Niflec**	**FE 999169 DBD vs Niflec**
Estimate (95% CI*)	1.98 (1.40 ; 2.56)	2.85 (2.26 ; 3.43)
Adjusted p-value*	<0.0001	<0.0001

Model	**DF**	**p-value (un-adjusted)**
Planned treatment	2	<0.0001
Site	6	<0.0001

SD=分割投与、DBD=前日投与、CI=信頼区間、DF=自由度
* Dunnett の方法を用いた。
引用元：000176 試験, EOT Table 6.2.14

2.1.1.5 主な副次評価項目：被験者質問票に基づく受容性

本剤分割投与、本剤前日投与及びニフレック当日投与の受容性を、8 項目の質問からなる被験者質問票に基づき評価した（表 2.7.3- 11）。

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。また、将来の大腸内視鏡検査で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、ニフレック当日投与群より本剤の各投与群が有意に多く、本剤の再処方を許諾しない被験者は、ニフレックの再処方を許諾しない被験者より有意に少なかった。。

服薬遵守状況は、本剤の各投与群とニフレック当日投与群とで同様であった。

表 2.7.3- 11　000176 試験の被験者質問票の要約（ITT 解析対象集団）　1/2

	FE 999169 “Split Dosing” (N=214) % (r/n)	**FE 999169 “Day Before Dosing” (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)
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)

表 2.7.3- 11　000176 試験の被験者質問票の要約（ITT 解析対象集団）　2/2

	FE 999169 "Split Dosing" (N=214) % (r/n)	FE 999169 "Day Before Dosing" (N=212) % (r/n)	Niflec (N=211) % (r/n)
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)

N=被験者数、n=各質問への回答者数、r=各カテゴリの例数、%=r/n×100
引用元：000176 試験, EOT Table 6.2.27

2.2　海外で実施した臨床試験（参考資料）

2.2.1　FE2009-01 及びFE2009-02 試験

米国で実施した第Ⅲ相試験の FE2009-01 試験及び FE2009-02 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、HalfLytely を対照薬として、本剤分割投与方法（FE2009-01 試験）及び前日投与方法（FE2009-02 試験）の有効性、安全性及び受容性を検討した。

2.2.1.1　被験者の内訳

FE2009-01 試験では、計 608 例の被験者を無作為割付けした（本剤投与群 307 例、HalfLytely 投与群 301 例）。このうち 5 例は治験薬を投与されなかった。601 例に治験薬を投与し（本剤投与群 304 例、

HalfLytely 投与群 297 例：ITT 解析対象集団）、599 例が試験を完了した。FE2009-02 試験では、計 603 例の被験者を無作為割付けした。このうち 5 例は治験薬を投与されなかった。594 例に治験薬を投与し（本剤投与群 294 例、HalfLytely 投与群 300 例：ITT 解析対象集団）、本剤投与群 287 例及び HalfLytely 投与群 295 例が試験を完了した。

両試験に組み入れられた被験者のほとんど（80%超）は、65 歳未満であり、女性が多く、また白人が多かった。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。

2.2.1.2 主要評価項目：Aronchickスケールに基づく腸管洗浄効果

両試験は、非劣性試験としてデザインされた。非劣性限界値については米国食品医薬品局（FDA）の推奨に従い、Aronchick スケールに基づく全般的腸管洗浄度の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、その下限値が-9.0%を上回った場合（ITT 解析対象集団）、本剤投与群の HalfLytely 投与群に対する非劣性が示されたとした。非劣性の基準が満たされた場合には、本剤投与群の HalfLytely 投与群に対する優越性を検討することとした。上記と同様の解析を行い、片側 97.5% CI の下限値が 0.0%を上回った場合（ITT 解析対象集団）、優越性が検証されたとした。

Aronchick スケール（ITT 解析対象集団）に基づく全般的腸管洗浄度について、本剤分割投与群（FE2009-01 試験）及び本剤前日投与群（FE2009-02 試験）は HalfLytely 投与群に対し非劣性であることが示された（表 2.7.3- 12）。さらに、FE2009-01 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。

本剤投与群と HalfLytely 投与群の有効率は、FE2009-01 試験ではそれぞれ 84.2%、74.4%であり、FE2009-02 試験ではそれぞれ 83.0%、79.7%であった。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。

表 2.7.3- 12 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（有効性の主要解析：ITT 解析対象集団）

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

CI=信頼区間
† 非劣性及び優越性
* 非劣性
a Aronchick スケールの Excellent 及び Good に分類された被験者（有効例）（有効性の主要評価項目）
引用元：FE2009-01 試験, Summary Table 14.2.1.1、FE2009-02 試験, Summary Table 14.2.1.1

2.2.1.3 主な副次評価項目：Ottawaスケールに基づく腸管洗浄効果

有効性の副次的解析である Ottawa スケールに基づく有効例〔定義：Excellent（スコア 0）、Good（スコア 1）又は Fair（スコア 2）〕では、いずれの試験でも全ての大腸部位評価で本剤投与群は HalfLytely 投与群に対して非劣性であった（ITT 解析対象集団）。また、FE2009-01 試験（本剤分割投与群）では、全ての大腸部位評価で本剤投与群の HalfLytely 投与群に対する優越性が示され（表 2.7.3-13）、優越性は近位結腸でより大きくなる傾向が見られた。上行結腸の解析において、FE2009-01 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、FE2009-02 試験では、本剤前日投与群の HalfLytely 投与群に対する非劣性が示された。

表 2.7.3- 13　Ottawa スケールに基づく大腸部位別腸管洗浄度の有効率の非劣性解析（有効性の主要解析：ITT 解析対象集団）

Trial	Colon Segment	Treatment Group	N	Responders n (%)[a]	FE 999169-HalfLytely (%)	1-sided 97.5% CI Lower Bound
FE2009-01 *"Split Dosing"*	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 *"Day Before Dosing"*	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)		

CI=信頼区間
†　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：FE2009-01 試験, Summary Table 14.2.2.1、FE2009-02 試験, Summary Table 14.2.2.1

Ottawa スケールの合計スコア（大腸部位別の Ottawa スケールのスコア及び全般的残渣量のスコアの合計）を投与群間（ITT 解析対象集団）で比較した。FE2009-01 試験では本剤投与群 4.6、HalfLytely 投与群 5.5 であり、FE2009-02 試験では本剤投与群 4.2、HalfLytely 投与群 4.8 であった。いずれの試験でも、Ottawa スケールの合計スコアの平均値は、Halflytely 投与群より本剤投与群が低かった（Wilcoxon 順位和検定、FE2009-01 試験 p=0.0002, FE2009-02 試験 p=0.0086）。

2.2.1.4　主な副次評価項目：被験者質問票に基づく受容性

被験者質問票を用いて、被験者の大腸内視鏡検査前処置の受容性を評価した。被験者質問票は大腸内視鏡検査当日の検査で鎮痛剤の投与を受ける前に記入した。被験者は割り当てられた大腸内視鏡検査前処置の受容性（服薬遵守状況、全般的経験及び味）及び将来の同じ大腸内視鏡検査前処置の再処方の希望の有無を評価した。

いずれの試験でも、被験者は一貫して本剤を HalfLytely より好ましいと判断し、全ての解析で有意であった（p<0.0001：Fisher の正確検定及び Wilcoxon 順位和検定）（表 2.7.3- 14）。

服薬遵守状況に関する質問紙への回答で、「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%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%であった。

表 2.7.3- 14　Visit 3 での被験者質問票（ITT 解析対象集団）　1/2

Question	Study FE2009-01			Study 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)	
Tolerable	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)	
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)	

表 2.7.3- 14　Visit 3 での被験者質問票（ITT 解析対象集団）　2/2

Question	Study FE2009-01			Study 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 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：FE2009-01 試験, Summary Table 14.2.2.7、FE2009-02 試験, Summary Table 14.2.2.7

大腸内視鏡検査前処置の全般的印象について、「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 10%であったのに対し、本剤投与群では約 1%であった。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のに対し、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。

2.2.2　FE999169 CS02 試験

中国で実施した第Ⅲ相試験の FE999169 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、Hengkang Zhengqing を対照薬として、本剤分割投与群の有効性、安全性及び受容性を検討した。

2.2.2.1　被験者の内訳

計 325 例の被験者をスクリーニングし、このうち 300 例を無作為割付けした（ITT 解析対象集団：本剤投与群 150 例、Hengkang Zhengqing 投与群 150 例）。無作為割付けした被験者のうち本剤投与群の 144 例及び Hengkang Zhengqing 投与群の 146 例が試験を完了した。

被験者の年齢の平均値は約 47 歳であり、約半数が女性であった。ベースラインの人口統計学的データに臨床的に意味のある投与群間差はなかった。

2.2.2.2　主要評価項目：Ottawaスケールに基づく腸管洗浄効果

本剤の Hengkang Zhengqing に対する非劣性は、Ottawa スケールの合計スコアの投与群間差〔最大の解析対象集団（FAS）及び PP 解析対象集団〕の最小二乗平均値の両側 95% CI を算出して評価した。投与群間差（本剤投与群 － Hengkang Zhengqing 投与群）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、本剤投与群の Hengkang Zhengqing 投与群に対する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本剤投与群の Hengkang Zhengqing 投与群に対する優越性を検討することとした〔FAS（PP 解析対象集団は補足的に扱う〕。投与群間差の両側 95% CI の上限値が 0 を下回った場合、本剤投与群の Hengkang Zhengqing 投与群に対する優越性が検証されたとした。

Ottawa スケールの合計スコアを表 2.7.3- 15 に示す。本剤投与群の合計スコアの平均は 4.73 であり、Hengkang Zhengqing 投与群は 4.91 であった。投与群間差の最小二乗平均値の両側 95% CI の上限値は FAS で 0.38 であり、事前に定義した非劣性限界値 1.2 を下回った（表 2.7.3- 16）。PP 解析対象集団の解析結果も同様であり、本剤投与群の Hengkang Zhengqing 投与群に対する非劣性が示された。

また、投与群と実施医療機関の交互作用は FAS（p=0.960）及び PP 解析対象集団（p=0.872）のいずれでも認められなかった。したがって、実施医療機関間で結果を比較する場合、各実施医療機関での Ottawa スケールの合計スコアの変動は、本剤投与群と Hengkang Zhengqing 投与群の差の程度に有意な影響を与えなかった。

表 2.7.3- 15　有効性の主要評価項目：Ottawa スケールの合計スコア（FAS 及び PP 解析対象集団：FE 999169 CS02 試験）

Variable	FAS		PP	
	Hengkang Zhengqing	FE 999169	Hengkang Zhengqing	FE 999169
Total Ottawa Scale Score				
N (Missing)	146 (0)	144 (0)	143 (0)	138 (0)
Mean (SD*)	4.91 (2.42)	4.73 (2.48)	4.92 (2.42)	4.71 (2.47)
Minimum, Maximum	0, 12	0, 13	0, 12	0, 13
Median (Q3-Q1)	5.00 (4.00)	5.00 (3.00)	5.00 (4.00)	5.00 (3.00)

SD*=標準偏差、Q1=第 1 四分位数、Q3=第 3 四分位数、FAS=最大の解析対象集団、PP=治験実施計画書に適合した解析対象集団
引用元：FE 999169 CS02 試験, Appendix A9-2 Table 9.2.1.1

表 2.7.3- 16　有効性の主要解析：非劣性解析（FAS 及び PP 解析対象集団：FE 999169 CS02 試験）

Variable	FAS		PP	
	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=最大の解析対象集団、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

2.2.2.3　主な副次評価項目：Ottawaスケールのスコアに基づく大腸部位別の腸管洗浄効果

大腸部位別の順位和検定の結果を表 2.7.3- 17 に示す。FAS 及び PP 解析対象集団のいずれでも、大腸部位別の Ottawa スケールの平均スコアに、本剤投与群と Hengkang Zhengqing 投与群で有意な投与群間差はなかった。全般的残渣量のスコアは、Hengkang Zhengqing 投与群で本剤投与群よりも高い傾向が認められたが、有意な差ではなかった（順位和検定、FAS で p=0.0637、PP 解析対象集団で p=0.0688）。

表 2.7.3- 17　大腸部位別の Ottawa スケールのスコアの統計解析（FAS 及び PP 解析対象集団：FE 999169 CS02 試験）

Variable (Colon Segment)	FAS		PP	
	Statistics (Rank Sum Test)	P-value	Statistics (Rank Sum Test)	P-value
Ottawa Scale Score				
Ascending	-1.49	0.1361	-1.57	0.1156
Transverse/descending	0.85	0.3966	0.77	0.4383
Rectosigmoid	0.29	0.7727	0.19	0.8465
Overall Fluid content	-1.85	0.0637	-1.82	0.0688

FAS=最大の解析対象集団、PP=治験実施計画書に適合した解析対象集団
引用元：FE 999169 CS02 試験, Appendix A9-2 Table 9.2.2.2.2

2.2.2.4　主な副次評価項目：被験者質問票に基づく受容性

被験者質問票を用いて、被験者の大腸内視鏡検査前処置の受容性を評価した。大腸内視鏡検査当日（ただし検査前又は検査のための鎮静剤投与前）に、満足度、治験薬の飲みやすさ及び味、並びに忍容性（一般的に腸管洗浄時に報告されている有害反応について発現の有無を質問する）について被験者質問票を用いて評価した。有害事象は、その発現がみられた場合は重症度で段階評価を行い、腸管洗浄の受容性は 5 段階で評価した。被験者質問票の結果の要約を表 2.7.3- 18 に示す。FAS 及び PP 解析対象集団の全ての被験者が質問票を記入した。また、全ての被験者質問票の項目に欠測値はなかった。

表 2.7.3- 18　被験者質問票の要約（FAS 及び PP 解析対象集団：FE 999169 CS02 試験）　1/2

Variable	FAS		PP	
	Hengkang Zhengqing	FE 999169	Hengkang Zhengqing	FE 999169
Completed Bowel Preparation?[a]	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**	**n (%)**
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 2.7.3- 18　被験者質問票の要約（FAS 及び PP 解析対象集団：FE 999169 CS02 試験）　2/2

Variable	FAS		PP	
	Hengkang Zhengqing	FE 999169	Hengkang Zhengqing	FE 999169
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=最大の解析対象集団、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

被験者質問票の項目別の順位和検定の結果を表 2.7.3- 19 に示す。

表 2.7.3- 19　受容性及び忍容性の統計解析（FAS 及び PP 解析対象集団：FE 999169 CS02 試験）

Variable	FAS		PP	
	Statistics (Rank-sum Test)	P-value	Statistics (Rank Sum Test)	P-value
Abdominal Bloating*	-1.18	0.2372	-1.44	0.1507
Spasms*	0.21	0.8326	0.08	0.9369
Nausea*	-5.39	<0.0001	-5.31	<0.0001
Vomiting*	-4.57	<0.0001	-4.79	<0.0001
General Malaise	-3.76	0.0002	-4.01	<0.0001
Ease of Taking IMP	-5.83	<0.0001	-5.79	<0.0001
Acceptability of IMP	-7.36	<0.0001	-7.44	<0.0001
Palatability of IMP	-9.21	<0.0001	-9.59	<0.0001

FAS=最大の解析対象集団、IMP=治験薬、PP=治験実施計画書に適合した解析対象集団
*　　被験者質問票で報告されたこれらの事象の訴えは、有害事象のデータベースに含めた。
引用元：FE 999169 CS02 試験, Appendix A9-2 Table 9.2.2.1.2

被験者質問票の悪心、嘔吐、全身倦怠、治験薬の飲みやすさ、治験薬の満足度及び治験薬の味の項目で、本剤投与群は Hengkang Zhengqing 投与群と比較して有意に優れていた。また、本剤投与群では Hengkang Zhengqing 投与群と比較して、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。腹部膨満感又は痙縮の発現（発現した場合は重症度別による）に、有意な投与群間差は認められなかった。しかし、中等度の腹部膨満感を発現した被験者は、Hengkang Zhengqing 投与群（8.9%）で本剤投与群（0.7%）よりも多かった。PP 解析対象集団でも FAS と同様の結果が得られた。

2.2.3　C-01 試験

C-01 試験では、大腸内視鏡検査を必要とする 70 歳以上の高齢者を対象に、本剤分割投与方法及び前日投与方法の有効性、安全性及び受容性を検討した。

本試験の主目的は高齢者での本剤の安全性評価であったが、副次目的として腸管洗浄の効果及び腸管洗浄剤に対する被験者の受容性についても検討した。

C-01 試験では、計 79 例の被験者が組み入れられ、このうち 50 例が治験を完了した。70 歳以上（範囲：70～85 歳）の被験者 49 例（男性 25 例、女性 24 例）のデータが得られた。計 29 例が治験を中止し、PP 解析対象集団としての同意が取得できなかったため 1 例のデータを解析から除外した。病歴及び併用薬では、49 例中 31 例は高血圧症であり、14 例はアンジオテンシン変換酵素阻害薬、15 例は利尿剤、27 例は降圧剤を服用していた。また、49 例中 9 例は糖尿病であった。

腸管洗浄効果について、Ottawa スケールのスコアの平均値は 4.9 であった。また、Aronchick スケールのスコアの平均値は 2.0 であった。

治験薬の飲みやすさの平均スコアは 2.0 であり、「飲みやすい」に相当した。治験薬の味についての平均スコアは「良い」に相当した。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かった。

2.2.4　C-03 試験

C-03 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、本剤の分割投与方法の有効性、安全性及び受容性を、本剤の前日投与方法と比較検討した。

C-03 試験では、計 16 例の被験者が組み入れられ（男性 11 例、女性 5 例、年齢の範囲 47～74 歳）、全ての被験者が治験を完了した。病歴及び併用薬では、16 例中 10 例に高血圧の既往があり、8 例が降圧剤を服用していた。また、16 例中 3 例は糖尿病であった。

Aronchick スケールのスコアは、分割投与群で 1.88 ± 0.991（平均値 ± 標準偏差）であり、前日投与群で 2.5 ± 0.535 であった。また、Excellent と評価された被験者は、分割投与群で 8 例中 4 例、前日投与群では 0 例であり、前日投与群と比較し分割投与群が優れていた。腸管洗浄の Ottawa スケール合計スコアは、分割投与群と前日投与群で差はなかった。右結腸（上行結腸）のスコアは、分割投与群で前日投与群に比べて有意に優れていた（p=0.015）。

3　全試験を通しての結果の比較と解析

国内で実施した第Ⅲ相試験 000176 試験（評価資料）と海外で実施した臨床試験（参考資料）では、主要評価項目とした腸管洗浄度の評価スケールが異なる。そのため、併合解析は実施しなかった。試験間の比較には限界があるが、本項では主に、試験デザインが類似している国内外の第Ⅲ相試験 4 試験に注目し、評価項目毎に試験結果を比較した。

3.1　試験対象集団

有効性の評価対象とした試験の人口統計学的データを表 2.7.3- 20 に示す。

国内で実施した第Ⅲ相試験 000176 試験の ITT 解析対象集団の被験者 637 例の平均年齢は 48.2 歳であり、65 歳未満の割合は 85%であった。男性の割合が 53%であり、BMI の平均値は 23.1 kg/m^2 であった。

米国で実施した第Ⅲ相試験 FE2009-01 試験及び FE2009-02 試験の ITT 解析対象集団の被験者（それぞれ 601 例及び 594 例）の平均年齢はそれぞれ、55.2 歳、56.6 歳であり、65 歳未満の割合は 83.5%、80.6%であった。男性の割合がそれぞれ 41.3%、36.2%であり、BMI の平均値はそれぞれ 29.5 kg/m^2、29.4 kg/m^2 であった。

中国で実施した第Ⅲ相試験 FE 999169 CS02 試験のの ITT 解析対象集団の被験者 300 例の平均年齢は 46.8 歳であり、47.0%が男性であった。BMI の平均値は 23.0 kg/m^2 であった。

カナダで実施した C-01 試験の有効性の解析対象 49 例は、男性 25 例及び女性 24 例で構成され、年齢 70 歳以上（範囲：70～85 歳）であった。C-03 試験の有効性の解析対象 16 例は、男性 11 例及び女性 5 例であり、年齢は 47～74 歳であった。000176 試験の試験対象集団は、海外で実施された第Ⅲ相臨床試験と比較し、平均年齢、男女比率及び BMI で一部違いが認められるものの、対象となった被験者層に大きな差はないと考えられた。被験者の組み入れ基準も試験間で類似しており、試験対象集団に試験間の差はないと考えられた。

本剤の有効性評価の対象とした試験は、外科的腹部疾患や重篤な消化管疾患等の患者以外の多様な背景を有した被験者が組み入れられており、有効性評価の対象となった被験者集団は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。

表 2.7.3- 20　各試験の人口統計学的データの比較

	000176					FE 2009-01			FE 2009-02			FE 999169 CS02		
	FE 999169 SD	FE 999169 DBD	FE 999169 Total	Niflec	Total	FE 999169	HalfLytely	Total	FE 999169	HalfLytely	Total	FE 999169	Hengkang Zhengqing	Total
	N=214	N=212	N=426	N=211	N=637	N=304	N=297	N=601	N=294	N=300	N=594	N=150	N=150	N=300
Age (years)														
Mean (SD*)	48.1 (14)	48.3 (14.3)	48.2 (14.1)	48.1 (14.1)	48.2 (14.1)	54.7 (10.0)	55.7 (10.0)	55.2 (10.0)	56.8 (9.7)	56.3 (10.0)	56.6 (9.9)	46.4 (12.9)	47.2 (12.6)	46.8 (12.7)
Range	20-79	20-78	20-79	20-77	20-79	22-77	19-80	19-80	21-78	18-79	18-79	20-69	21-69	20-69
Age group n (%)														
< 65 years	179 (84)	179 (84)	358 (84)	181 (86)	539 (85)	253 (83.2)	249 (83.8)	502 (83.5)	234 (79.6)	245 (81.7)	479 (80.6)	NA	NA	NA
≥ 65 years	35 (16)	33 (16)	68 (16)	30 (14)	98 (15)	51 (16.8)	48 (16.2)	99 (16.5)	60 (20.4)	55 (18.3)	115 (19.4)	NA	NA	NA
Gender n (%)														
Male	112 (52)	112 (53)	224 (53)	116 (55)	340 (53)	124 (40.8)	124 (41.8)	248 (41.3)	103 (35.0)	112 (37.3)	215 (36.2)	64 (42.7)	77 (51.3)	141 (47.0)
Female	102 (48)	100 (47)	202 (47)	95 (45)	297 (47)	180 (59.2)	173 (58.2)	353 (58.7)	191 (65.0)	188 (62.7)	379 (63.8)	86 (57.3)	73 (48.7)	159 (53.0)
BMI (kg/m^2)														
Mean (SD*)	22.9 (3.2)	23.2 (3.59)	23.1 (3.4)	23.2 (3.72)	23.1 (3.51)	29.4 (5.7)	29.6 (6.4)	29.5 (6.0)	29.2 (5.3)	29.6 (6.2)	29.4 (5.8)	22.9 (2. 7)	23.1 (2.8)	23.0 (2.8)
Range	17.6-33.7	15.4-33.6	15.4-33.7	16.6-40.1	15.4-40.1	18.3-49.8	16.6-54.4	16.6-54.4	17.5-45.5	16.8-51.3	16.8-51.3	17.0-30.5	16.8-30.7	16.8- 30.7
Race, n (%)														
White	0	0	0	0	0	265 (87.2)	266 (89.6)	531 (88.4)	272 (92.5)	266 (88.7)	538 (90.6)	NA	NA	NA
Black	0	0	0	0	0	35 (11.5)	28 (9.4)	63 (10.5)	22 (7.5)	32 (10.7)	54 (9.1)	NA	NA	NA
Asian	214 (100)	212 (100)	426 (100)	211 (100)	637 (100)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	0 (0.0)	1 (0.3)	1 (0.2)	NA	NA	NA
Other[a]	0	0	0	0	0	4 (1.3)	2 (0.7)	6 (1.0)	0	1 (0.3)	1 (0.2)	NA	NA	NA

SD=分割投与、DBD=前日投与、SD*=標準偏差、BMI = Body Mass Index、NA=not applicable
a　Other は American Indian or Alaska Native, Native Hawaiwan or Other Pacific Islander を含む
引用元：000176 試験, EOT Table 3.1、FE2009-01 試験, Summary Table 14.1.2.2、FE2009-02 試験, Summary Table 14.1.2.2、FE 999169 CS02 試験, Table Appendix A9-2 Table 9.1.2.1

3.2 全有効性試験の結果の比較検討

3.2.1 全般的腸管洗浄度の有効率

全般的腸管洗浄度の有効率を評価した 000176 試験（評価資料）及び米国第Ⅲ相試験 2 試験（FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験）の結果を表 2.7.3- 21 に示す。

000176 試験において、主要評価項目として評価した、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全般的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%であった（ITT 解析対象集団）。ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団を対象とした非劣性解析の結果、本剤分割投与群及び本剤前日投与群のいずれも、ニフレック当日投与群との有効率の差の 95%CI の下限値が-0.1 （-10%）を上回り、全般的腸管洗浄効果について、本剤分割投与群及び前日投与群のニフレック当日投与群に対する非劣性が示された。

主要評価項目と同じ腸管洗浄度評価スケールを用いて実施医療機関の治験責任（分担）医師が評価した全般的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 88.8%、79.7%及び 93.4%であった（ITT 解析対象集団）。この副次評価項目の非劣性解析の結果は、本剤分割投与群及びニフレック当日投与群では主要評価項目の非劣性解析の結果と同様であったが、本剤前日投与群とニフレック当日投与群との差は有意であった。

FE2009-01 試験及び FE2009-02 試験において、主要評価項目として評価した、実施医療機関の治験責任医師による Aronchick スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率は、FE2009-01 試験の本剤投与群（分割投与群）及び HalfLytely 投与群でそれぞれ 84.2%、74.4%であり、FE2009-02 試験の本剤投与群（前日投与群）及び HalfLytely 投与群でそれぞれ 83.0%、79.7%であった（ITT 解析対象集団）。ITT 解析対象集団を対象とした非劣性解析の結果、全般的腸管洗浄効果について、本剤分割投与群（FE2009-01 試験）及び本剤前日投与群（FE2009-02 試験）の HalfLytely 投与群に対する非劣性が示された。さらに、FE2009-01 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、FE2009-01 試験及び FE2009-02 試験では、副次評価項目として評価した、実施医療機関の治験責任医師による Ottwa スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率は、FE2009-01 試験の本剤投与群（分割投与群）及び HalfLytely 投与群でそれぞれ 86.8%、75.4%であり、FE2009-02 試験の本剤投与群（前日投与群）及び HalfLytely 投与群でそれぞれ 78.9%、78.0%であった（ITT 解析対象集団）。この副次評価項目の非劣性解析の結果、主要評価項目の Aronchick スケールの結果と同様、本剤分割投与群（FE2009-01 試験）及び本剤前日投与群（FE2009-02 試験）の HalfLytely 投与群に対する非劣性が示された。さらに、FE2009-01 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。

表 2.7.3- 21　各試験で用いた評価スケール及びその評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率の比較

Trial	Treatment Group	N	Responders n (%)	Scales	Assessor
000176					
Primary	FE 999169 SD	214	209 (97.7)	Japanese colon cleansing scale [1]	ICJC
	FE 999169 DBD	212	195 (92.0)		
	Niflec	211	201 (95.3)		
Secondary	FE 999169 SD	214	190 (88.8)	Japanese colon cleansing scale. [1]	Investigators at sites
	FE 999169 DBD	212	169 (79.7)		
	Niflec	211	197 (93.4)		
FE2009-01					
Primary	FE 999169 SD	304	256 (84.2)	Aronchick scale [2]	Investigators at sites
	HalfLytely	297	221 (74.4)		
Secondary	FE 999169 SD	304	264 (86.8)	Ottawa scale [3]	Investigators at site
	HalfLytely	297	224 (75.4)		
FE2009-02					
Primary	FE 999169 DBD	294	244 (83.0)	Aronchick scale [2]	Investigators at sites
	HalfLytely	300	239 (79.7)		
Secondary	FE 999169 DBD	294	232 (78.9)	Ottawa scale [3]	Investigators at sites
	HalfLytely	300	234 (78.0)		

SD=分割投与、DBD=前日投与、ICJC=独立中央判定委員会

1　腸管洗浄度評価スケール：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）に 5 段階で評価し、全ての部位の評価が 1 又は 2 であった被験者の割合を、全般的腸管洗浄効度の有効率と定義した。

2　Aronchick スケール：大腸全体を 4 段階で評価し、この大腸全体の評価が Excellent 又は Good（それぞれスコア 1 又は 2）であった被験者の割合を、全般的腸管洗浄効度の有効率と定義した。

3　Ottawa スケール：大腸部位別〔上行結腸（上行・盲腸）、中部の結腸（横行結腸・下行結腸）、直腸・S 状結腸〕に 5 段階で評価し、全ての部位の評価が Excellent、Good 又は Fair（それぞれスコア 0、1 又は 2）であった被験者の割合を、全般的腸管洗浄効度の有効率と定義した。

引用元：000176 試験, EOT Table 6.1.3, EOT Table 6.2.2、FE2009-01 試験, Summary Table 14.2.1.1, Summary Table 14.2.2.4、FE2009-02 試験, Summary Table 14.2.1.1, Summary Table 14.2.2.4

いずれの臨床試験においても、主要評価項目である腸管洗浄度の有効率の対照薬に対する非劣性が示されており、本剤投与群の腸管洗浄効果には再現性があると考えられた。試験間において腸管洗浄度の有効率に一部差が認められたが、腸管洗浄度評価に用いた評価スケールの相違、あるいは評価者の相違による影響が考えられた。

3.2.2　Ottawaスケールの合計スコア

000176 試験において、副次評価項目として評価した Ottawa スケールの合計スコアの調整平均値（投与群を固定効果、実施医療機関を変数とした ANCOVA による）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 であり、本剤の各投与群のスコアはニフレック当日投与群よりも有意に高かった。

海外で実施した臨床試験（参考資料）5 試験では、CS-03 試験を除く全ての試験で Ottawa スケールの合計スコアの平均値が算出されており、FE2009-01 試験、FE2009-02 試験、FE 999169 CS02 試験及び C-01 試験の本剤投与群でそれぞれ 4.6、4.2、4.73 及び 4.9 であった。

各試験の Ottawa スケールの合計スコアを表 2.7.3- 22 に示す。

各試験の本剤投与群の Ottawa スケールの合計スコアの平均値は約 4～5 で一致しており、本剤を投与した際の腸管洗浄度の再現性を示すものと考えられた。

表 2.7.3- 22　各試験の Ottawa スケールの合計スコアの比較

Trial	Treatment Group	N	Ottawa Score Mean (SD*)	Median	Min-Max
000176 (Secondary)	FE 999169 “Split Dosing”	214	4.3 (3.33)	4.0	0-14
	FE 999169 “Day Before Dosing”	212	5.2 (3.23)	6.0	0-14
	Niflec	211	2.3 (2.70)	1.0	0-14
FE2009-01 (Secondary)	FE 999169 “Split Dosing”	302	4.6 (2.74)	5.0	0-11
	HalfLytely	295	5.5 (2.69)	5.5	0-12
FE2009-02 (Secondary)	FE 999169 “Day Before Dosing”	291	4.2 (2.75)	4.0	0-14
	HalfLytely	300	4.8 (2.73)	5.0	0-12
FE 999169 CS02	FE 999169 “Split Dosing”	144	4.73 (2.48)	5.0	0-13
	Hengkang Zhengqing	146	4.91 (2.42)	5.0	0-12
C-01	FE 999169 “Split Dosing” or “Day Before Dosing”	49	4.9 (NA)	NA	NA

SD*=標準偏差、NA=not applicable
引用元：000176 試験, EOT Table 6.2.15、FE2009-01 試験，Summary Table 14.2.2.3、FE2009-02 試験，Summary Table 14.2.2.3、 FE 999169 CS02 試験, Appendix A9-2 Table 9.2.1.1 、C-01 試験, Clinical Trial Report

3.2.3　被験者受容性の評価

000176 試験及び海外で実施した第Ⅲ相試験（FE2009-01、FE2009-02 及び FE 999169 CS02 試験）の被験者質問票による調査の結果、多くの項目で本剤の患者受容性はニフレック、HalfLytely 及び Hengkang Zhengqing よりも良好であった。

同じ調査項目を設定した 000176 試験、FE2009-01 試験及び FE2009-02 試験での被験者質問票による調査結果を表 2.7.3- 23 に示す。

000176 試験では、治験薬の飲みやすさ、全般的印象、味及び量の受容性は、本剤がニフレックよりも優れていた。次回の大腸内視鏡検査で同じ治験薬と投与方法の再処方を希望した被験者数は、ニフレック当日投与群より本剤投与群で多く、同じ治験薬と投与方法を処方されることを望まない被験者数は、本剤投与群よりニフレック投与群で多かった。海外で実施した臨床試験（FE2009-01 及び FE2009-02 試験）でも同様の結果が得られた。被験者の評価による治験薬の飲みやすさ、全般的印象、味及び量の満足度は、本剤の各投与群で HalfLytely 投与群よりも優れていた。また、次回の大腸内視鏡検査で同じ治験薬と投与方法の再処方を希望した被験者数は、HalfLytely 投与群より本剤投与群で多く、同じ治験薬と投与方法を処方されることを望まない被験者数は、本剤投与群より HalfLytely 投与群で多かった。

FE 999169 CS02 試験の被験者質問票による調査の結果では、悪心、嘔吐、全身倦怠、治験薬の飲みやすさ、治験薬の満足度及び治験薬の味の項目で、本剤投与群は Hengkang Zhengqing 投与群よりも有意に優れていた。

表 2.7.3- 23　000176 試験、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の患者受容性の比較（ITT 解析対象集団）　1/2

Trial		000176			FE2009-01		FE2009-02	
		FE 999169 "Split Dosing"	FE 999169 "Day Before Dosing"	Niflec	FE 999169 "Split Dosing"	HalfLytely	FE 999169 "Day Before Dosing"	HalfLytely
		(N=214)	(N=212)	(N=211)	(N=304)	(N=297)	(N=294)	(N=300)
		% (r/n)	% (r/n)	% (r/n)	% (r/n)	% (r/n)	% (r/n)	% (r/n)
Were you able to consume the assigned IMP as instructed?	Yes	99.5 (212/213)	99.1 (209/211)	99.0 (204/206)	99.0 (300/303)	89.9 (266/296)	99.7 (292/293)	92.3 (275/298)
	No	0.5 (1/213)	0.9 (2/211)	1.0 (2/206)	1.0 (3/303)	10.1 (30/296)	0.3 (1/293)	7.7 (23/298)
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)	57.9 (175/302)	8.1 (24/296)	58.4 (171/293)	16.1 (48/298)
	Easy	51.6(110/213)	53.6 (113/211)	19.9 (41/206)	31.5 (95/302)	20.9 (62/296)	29.0 (85/293)	21.1 (63/298)
	Tolerable	12.7 (27/213)	19.9 (42/211)	46.1 (95/206)	9.6 (29/302)	47.0 (139/296)	11.6 (34/293)	45.3 (135/298)
	Difficult	2.3 (5/213)	1.4 (3/211)	24.8 (51/206)	1.0 (3/302)	14.9 (44/296)	1.0 (3/293)	11.7 (35/298)
	Very difficult	0.5 (1/213)	-	5.3 (11/206)	0/302	9.1 (27/296)	0/293	5.7 (17/298)
Please describe your overall impression of the assigned IMP.	Excellent	22.1 (47/213)	19.4 (41/211)	3.4 (7/206)	46.8 (141/301)	16.6 (49/296)	45.5 (133/292)	19.1 (57/298)
	Good	51.6 (110/213)	52.1 (110/211)	24.8 (51/206)	45.2 (136/301)	42.9 (127/296)	43.8 (128/292)	48.7 (145/298)
	Fair	23.5 (50/213)	27.0 (57/211)	57.8 (119/206)	6.6 (20/301)	28.7 (85/296)	9.2 (27/292)	25.5 (76/298)
	Poor	2.3 (5/213)	1.4 (3/211)	11.7 (24/206)	1.0 (3/301)	7.1 (21/296)	0.7 (2/292)	3.4 (10/298)
	Bad	0.5 (1/213)	-	2.4 (5/206)	0.3 (1/301)	4.7 (14/296)	0.7 (2/292)	3.4 (10/298)
The taste of the assigned IMP was	Excellent	22.5 (48/213)	16.6 (35/211)	2.9 (6/206)	23.4 (71/303)	2.7 (8/297)	25.6 (75/293)	4.0 (12/298)
	Good	53.1 (113/213)	49.3 (104/211)	18.4 (38/206)	50.5 (153/303)	18.9 (56/297)	48.1 (141/293)	23.8 (71/298)
	Fair	19.2 (41/213)	28.9 (61/211)	40.8 (84/206)	25.7 (78/303)	56.2 (167/297)	23.9 (70/293)	52.3 (156/298)
	Poor	4.7 (10/213)	4.7 (10/211)	32.0 (66/206)	0.3 (1/303)	13.1 (39/297)	1.7 (5/293)	12.1 (36/298)
	Bad	0.5 (1/213)	0.5 (1/211)	5.8 (12/206)	0/303	9.1 (27/297)	0.7 (2/293)	7.7 (23/298)
The volume of the assigned IMP was:	Very much	2.8 (6/213)	2.8 (6/211)	12.1 (25/206)	NA	NA	NA	NA
	Much	4.2 (9/213)	5.2 (11/211)	52.4 (108/206)	NA	NA	NA	NA
	No problem	93.0 (198/213)	91.9 (194/211)	35.4 (73/206)	NA	NA	NA	NA

表 2.7.3- 23　000176 試験、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の患者受容性の比較（ITT 解析対象集団）　2/2

Trial		000176			FE2009-01		FE2009-02	
		FE 999169 "Split Dosing"	FE 999169 "Day Before Dosing"	Niflec	FE 999169 "Split Dosing"	HalfLytely	FE 999169 "Day Before Dosing"	HalfLytely
		(N=214)	(N=212)	(N=211)	(N=304)	(N=297)	(N=294)	(N=300)
		% (r/n)	% (r/n)	% (r/n)	% (r/n)	% (r/n)	% (r/n)	% (r/n)
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)	96.0 (290/302)	54.7 (162/296)	93.2 (273/293)	59.4 (177/298)
	No	8.0 (17/213)	11.8 (25/211)	39.3 (81/206)	4.0 (12/302)	45.3 (134/296)	6.8 (20/293)	40.6 (121/298)
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)	1.7 (5/301)	13.5 (40/296)	4.8 (14/293)	14.4 (43/298)
	No	97.2 (207/213)	95.3 (201/211)	88.3 (182/206)	98.3 (296/301)	86.5 (256/296)	95.2 (279/293)	85.6 (255/298)

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、NA=not applicable
引用元：000176 試験, EOT Table 6.2.27、FE2009-01 試験, Summary Table 14.2.2.7、FE2009-02 試験, Summary Table 14.2.2.7

3.3 部分集団における結果の比較

000176 試験において、本剤分割投与方法及び前日投与方法の腸管洗浄効果に対する性及び年齢の影響を検討した。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全般的腸管洗浄度の有効率について、性別、年齢別（65 歳以上、65 歳未満）の部分集団解析の結果を示す。

性別の本剤分割投与群の有効率は、女性で 96.1%、男性で 99.1%であった。本剤前日投与群の有効率は、女性で 94.0%、男性で 90.2%であった。いずれも 90%以上の有効率を示しており、男女間で腸管洗浄効果に大きな差はないと考えられた（表 2.7.3- 24）。

年齢別の本剤分割投与群の有効率は、65 歳未満で 97.8%、65 歳以上で 97.1%であった。本剤前日投与群の有効率は、65 歳未満で 91.6%であり 65 歳以上で 93.9%であった。いずれも 90%以上の有効率を示しており、年齢間（65 歳以上、65 歳未満）で腸管洗浄効果に大きな差はないと考えられた（表 2.7.3- 25）。

C-01 試験は 70 歳以上の高齢者を対象とした試験であるが、Ottawa スケールの合計スコアの平均値は 4.9 であり、本剤の他の臨床試験のスコアと比較して差はなかった。

以上より、本剤の腸管洗浄効果は性や年齢の影響を受けにくいと考えられた。

表 2.7.3- 24　腸管洗浄効果に対する性の影響

Overall responder status*	**FE 999169 “Split Dosing” (N=214) % (r/n)**	**FE 999169 “Day Before Dosing” (N=212) % (r/n)**	**Niflec (N=211) % (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)

N=解析対象例数、n=データが得られた被験者数、r=有効例数、%=r/n×100
*　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 である被験者を全般的有効例と定義する。
引用元：000176 試験, EOT Table 6.1.31

表 2.7.3- 25　腸管洗浄効果に対する年齢の影響

Overall responder status*	**FE 999169 “Split Dosing” (N=214) % (r/n)**	**FE 999169 “Day Before Dosing” (N=212) % (r/n)**	**Niflec (N=211) % (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)

N=解析対象例数、n=データが得られた被験者数、r=有効例数、%=r/n×100
*　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 である被験者を全般的有効例と定義する。
引用元：000176 試験, EOT Table 6.1.36

4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤の臨床推奨用法・用量を以下のとおりとした［1.8.1 添付文書案］。

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。

国内第Ⅲ相試験である 000176 試験の結果、上記に示す本剤の用法・用量のいずれにおいても高い有効率（有効例は腸管洗浄度評価スケールで全ての大腸部位の評価が 1 又は 2 の被験者）が認められ、その有効率は本剤分割投与群で 97.7%、本剤前日投与群で 92.0%であった。また、本剤分割投与群及び前日投与群は、国内で製造販売承認されている標準的な経口腸管洗浄剤であるニフレック当日投与群と比較し非劣性であることが示された。ニフレックと同様の PEG 電解質溶液を比較対照薬として行われた米国第Ⅲ相臨床試験（FE 2009-01 試験、FE 2009-02 試験）、中国第Ⅲ相試験（FE999169 CS02 試験）においても同様の結果が示された。また、国内第Ⅲ相試験の部分集団の検討の結果、いずれの投与方法でも、腸管洗浄効果に対する性差や年齢（65 歳以上、65 歳未満）の影響は認められなかった。

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も既存の腸管洗浄剤に劣らない腸管洗浄効果を示しており、安全性においても大きな問題は認められないことから、上記に示す臨床推奨用法・用量は適切であると考えた。

5　効果の持続、耐薬性

本剤は長期投与を要する薬剤でないため、効果の持続及び耐薬性（経時的な効果の減弱）に関する成績は得られていない。

6 付録

表 2.7.3- 26 有効性に関する試験の概要 1/3

試験番号	試験デザイン	試験対象集団	投与方法	主な有効性の結果
000176	無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較、多施設共同、非劣性試験 有効性は、盲検下で独立中央判定委員会が評価した。 被験者質問票により受容性を評価した。	ITT 解析対象集団： FE 999169 分割投与群 214 例 FE 999169 前日投与群 212 例 ニフレック当日投与群 211 例 平均年齢：48.2 歳（範囲：20～79 歳） 女性：47% 高齢者：15%	FE999169 分割投与： 大腸内視鏡検査前日の 17 時～21 時の間に本剤 1 包を投与し、翌日、大腸内視鏡検査の 4～9 時間前に本剤 1 包を投与した。 FE999169 前日投与： 大腸内視鏡検査前日の 16 時～18 時の間に本剤 1 包を投与し、1 回目の投与から 6 時間後（22 時～24 時）に本剤 1 包を投与した。 ニフレック当日投与： 大腸内視鏡検査当日にニフレック 1～2 包を服用した。排泄液が透明になった時点で投与を終了した。	腸管洗浄度評価スケールを用いた全般的腸管洗浄度の有効率において、FE 999169 分割投与群及び FE 999169 前日投与群はニフレック当日投与群に対し非劣性であった。 FE 999169 分割投与群：97.7% FE 999169 前日投与群：92.0% ニフレック当日投与群：95.3% 被験者の受容性（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等）について、FE 999169 は、ニフレックより有意に優れていた。
FE2009-01	無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較、多施設共同、非劣性試験 有効性は、盲検下で内視鏡医が評価した。 被験者質問票により受容性を評価した。	ITT 解析対象集団： FE 999169 投与群 304 例 HalfLytely 投与群 297 例 平均年齢：55.2 歳（範囲：19～80 歳） 女性：58.7% 高齢者：16.5%	FE 999169： 大腸内視鏡検査前日の 17 時～21 時の間に本剤 1 包を投与し、翌日、大腸内視鏡検査の 5～9 時間前に本剤 1 包を投与した。 HalfLytely： ビサコジル 5 mg 錠 2 錠及び（ビサコジル錠投与後 6 時間以内を開始時点とし）ポリエチレングリコール電解質溶液 2 L を大腸内視鏡検査前日の夜に服用した。	Aronchick スケールを用いた全般的腸管洗浄度の有効率において、FE 999169 投与群は HalfLytely 投与群に対して非劣性かつ有意であった。 FE 999169 投与群：84.2% HalfLytely 投与群：74.4% 被験者の受容性（飲みやすさ、全般的印象、味等）について、FE 999169 は HalfLytely より有意に優れていた。

表 2.7.3- 26　有効性に関する試験の概要　2/3

試験番号	試験デザイン	試験対象集団	投与方法	主な有効性の結果
FE2009-02	無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較、多施設共同、非劣性試験 有効性は、盲検下で内視鏡医が評価した。 被験者質問票により受容性を評価した。	ITT 解析対象集団： FE 999169 投与群 294 例 HalfLytely 投与群 300 例 平均年齢：56.6 歳（範囲：18～79 歳） 女性：63.8% 高齢者：19.4%	FE 999169： 大腸内視鏡検査前日の 16 時～18 時の間に本剤 1 包を投与し、1 回目の投与から 6 時間後（22 時～24 時）に本剤 1 包を投与した。 HalfLytely： ビサコジル 5 mg 錠 2 錠及び（ビサコジル錠投与後 6 時間以内を開始時点とし）ポリエチレングリコール電解質溶液 2 L を大腸内視鏡検査前日の夜に服用した。	Aronchick スケールを用いた全般的腸管洗浄度の有効率において、FE 999169 投与群は HalfLytely 投与群に対して非劣性であった。 FE 999169 投与群：83.0% HalfLytely 投与群：79.7% 被験者の受容性（飲みやすさ、全般的印象、味等）について、FE 999169 は HalfLytely より有意に優れていた。
FE 999169 CS02	無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較、多施設共同、非劣性試験 有効性は盲検下で内視鏡医が評価した。 被験者質問票により受容性を評価した。	ITT 解析対象集団： FE 999169 投与群 150 例 Hengkang Zhengqing 投与群 150 例 平均年齢：46.8 歳（範囲：20～69 歳） 女性：53.0%	FE 999169： 大腸内視鏡検査前日の 20 時～21 時の間に本剤 1 包を投与し、翌日、大腸内視鏡検査の 4～6 時間前に本剤 1 包を投与した。 Hengkang Zhengqing： 大腸内視鏡検査の 4 時間前に投与した。経口液剤の粉末 6 包を 2000 mL の容器に入れ、初回は 600～1000 mL、その後 1 回量を 250 mL として 10～15 分間隔で服用した。	Ottawa スケールを用いた腸管洗浄度の評価において、FE 999169 投与群は Hengkang Zhengqing 投与群に対して非劣性であった。 FE 999169 投与群：4.76 HalfLytely 投与群：4.92 被験者の受容性（飲みやすさ、味等）について、FE 999169 は Hengkang Zhengqing より有意に優れていた。

表 2.7.3- 26　有効性に関する試験の概要　3/3

試験名	試験デザイン	試験対象集団	投与方法	主な有効性の結果
C-01	高齢者（70 歳以上）非盲検、単群、観察試験 有効性は、非盲検下で内視鏡医が評価した。 被験者質問票により受容性を評価した。	有効性解析対象例：49 例 年齢：70 歳以上 女性：24 例	FE 999169 服用前に 2 夜連続して、ビサコジル 5 mg 錠 2 錠を服用した。 大腸内視鏡検査を 8 時～11 時に予定している場合、検査前日の 16 時に 1 包目、22 時に 2 包目を投与した。 大腸内視鏡検査を 11 時～14 時に予定している場合、検査前日の 20 時に 1 包目、検査当日の 6 時に 2 包目を投与した。	Ottawa スケールを用いた腸管洗浄度の評価において、FE 999169 投与群は有効であった。 FE 999169 投与群：4.9 FE 999169 の被験者の受容性（味、飲みやすさ等）は良好であった。
C-03	単施設、無作為化試験 有効性は、盲検下で内視鏡医が評価した。 被験者質問票により受容性を評価した	有効性解析対象例：16 例 年齢：47～74 歳 女性：5 例	FE 999169 分割投与： 大腸内視鏡検査前日の 17 時～21 時に本剤 1 包を投与し、翌日、大腸内視鏡検査の 2～4 時間前に本剤 1 包を投与した。 FE 999169 前日投与： 大腸内視鏡検査前日の 16 時～18 時に本剤 1 包を投与し、1 回目の投与から 6 時間後（22 時～24 時）に本剤 1 包を投与した。	Aronchick スケールを用いた腸管洗浄度の評価において、FE 999169 分割投与群及び FE 999169 前日投与群は有効であった。 FE 999169 分割投与群：1.88 FE 999169 前日投与群：2.5 FE 999169 の被験者の受容性（飲みやすさ、再処方希望の有無等）は良好であった。

7 参考文献

(1) Rex DK, Katz PO, Bertiger G, Vanner S, Hookey LC, Alderfer V, Joseph RE. Split-dose administration of dual-action. Low volume bowel cleanser for colonoscopy: the SEE CLEAR I study. Gastrointestinal Endoscopy 2013; 78:132-41.

(2) Katz PO, Rex DK, Epstein M et al. A dual-action, low-volume bowel cleanser administered the day before colonoscopy: Results from the SEE CLEAR II study. Am J Gastroenterol 2013;108:401-9.

(3) ニフレック配合内用剤 添付文書 2014 年 10 月改訂（第 7 版）

(4) Aronchick CA, Lipshutz WH, Wright SH, Dufrayne F, Bergman G. A novel tableted purgative for colonoscopic preparation: efficacy and safety comparisons with Colyte and Fleet Phospho-Soda. Gastrointest Endosc. 2000;52(3):346-52.

(5) Rostom A, Jolicoeur E. Validation of a new scale for the assessment of bowel preparation quality. Gastrointest Endosc. 2004;59(4):482-6.

(6) Matsuda S and Sano M. Confidence Interval for Differences in Proportion Corresponding to Fisher's Exact Test. Nanzan University Journal "Academia" – Information Systems and Mathematical Sciences.

2.7.4 臨床的安全性の概要

目次

1 医薬品への曝露.....5
1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述.....5
1.1.1 000176試験（評価資料）.....7
1.1.2 海外で実施した臨床試験（参考資料）.....7
1.2 全般的な暴露状況.....9
1.3 人口統計学的特性及びその他の特性.....10
1.3.1 000176試験.....10
1.3.2 海外で実施した臨床試験（参考資料）.....12
2 有害事象.....15
2.1 有害事象の解析.....15
2.1.1 有害事象の発現率.....15
2.1.2 比較的よく見られる有害事象.....18
2.1.3 比較的よく見られる副作用.....21
2.1.4 死亡及び重篤な有害事象.....23
2.1.5 投与中止に至った有害事象.....25
2.2 個別有害事象の文章による説明.....25
2.2.1 重篤な有害事象の叙述.....25
2.2.2 投与中止に至った有害事象の叙述.....27
3 臨床検査値の評価.....28
3.1 血液学的検査.....28
3.1.1 000176試験.....28
3.1.2 海外で実施した臨床試験（参考資料）.....28
3.2 血液生化学的検査.....28
3.2.1 000176試験.....28
3.2.2 海外で実施した臨床試験（参考資料）.....29
4 バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目.....30
4.1 バイタルサイン.....30
4.1.1 000176試験.....30
4.1.2 海外で実施した臨床試験（参考資料）.....30
4.2 身体所見.....30
4.2.1 000176試験.....30
4.2.2 海外で実施した臨床試験（参考資料）.....30
4.3 心電図.....31
4.3.1 000176試験.....31
4.3.2 海外で実施した臨床試験（参考資料）.....33
5 特別な患者集団及び状況下における安全性.....36
5.1 内因性要因.....36

5.1.1 000176試験....36
5.1.2 海外で実施した臨床試験（参考資料）....36
5.2 外因性要因....38
5.3 薬物相互作用....38
5.4 妊娠及び授乳時の使用....38
5.5 過量投与....38
5.6 薬物乱用....38
5.7 離脱症状及び反跳現象....38
5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害....38
6 市販後データ....39
7 全般的な要約及び結論....40
8 付録....41
9 参考文献....72

表の目次

表 2.7.4- 1 安全性評価に用いた臨床試験一覧....6
表 2.7.4- 2 投与方法別被験者数....10
表 2.7.4- 3 人口統計学的データ（安全性解析対象集団：000176 試験） 1/2....11
表 2.7.4- 4 人口統計学的データ（安全性解析対象集団：FE 2009-01 及び FE 2009-02 試験）....13
表 2.7.4- 5 人口統計学的データ（ITT 解析対象集団：FE 999169 CS02 試験）....14
表 2.7.4- 6 有害事象の概要（安全性解析対象集団：000176 試験）....16
表 2.7.4- 7 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）....17
表 2.7.4- 8 有害事象の概要（安全性解析対象集団：FE 999169 CS02 試験）....18
表 2.7.4- 9 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）....19
表 2.7.4- 10 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 及び FE 2009-02 試験）....20
表 2.7.4- 11 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）....20
表 2.7.4- 12 発現率が 2%以上の副作用（安全性解析対象集団：000176 試験）....21
表 2.7.4- 13 発現率が 1%以上の副作用（安全性解析対象集団：FE 2009-01 及び FE 2009-02 試験）....22
表 2.7.4- 14 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）....23
表 2.7.4- 15 器官別大分類別及び基本語別の重篤な有害事象の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団：FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験）....24
表 2.7.4- 16 臨床的に問題と判断された心電図異常が認められた症例一覧（安全性解析対象集団）....31
表 2.7.4- 17 心電図パラメータのベースラインからの逸脱発現状況....33
表 2.7.4- 18 心電図パラメータのベースラインからの逸脱発現状況....35
表 2.7.4- 19 安全性に関する試験の概要 1/6....41
表 2.7.4- 20 中央測定機関で分析された臨床検査項目及びその基準値範囲 1/5 000176 試験....47

表 2.7.4- 21　顕著な異常値（markedly abnormal change）を設定した臨床検査項目及びその判定基準　1/2　000176 試験.....52
表 2.7.4- 22　臨床検査の単位換算率表　1/8.....54
表 2.7.4- 23　性別の有害事象発現件数　1/5.....62
表 2.7.4- 24　年齢別の有害事象発現件数　1/5.....67

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	
ACE	angiotensin converting enzyme	アンジオテンシン転換酵素
ADR	adverse drug reaction	副作用
AE	adverse event	有害事象
ALT	alanine aminotransferase	アラニンアミノトランスフェラーゼ
ARB	angiotensin receptor blocker	アンジオテンシン受容体拮抗薬
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	
BMI	body mass index	
CCDS	company core data sheet	企業中核データシート
CHF	congestive heart failure	うっ血性心不全
CS	clinically significant	臨床的に問題と判定された（異常）
DBD	day before dosing schedule	前日投与
eGFR	estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
EMR	endoscopic mucosal resection	内視鏡的粘膜切除術
GGT	gamma-glutamyl transferase	γ－グルタミルトランスフェラーゼ
ICH	International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use	日米 EU 医薬品規制調和国際会議
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	国際医薬用語集
MI	myocardial infarction	心筋梗塞
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像検査
NCS	not clinically significant	臨床的に問題と判定されなかった（異常）
NSAID	nonsteroidal anti-inflammatory drug	非ステロイド系抗炎症剤
PSUR	Periodic Safety Update Report	定期的安全性最新報告
Q1	first quartile	第 1 四分位数
Q3	third quartile	第 3 四分位数
QTc	corrected QT interval	補正した QT 間隔
QTcB	corrected QT interval in accordance with Bazett's correction formula	Bazett の式を用いて補正した QT 間隔
QTcF	corrected QT interval in accordance with Fridericia's correction formula	Fridericia の式を用いて補正した QT 間隔
SAE	serious adverse event	重篤な有害事象
SD	split dosing schedule	分割投与
SD*	standard deviation	標準偏差
SIDAH	syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone	抗利尿ホルモン不適合分泌症候群
TEAE	treatment-emergent adverse event	治験薬投与期間中に発現した有害事象

1 医薬品への曝露

1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

FE 999169 配合内用剤（以下、本剤）の安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4- 1 に示す。

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：添付資料 5.3.5.1-1］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：添付資料 5.3.5.1-2、FE 2009-02 試験：添付資料 5.3.5.1-3］(1) (2)、中国で実施した第Ⅲ相試験［FE 999169 CS02 試験：添付資料 5.3.5.1-4］、並びにカナダで実施した第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］並びに第Ⅳ相試験［C-03 試験：添付資料 5.3.5.2-3］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：添付資料 5.3.5.3-1］ついても参考資料として評価した。

国内及び海外で実施した第Ⅲ相試験は、いずれも実薬対照試験であった。本剤を投与され、安全性評価対象とされた被験者数は、国内第Ⅲ相試験（000176 試験）では 424 例、海外第Ⅲ相試験 3 試験では計 747 例であり、その内訳は、FE 2009-01 試験が 305 例、FE 2009-02 試験が 296 例、FE 999169 CS02 試験が 146 例であった。

その他の海外 3 試験で本剤を投与され、安全性評価対象とされた被験者数は、無作為化第Ⅳ相試験の C-03 試験が 16 例、非無作為化医師主導試験の C-01 試験が 49 例、C-02 試験が 20 例であった。レトロスペクティブ解析を行った 000110 試験では、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験で本剤を投与された計 601 例の安全性データを評価した。

本剤の安全性については、評価資料が国内で実施した第Ⅲ相試験（000176 試験）のみであることから、参考資料も含めて個別に評価することとし、併合解析は行わなかった。

表 2.7.4- 1　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	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	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、単群、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	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。

安全性評価に用いた 8 試験のデザイン及び安全性評価方法の概略を、評価資料と参考資料に分けて以下に要約する。各試験のデザインの詳細は［2.7.6 個々の試験のまとめ］及び第 5 部の各治験総括報告書参照。

1.1.1 000176 試験（評価資料）

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、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）とニフレック当日投与との安全性の比較、及び本剤両投与方法による腸管洗浄効果のニフレック当日投与に対する非劣性の検証を目的としてデザインされた、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った。

本剤分割投与群では、大腸内視鏡検査の前日の 17 時～21 時に本剤 1 包を投与し、翌日、大腸内視鏡検査前 4～9 時間に本剤 1 包を投与した。本剤前日投与群では、大腸内視鏡検査前日の 16 時～18 時に本剤 1 包を投与し、初回投与後 6 時間（22 時～24 時）に本剤 1 包を投与した。

安全性評価には、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を含めた。また、内科的及び外科的既往歴と、併用薬に関する情報も収集した。全ての有害事象及び重篤な有害事象は、被験者が同意書を提出した日から治験来院の最終日（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。臨床検査は中央測定機関で実施した。

安全性評価は、少なくとも 1 回治験薬を投与された全ての被験者（安全性解析対象集団）で行った。

なお、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（ポリープ及び憩室など）は治験薬との関連はないとし、有害事象とはしなかった。

1.1.2 海外で実施した臨床試験（参考資料）

1.1.2.1 FE 2009-01 試験及びFE 2009-02 試験

FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 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、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）の安全性と HalfLytely〔電解質（塩化ナトリウム、炭酸水素ナトリウム及び塩化カリウム）を添加した経口ポリエチレングリコール 3350（PEG-ELS, 3350）〕及びビサコジル錠併用の安全性との比較、並びに本剤の腸管洗浄効果の HalfLytely 及びビサコジル錠併用に対する非劣性の検証を目的としてデザインされた、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った。FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験は、本剤の投与時期を除き同じデザインであり、いずれも米国にて実施された。

FE 2009-01 試験の分割投与では、大腸内視鏡検査の前日に 1 回、検査当日の朝に 1 回投与した。FE 2009-02 試験の前日投与では、大腸内視鏡検査前日に 2 回投与した。

両試験では、大腸内視鏡検査（Day 0）の後に安全性に関する追跡調査期間（4 週間±5 日）を設定し、大腸内視鏡検査の 1～2 日後、1 週間後、及び 4 週間後の来院を計画した。これらの来院で、安全性評価のため、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査及び血液凝固検査）、尿検査及び身体検査を実施した。さらに、12 誘導心電図、起立時のバイタルサイン（血圧及び脈拍数）、併用薬、副作

用及び重篤な有害事象を記録した。連続した安全性データでは、ベースラインは治験薬投与開始前の最後の観察値と定義した。臨床検査は中央測定機関で実施した。

安全性評価は、少なくとも 1 回治験薬を投与された全ての被験者（安全性解析対象集団）で行った。

なお、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。

1.1.2.2 FE 999169 CS02 試験

FE 999169 CS02 試験は、大腸内視鏡検査を必要とする成人男性又は女性被験者を対象に、腸管洗浄での本剤と PEG-ELS, 4000（以下、Hengkang Zhengqing）との安全性及び有効性を比較した、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った。FE 999169 CS02 試験は、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験と同様のデザインであり、中国にて実施された。

本剤分割投与で、成人の承認用量（2 包）を投与した。初回投与は大腸内視鏡検査前日の夜（20 時～21 時）とし、2 回目投与は大腸内視鏡検査当日（検査実施前 4～6 時間）とした。

Visit 1（スクリーニング）から Visit 3（大腸内視鏡検査日）までの安全性について、有害事象、体重の変化、バイタルサイン、心電図の変化及び臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査）により評価した。臨床検査は各施設にて実施した。

安全性評価は、少なくとも 1 回治験薬を投与された全ての被験者（安全性解析対象集団）で行った。

なお、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、000176 試験、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験と異なり、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に含めた。

1.1.2.3 C-01 試験、C-02 試験及びC-03 試験

C-01 試験は、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、腸管洗浄での本剤の安全性及び忍容性を評価する、第Ⅱ相、観察試験であった。C-02 試験は、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に、腸管洗浄での本剤の電解質及び循環動態並びに QTc に関する安全性を評価する、第Ⅱ相、非盲検、単群試験であった。C-03 試験は、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、本剤分割投与と本剤前日投与の安全性を比較する、第Ⅳ相、無作為化、単施設試験であった。これらの 3 試験はいずれもカナダで実施された。

C-01 試験では、現行の標準的治療に基づき本剤及びビサコジル錠を投与した。本剤の投与時間は、大腸内視鏡検査を予定した時刻に応じて変更した。大腸内視鏡検査が 8 時～11 時に予定された場合、1 回目は前日の夜 16 時、2 回目は前日の夜 22 時に服用した。大腸内視鏡検査が 11 時～14 時に予定された場合、1 回目は前日の夜 20 時、2 回目は当日の朝 6 時に服用した。被験者には本剤を服用する前に 2 夜連続で（大腸内視鏡検査の 2～3 日前）ビサコジル 5 mg 錠を 2 錠服用するよう指示した。安全性評価項目を、ベースライン時と大腸内視鏡検査当日及びその翌日とで比較した。有害事象、体重変化、バイタルサイン、心電図の変化及び臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査）により安全性を評価した。臨床検査は施設の測定機関で実施した。

C-02 試験でも、現行の標準的治療に基づき本剤を投与した（カナダの添付文書に従い、1 回目を 0 時点とし、2 回目は 5 時間後に投与）。1 回目は朝（8 時）に、2 回目はその 5 時間後（13 時）に投与し、試験期間を通して安全性評価を行った。試験期間は 24 時間であり、最初の 12 時間は定期的に、さらに退院後の追跡調査のための来院時（Visit 12）に、バイタルサイン及び生化学パラメータを実施医療機関で測定した。有害事象、体重変化、バイタルサイン、心電図の変化、臨床検査値（血液生化

学的検査、血液学的検査及び尿検査）により安全性を評価した。臨床検査は施設の測定機関で実施した。

C-03 試験では、本剤分割投与又は前日投与を用いた。本剤分割投与では、1 回目は大腸内視鏡検査前日の 17 時～21 時に投与し、2 回目は大腸内視鏡検査前 2～4 時間に投与した。本剤前日投与では、1 回目は大腸内視鏡検査前日の 16 時～18 時に投与し、2 回目は 6 時間以上後の 22 時～24 時に投与した。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、血液学的検査及び血液凝固検査）により安全性を評価した。

1.1.2.4 000110 試験

レトロスペクティブ解析により本剤の腎機能低下のリスク因子を検討する 000110 試験を実施した。

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特定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。

FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の安全性解析対象集団のうち本剤を服用した被験者は、それぞれ 305 例及び 296 例の合計 601 例であった。解析には、この 2 試験の全ての時点で得られた全ての関連データを含め〔Visit 6（大腸内視鏡検査後 28 ± 5 日）まで〕、症例報告書に記録されていなかった臨床データも含めた（大腸内視鏡検査中の点滴の投与量及び大腸内視鏡検査中に記録されたバイタルサインなど）。FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験で報告された以外に治験薬投与期間中に発現した有害事象及び副作用（治験責任医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象）、併用薬、起立時のバイタルサイン（血圧及び脈拍数）などの身体所見、心電図及び臨床検査値（ベースラインからの変化を含む）も収集して、安全性を評価した。

1.2 全般的な暴露状況

本剤が投与された被験者は、000176 試験では計 424 例であった。海外で実施した臨床試験では、計 832 例であり、試験別の内訳は、FE 2009-01 試験で 305 例、FE 2009-02 試験で 296 例、FE 999169 CS02 試験で 146 例、C-01 試験で 49 例、C-02 試験で 20 例、及び C-03 試験で 16 例であった。

投与方法別被験者数を表 2.7.4- 2 に示す。

表 2.7.4- 2　投与方法別被験者数

試験名（相）	FE 999169 分割投与	FE 999169 前日投与	その他の投与方法
000176（Ⅲ）	213 例	211 例	-
FE 2009-01（Ⅲ）	305 例	-	-
FE 2009-02（Ⅲ）	-	296 例	-
FE 999169 CS02（Ⅲ）	146 例	-	-
C-01（Ⅱ）	-	-	49 例 [a]
C-02（Ⅱ）	-	-	20 例 [b]
C-03（Ⅳ）	8 例	8 例	-

a　FE 999169 分割投与又は前日投与
b　5 時間間隔で 2 回投与

1.3　人口統計学的特性及びその他の特性

1.3.1　000176 試験

000176 試験の試験対象集団は、大腸内視鏡検査が必要とされる 20 歳以上 80 歳以下の日本人男性及び女性であり、大腸内視鏡検査前に、1 週間に 3 回以上の自然な排便があった患者であった。主な除外基準は、急性の外科的腹部疾患、消化管疾患、コントロール不良の狭心症、過去 3 ヵ月以内の心筋梗塞（MI）、うっ血性心不全（CHF）又はコントロール不良の高血圧症の患者、及び腎機能不全（スクリーニング時の血清クレアチニン値又は血清カリウム値のいずれかが基準値上限を超える）であった。

000176 試験の人口統計学的データを表 2.7.4- 3 に示す。被験者の平均年齢は 48.3 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。いずれの項目も投与群間で大きな違いはなかった。

000176 試験で安全性評価の対象となった被験者集団の患者背景は、被験者の安全性の観点から除外された患者集団はあるものの市販後に大腸内視鏡検査を必要とし本剤の投与が想定される集団と大きな違いはないと考えられた。

表 2.7.4- 3　人口統計学的データ（安全性解析対象集団：000176 試験）　1/2

	FE 999169 SD (N=213)	FE 999169 DBD (N=211)	FE 999169 (Total) (N=424)	Niflec (N=208)	Total (N=632)
Age (years)					
n	213	211	424	208	632
Mean (SD*)	48.2 (14.1)	48.3 (14.3)	48.2 (14.2)	48.3 (14.1)	48.3 (14.1)
Median	48	49	48	48	48
Range	20 – 79	20 – 78	20 – 79	20 – 77	20 - 79
Age group – n (%)					
< 65 years	178 (84)	178 (84)	356(84)	178 (86)	534 (84)
≥ 65 years	35 (16)	33 (16)	68 (16)	30 (14)	98 (16)
Sex – n (%)					
Female	102 (48)	100 (47)	202 (48)	94 (45)	296 (47)
Male	111 (52)	111 (53)	222 (52)	114 (55)	336 (53)
Height (m)					
Mean (SD*)	1.64 (0.081)	1.64 (0.081)	1.64 (0.081)	1.64 (0.083)	1.64 (0.082)
Median	1.65	1.65	1.65	1.64	1.64
Range	1.38 – 1.79	1.45 – 1.83	1.38 – 1.83	1.45 – 1.82	1.38 – 1.83
Wight (kg)					
Mean (SD*)	61.8 (11.7)	63 (12.9)	62.4 (12.3)	62.6 (12.5)	62.5 (12.3)
Median	59.9	61.9	60.9	61.6	61
Range	40.6 – 107	39 – 100	39 – 107	38.9 – 115	38.9 – 115
Weight group – n (%)					
50 - <70 kg	136 (64)	125 (59)	261 (62)	123 (59)	384 (61)
<50 kg	29 (14)	32 (15)	61 (14)	33 (16)	94 (15)
≥70 kg	48 (23)	54 (26)	102 (24)	52 (25)	154 (24)
BMI (kg/m^2)					
n	213	211	424	208	632
Mean (SD*)	22.9 (3.21)	23.2 (3.59)	23.1 (3.4)	23.2 (3.72)	23.1 (3.51)
Median	22.2	22.6	22.5	22.6	22.5
Range	17.6 – 33.7	15.4 – 33.6	15.4 – 33.7	16.6 – 40.1	15.4 – 40.1
BMI group – n (%)					
<18.5 (kg/m^2)	3 (1)	20 (9)	23 (5)	6 (3)	29 (5)
18.5 - <25 (kg/m^2)	162 (76)	132 (63)	294 (69)	149 (72)	443 (70)
25 - <30 (kg/m^2)	41 (19)	47 (22)	88 (21)	41 (20)	129 (20)
≥30 (kg/m^2)	7 (3)	12 (6)	19 (4)	12 (6)	31 (5)

表 2.7.4- 3　人口統計学的データ（安全性解析対象集団：000176 試験）　2/2

	FE 999169 SD (N=213)	FE 999169 DBD (N=211)	FE 999169 (Total) (N=424)	Niflec (N=208)	Total (N=632)
Ethnicity – n (%)					
Not Hispanic or Latino	213 (100)	211 (100)	424 (100)	208 (100)	632 (100)
Race – n (%)					
Asian	213 (100)	211 (100)	424 (100)	208 (100)	632 (100)

SD=分割投与、DBD=前日投与、SD*=標準偏差、BMI = Body mass index
引用元：000176 試験, EOT Table 3.2

1.3.2　海外で実施した臨床試験（参考資料）

1.3.2.1　FE 2009-01 試験及びFE 2009-02 試験

FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の試験対象集団は、大腸内視鏡検査が必要とされる 18 歳以上 80 歳以下の男性及び女性であり、大腸内視鏡検査前において、1 週間に 3 回以上の自然な排便があった患者が対象であった。主な除外基準は、急性の外科的腹部疾患、消化管疾患、コントロール不良の狭心症、過去 3 ヵ月以内の MI、CHF 又はコントロール不良の高血圧症の患者、及び腎機能不全（スクリーニング時の血清クレアチニン値又は血清カリウム値のいずれかが基準値上限を超える）であった。

FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の人口統計学的データを表 2.7.4- 4 に示す。人口統計学的及びその他のベースライン特性は 2 試験で同様であり、各試験の投与群間でも同様であった。被験者の平均年齢は 56.5 歳であり、80%超は 65 歳未満であった。約 60%は女性であり、BMI の平均値は 29.4 kg/m^2 であった。いずれの項目も投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.4- 4　人口統計学的データ（安全性解析対象集団：FE 2009-01 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=298	N=603	N=296	N=302	N=598
Age (years)						
Mean (SD*)	54.8 (10.0)	55.7 (10.0)	55.2 (10.0)	56.8 (9.7)	56.2 (10.1)	56.5 (9.9)
Median	55.0	56.0	55.0	57.0	56.0	56.0
Range	22-77	19-80	19-80	21-78	18-79	18-79
Age range, n (%)						
18-64	253 (83.0)	250 (83.9)	503 (83.4)	236 (79.7)	247 (81.8)	483 (80.8)
≥65	52 (17.0)	48 (16.1)	100 (16.6)	60 (20.3)	55 (18.2)	115 (19.2)
Sex, n (%)						
Male	124 (40.7)	124 (40.7)	124 (41.6)	104 (35.1)	113 (37.4)	217 (36.3)
Female	181 (59.3)	174 (59.3)	181 (58.4)	192 (64.9)	189 (62.6)	381 (63.7)
Race, n (%)						
Caucasian	265 (86.9)	268 (89.9)	533 (88.4)	274 (92.6)	268 (88.7)	542 (90.6)
Black	36 (11.8)	27 (9.1)	63 (10.4)	22 (7.4)	32 (10.6)	54 (9.0)
Other	4 (1.3)	3 (1.0)	7 (1.2)	0 (0.0)	2 (0.7)	2 (0.4)
Height (cm)						
Mean (SD*)	169.8 (10.8)	169.7 (9.5)	169.7 (10.2)	169.3 (10.0)	168.9 (9.5)	169.1 (9.8)
Median	167.6	167.6	167.6	167.6	167.6	167.6
Range	139.7-198.1	147.3-198.1	139.7-198.1	142.2-200.7	132.7-193.0	132.7-200.7
Weight (kg)						
Mean (SD*)	85.1 (19.8)	85.5 (20.6)	85.3 (20.2)	83.7 (18.7)	84.4 (19.2)	84.2 (19.0)
Median	83.2	83.6	83.4	81.8	81.8	81.8
Range	48.6-154.9	46.6-163.6	46.6-163.6	50.0-160.0	48.7-153.7	48.7-160.0
BMI (kg/m^2)						
Mean (SD*)	29.4 (5.7)	29.6 (6.3)	29.5 (6.0)	29.2 (5.3)	29.5 (6.2)	29.4 (5.8)
Median	28.6	29.2	28.8	28.9	28.6	28.7
Range	18.3-49.8	16.6-54.4	16.6-54.4	17.5-45.5	16.8-51.3	16.8-51.3

SD*=標準偏差、BMI = Body mass index
引用元：FE 2009-01 試験, Summary Table 14.1.2.1、FE 2009-02 試験, Summary Table 14.1.2.1

1.3.2.2　FE 999169 CS02 試験

FE 999169 CS02 試験の試験対象集団は、大腸内視鏡検査が必要とされる 18 歳以上 70 歳以下の中国人男性及び女性であった。主な除外基準は、急性の腹部疾患、消化管疾患、コントロール不良の狭心症、過去 3 ヵ月以内の MI、CHF 又はコントロール不良の高血圧症の患者、及び腎機能不全（血清クレアチニン値又は血中尿素窒素のいずれかが基準値上限を超える）であった。

FE 999169 CS02 試験の人口統計学的データを表 2.7.4- 5 に示す。被験者の平均年齢は 46.8 歳で、男性と女性はほぼ同数であった。ベースラインでの BMI の平均値は 23.0 kg/m^2 であった。いずれの項目も投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.4- 5　人口統計学的データ（ITT 解析対象集団：FE 999169 CS02 試験）

	FE 999169	Hengkang Zhengqing	Total
Age (years)			
N (Missing)	150 (0)	150 (0)	300 (0)
Mean (SD*)	46.4 (12.9)	47.2 (12.6)	46.8 (12.7)
Median (Q3-Q1)	48.0 (21.0)	48.0 (20.0)	48.0 (20.0)
Range	20 – 69	21 – 69	20 – 69
Gender			
Male	64 (42.7%)	77 (51.3%)	141 (47.0%)
Female	86 (57.3%)	73 (48.7%)	159 (53.0%)
Height (cm)			
N (Missing)	150 (0)	150 (0)	300 (0)
Mean (SD*)	164.6 (8.23)	164.8 (8.04)	164.7 (8.12)
Median (Q3-Q1)	163.0 (14.0)	165.0 (14.0)	164.0 (14.0)
Range	145 – 183	147 – 181	145 – 183
Weight (kg)			
N (Missing)	150 (0)	150 (0)	300 (0)
Mean (SD*)	62.4 (10.2)	62.9 (10.9)	62.6 (10.5)
Median (Q3-Q1)	62.0 (15.5)	62.8 (15.0)	62.0 (15.0)
Range	42 – 86.5	39 – 95	39 – 95
BMI (kg/m^2)			
N (Missing)	150 (0)	150 (0)	300 (0)
Mean (SD*)	22.9 (2. 7)	23.1 (2.8)	23.0 (2.8)
Median (Q3-Q1)	22.8 (3.4)	22.7 (4.0)	22.7 (3.7)
Range	17.0 – 30.5	16.8 – 30.7	16.8 – 30.7

BMI = Body mass index、Q1=第 1 四分位数、Q3=第 3 四分位数、SD*=標準偏差
引用元：FE 999169 CS02 試験, Table 9-3

1.3.2.3　C-01 試験、C-02 試験及びC-03 試験

C-01 試験には、70 歳以上（範囲：70～85 歳）の男性（25 例）及び女性（24 例）が含まれた。C-02 試験には、45 歳を超える健康な、男性及び妊娠していない女性の計 20 例が含まれた。C-03 試験には、47～74 歳の男性（11 例）及び女性（5 例）の計 16 例が組み入れられた。

2 有害事象

2.1 有害事象の解析

有害事象は、日米 EU 医薬品規制調和国際会議（ICH）国際医薬品用語集（以下、MedDRA）日本語版（MedDRA/J）version 17.0 を使用して読み替えた。

以下、特記しない限り、有害事象とは、治験薬投与期間中に発現した有害事象（TEAE）を指す。

2.1.1 有害事象の発現率

2.1.1.1 000176 試験

000176 試験で報告された全ての有害事象の概要を表 2.7.4- 6 に示す。

000176 試験の被験者全体での有害事象発現率は 14.4%（91/632 例）であり、試験期間中に 127 件の有害事象が報告された。内訳は、本剤分割投与群 42 件（27/213 例、12.7%）、本剤前日投与群 47 件（32/211 例、15.2%）、ニフレック当日投与群 38 件（32/208 例、15.4%）であった。重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は、ニフレック当日投与群に各 1 例（0.5%）1 件報告され、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 件報告された。本試験のいずれの投与群でも死亡例はなかった。副作用の発現率は全ての投与群で同様であった〔本剤分割投与群 19 例（8.9%）29 件、本剤前日投与群 20 例（9.5%）29 件、ニフレック当日投与群 23 例（11.1%）29 件〕。

本剤分割投与群と前日投与群とで有害事象及び副作用の発現率に大きな違いはなく、投与方法による違いは認められなかった。また、その発現率は対照薬であるニフレック当日投与群と同程度であった。

表 2.7.4- 6　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[b]	23 (11.1)	29	62 (9.8)	87[b]

SD=分割投与、DBD=前日投与、AE=有害事象、ADR=副作用、N=被験者数、n=1 件以上の有害事象を発現した被験者数、% = N（投与群の被験者数）を分母とし n（各カテゴリの被験者数）を分子として算出、E=有害事象の件数

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　FE 999169 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

2.1.1.2　海外で実施した臨床試験（参考資料）

FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験で報告された全ての有害事象の概要を表 2.7.4- 7 に示す。

FE 2009-01 試験の被験者全体での有害事象発現率は 71.0%（428/603 例）であり、試験期間中に 872 件の有害事象が報告された。内訳は、本剤投与群 431 件（211/305 例、69.2%）、HalfLytely 投与群 441 件（217/298 例、72.8%）であった。重篤な有害事象は本剤投与群 1 例（0.3%）1 件、HalfLytely 投与群 2 例（0.7%）2 件発現し、投与中止に至った有害事象は HalfLytely 投与群で 1 例（0.3%）に発現した。高度の有害事象は、本剤投与群 2 例（0.7%）、HalfLytely 投与群 6 例（2.0%）に発現した。いずれの投与群でも死亡例はなかった。副作用の発現率は投与群間で同程度であった〔本剤投与群 19 例（6.2%）29 件、HalfLytely 投与群 26 例（8.7%）34 件〕。

FE 2009-02 試験の被験者全体での有害事象発現率は 76.8%（459/598 例）であり、試験期間中に 1000 件の有害事象が報告された。内訳は、本剤投与群 494 件（218/296 例、73.6%）、HalfLytely 投与群 506 件（241/302 例、79.8%）であった。重篤な有害事象は本剤投与群 2 例（0.7%）4 件、HalfLytely 投与群 1 例（0.3%）1 件発現し、投与中止に至った有害事象は HalfLytely 投与群で 1 例（0.3%）に発現した。高度の有害事象は、本剤投与群 5 例（1.7%）及び HalfLytely 投与群 6 例（2.0%）に発現した。いずれの投与群でも死亡例はなかった。副作用の発現率は投与群間で同程度であった〔本剤投与群 33 例（11.1%）47 件、HalfLytely 投与群 29 例（9.6%）41 件〕。

表 2.7.4- 7　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 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)	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

FE 999169 CS02 試験で報告された全ての有害事象の概要を表 2.7.4- 8 に示す。

FE 999169 CS02 試験の被験者全体での有害事象発現率は 75.9%（224/295 例）であり、試験期間中に 402 件の有害事象が報告された。内訳は、本剤投与群 164 件（96/146 例、65.8%）、Hengkang Zhengqing 投与群 238 件（128/149 例、85.9%）であった。重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び高度の有害事象は、いずれの投与群でも認められなかった。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〔本剤投与群で 77 例（52.4%）105 件、Hengkang Zhengqing 投与群 102 例（68.5%）174 件〕。多く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 2.7.4- 8　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 AE	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)	0
SAEs[a]	0 (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 9.3.1.1

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、以降の項では、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は、海外第Ⅲ相試験 3 試験で報告された有害事象のみを示す。

2.1.2　比較的よく見られる有害事象

2.1.2.1　000176 試験

000176 試験のいずれかの投与群で発現率が 2%以上の有害事象を表 2.7.4- 9 に示す。

000176 試験で発現率が 2%以上であった有害事象は、全て器官別大分類の「胃腸障害」及び「臨床検査」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、「臨床検査」では血中マグネシウム増加であった。悪心は全ての投与群で同様に認められたが、血中マグネシウム増加は本剤投与群のみで報告された（本剤分割投与群 2 例 2 件、本剤前日投与群 6 例 6 件）。比較的よく見られた有害事象の発現率において、本剤の投与方法による違いは認められなかった。

類薬では腸管内圧上昇による腸管穿孔が報告されているが、本試験においては認められなかった。また本剤分割投与群に腹痛が 1 例、本剤前日投与群に上腹部痛が 1 例認められたが、いずれも軽度であり腸管穿孔が疑われるものではなかった。

表 2.7.4- 9　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	0	0	8 (1.3)	8

SD=分割投与、DBD=前日投与、AE=有害事象、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（投与群の被験者数）を分母とし、n（各カテゴリの被験者数）を分子として算出。
事象名：MedDRA version 17.0
引用元：000176 試験, EOT Table 7.1.2

2.1.2.2　海外で実施した臨床試験（参考資料）

海外第Ⅲ相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 2.7.4- 10（FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験）及び表 2.7.4- 11（FE 999169 CS02 試験）に示す。

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、表 2.7.4- 10 に記載した有害事象（基本語）は、大腸内視鏡検査の所見に関するものであった。これらの有害事象の発現率について、投与群間で大きな違いはなかった。

表 2.7.4- 10　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 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 (%)[a]
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
器官別大分類別に、最右列の発現率の降順に示した。
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

FE 999169 CS02 試験では、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、全て器官別大分類別の「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程度であった（表 2.7.4- 11）。

表 2.7.4- 11　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

事象名：MedDRA version 17.0
引用元：FE 999169 CS02 試験, Appendix A9-2 Table 9.3.1.2, Appendix A9-2 Table 9.3.1.3

類薬では腸管内圧上昇による腸管穿孔が報告されているが、海外で実施した臨床試験（参考資料）のいずれにおいても認められなかった。また、腹痛又は上腹部痛は、FE 2009-01 試験では 12 件（本剤投与群 9 件、HalfLytely 投与群 3 件）、FE 2009-02 試験では 10 件（本剤投与群 7 件、HalfLtely 投与群 3 件）、FE 999169 CS02 試験では 74 件（本剤投与群 39 件、Hengkang Zhengqing 投与群 35 件）に認めら

れたが、FE 2009-01 試験の 3 件（本剤投与群 1 件、HalfLytely 投与群 2 件）を除き軽度又は中等度と判定された。FE2009-01 試験の本剤投与群の重度の腹痛は、58 歳女性に投与後 20 日目に認められたもので、22 日目に回復し治験薬との因果関係は否定された。

2.1.3 比較的よく見られる副作用

2.1.3.1 000176 試験

000176 試験で治験薬投与期間中に発現した副作用の発現率を表 2.7.4- 12 に示す。

治験薬投与期間中に発現し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 8.9%、本剤前日投与群 9.5%、ニフレック当日投与群 11.1%）。基本語別で発現率が最も高かった副作用は、器官別大分類の「臨床検査」に分類される血中マグネシウム増加であった（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%）。

比較的よく見られた副作用の発現率には、本剤分割投与群と本剤前日投与群とで大きな違いはなく、投与方法による違いは認められなかった。血中マグネシウム増加は本剤投与群のみに認められ、ニフレック当日投与群では認められなかった。

表 2.7.4- 12 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]	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、ADRs=副作用、N=被験者数、n=1 件以上の事象を発現した被験者数、E=事象の件数、% = N（投与群の被験者数）を分母とし、n（各カテゴリの被験者数）を分子として算出。
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。
事象名：MedDRA version 17.0
引用元：000176 試験, EOT Table 7.1.6

2.1.3.2 海外で実施した臨床試験（参考資料）

海外第Ⅲ相試験で発現した副作用（治験責任（分担）医師により治験薬との因果関係が否定できないと判断された有害事象）のうち、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 2.7.4- 13（FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験）及び表 2.7.4- 14（FE 999169 CS02 試験）に示す。

FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では、全体の副作用発現率は 11%未満であり、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傾向はなかった。器官別大分類の「胃腸障害」に分類される副作用が発現した被験者は、FE 2009-01 試験では本剤投与群で 3.3%、HalfLytely 投与群で 7.4%、FE 2009-02 試験では本剤投与群で 6.1%、HalfLytely 投与群で 5.3%であった。「胃腸障害」では、悪心が最も多く、FE 2009-01 試験では本剤投与群で 2.6%、HalfLytely 投与群で 3.7%、FE 2009-02 試験では本剤投与群で 3.0%、HalfLytely 投与群で 4.3%であった。

FE 999169 CS02 試験では、全体の副作用発現率は 60.7%であり、他の試験よりも高かった。その多くは、器官別大分類の「胃腸障害」（58.3%）に分類される事象であり、腹部膨満が 31.9%、悪心が

34.6%の被験者で認められた。副作用の発現率は、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全体的に本剤投与群で 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大きな違いはなかった。

表 2.7.4- 13　発現率が 1%以上の副作用（安全性解析対象集団：FE 2009-01 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 (%)[b]
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。
b　最右列の発現率の降順に示した。
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

表 2.7.4- 14　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)

事象名：MedDRA version 17.0
引用元：FE 999169 CS02 試験, Appendix A9-2 Table 9.3.1.4

2.1.4　死亡及び重篤な有害事象

000176 試験及び全ての海外で実施した臨床試験で、死亡例はなかった。

2.1.4.1　000176 試験

000176 試験では、重篤な有害事象が 1 件のみ（処置後出血）ニフレック当日投与群で報告され、治験薬との因果関係なしと判断された。本剤投与群では、重篤な有害事象は認められなかった。

類薬では腸管内圧上昇による腸管穿孔が報告されているが、本試験においては認められなかった。

2.1.4.2　海外で実施した臨床試験（参考資料）

FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験で発現した重篤な有害事象を表 2.7.4- 15 に示す。

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

FE 2009-01 試験では、本剤投与群で急性膵炎 1 例、HalfLytely 投与群で非心臓性胸痛 1 例、結腸癌 1 例が重篤な有害事象として報告された。いずれも治験薬との因果関係は治験責任（分担）医師により否定され、転帰は回復であった。FE 2009-02 試験では、本剤投与群で、結腸癌、吻合合併症及び脱水 1 例、並びに急性冠動脈症候群 1 例、HalfLytely 投与群でイレウス 1 例が重篤な有害事象として報告された。いずれも治験薬との因果関係は治験責任医師により否定され、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（被験者番号 207-002）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 related」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が、2.2 個別有害事象の文章による説明に含めた。

FE 999169 CS02 試験、C-01 試験、C-02 試験及び C-03 試験の本剤投与群では、治験薬服薬後に重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。

類薬では腸管内圧上昇による腸管穿孔が報告されているが、海外で実施した本剤の臨床試験では認められなかった。

重篤な有害事象の叙述を、2.2 個別有害事象の文章による説明に記載する。

表 2.7.4- 15　器官別大分類別及び基本語別の重篤な有害事象の発現例数及び発現率（安全性解析対象集団：FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験）

SAE Category System Organ Class[a] Preferred Term	Trial FE 2009-01			Trial FE 2009-02		
	FE 999169 N=305 E / n (%)	HalfLytely N=298 E / n (%)	Total N=603 E / n (%)	FE 999169 N=296 E / n (%)	HalfLytely N=302 E / n (%)	Total N=598 E / n (%)
Subjects with any SAE	1 / 1 (0.3)	2 / 2 (0.7)	3 / 3 (0.5)	4 / 2 (0.7)[b]	1 / 1 (0.3)	5 / 3 (0.5)
心臓障害						
急性冠動脈症候群	-	-	-	1 / 1 (0.3)	0	1 / 1 (0.2)
胃腸障害						
イレウス	-	-	-	0	1 / 1 (0.3)	1 / 1 (0.2)
急性膵炎	1 / 1 (0.3)	0	1 / 1 (0.2)	-	-	-
一般・全身障害および投与部位の状態						
非心臓性胸痛	0	1 / 1 (0.3)	1 / 1 (0.2)	-	-	-
傷害、中毒および処置合併症						
吻合合併症	-	-	-	1 / 1 (0.3)[§]	0	1 / 1 (0.2)
代謝および栄養障害						
脱水	-	-	-	1 / 1 (0.3)[§]	0	1 / 1 (0.2)
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）						
結腸癌	0	1 / 1 (0.3)	1 / 1 (0.2)	1 / 1 (0.3)[§]	0	1 / 1 (0.2)

SAE=重篤な有害事象、E=有害事象の件数、N=解析対象集団の被験者数、n=1 件以上の有害事象を発現した被験者数
a　発現した重篤な有害事象を明確に示すため、発現率及び発現件数は器官別大分類では示していない。いずれの試験でも器官別大分類別で 1 件を超える重篤な有害事象は認められなかった。
b　データベースロック後に、FE 2009-02 試験の本剤投与群で重篤な有害事象が報告された。
§　これらの重篤な有害事象は、同一被験者に発現した。
事象名：MedDRA version 17.0
引用元：FE 2009-01 試験, Summary Table 14.3.1.6、FE 2009-02 試験, Summary Table 14.3.1.6

2.1.5 投与中止に至った有害事象

2.1.5.1 000176 試験

000176 試験では、投与中止に至った有害事象はニフレック当日投与群の 1 件のみ（嘔吐）で、本剤投与群では認められなかった。

2.1.5.2 海外で実施した臨床試験（参考資料）

FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では、有害事象により試験中止した被験者が認められたが、その割合は低かった（0.2%、表 2.7.4- 7）。治験薬の投与中止に至った有害事象は、FE 2009-01 試験では HalfLytely 投与群で 1 例（悪心）、FE 2009-02 試験では本剤投与群で 1 例（嘔吐、胃炎及び食道炎）、HalfLytely 投与群で 1 例（嘔吐、浮動性めまい、片頭痛及び失神）に認められた。

FE 999169 CS02 試験、C-01 試験、C-02 試験及び C-03 試験において、本剤の投与中止に至った有害事象は認められなかった。

2.2 個別有害事象の文章による説明

2.2.1 重篤な有害事象の叙述

重篤な有害事象及びその他の重要な有害事象の個別報告は第 5 部の各治験総括報告書に記載したが、日本語訳を下記に示す。

2.2.1.1 000176 試験

被験者番号 81051410（ニフレック当日投与群）：43 歳のアジア人男性は、初回投与の 8 日前にニフレック当日投与群に無作為割付けされた。既往歴及び併用薬の報告はなかった。

被験者は、ニフレック初回投与と同日に大腸内視鏡検査を受け、ポリープと診断された。被験者は入院してポリープ切除〔内視鏡的粘膜切除術（EMR）〕を受けた。初回投与の翌日（初回投与後 1 日目）、被験者は退院した。同日の夜、処置後出血が発現した。初回投与後 2 日目、被験者は再入院し、輸液による処置を受けた。当該事象によるニフレック

の投与スケジュールに対する措置はとられなかった。初回投与後 3 日目、処置後出血は回復し、被験者は退院した。

2.2.1.2 海外で実施した臨床試験（参考資料）

FE 2009-01 試験

被験者番号 101-125（本剤投与群）：56 歳の白人女性は、治験薬を初回投与（分割投与）された翌日に大腸内視鏡検査を受けた。初回投与後 2 日目、重篤な有害事象（高度の急性膵炎）が発現して入院した。磁気共鳴画像検査（MRI）から膵尾部に 8 mm の嚢胞性病変が確認された。白血球数 11800/μL、リパーゼ 2000 U/L、アミラーゼ 138 U/L であった。プレドニゾンを投与し、初回投与後 7 日目に重篤な有害事象は消失した。治験責任医師は重篤な有害事象と治験薬との因果関係を「unlikely related」と判定した。

被験者番号 102-036（HalfLytely 投与群）：63 歳の白人女性は、治験薬を投与された翌日に大腸内視鏡検査を受け、右側結腸癌（盲腸）が確認された。投与後 13 日目、腹腔鏡下右側結腸切除術のため被験者は入院し、重篤な有害事象（高度の右側結腸癌）が確認された。投与後 15 日目、病理検査から固有筋層に微小浸潤した中分化腺癌が確認された。24 ヵ所の腸間膜リンパ節に腫瘍は認められなかった。化学療法は不要であった。被験者は、投与後 16 日目に退院し、その際、疼痛のためヒドロコドン／ア

セトアミノフェンを処方された。投与後 19 日目までに回復したと判定された。治験責任医師は重篤な有害事象と治験薬との因果関係を「unrelated」と判定した。

被験者番号 107-019（HalfLytely 投与群）：51 歳の白人男性は、治験薬を投与された翌日に大腸内視鏡検査を受けた。投与後 21 日目、重篤な有害事象（呼吸困難を伴う、背部に放散する軽度の非心臓性胸痛）が発現し、同日来院した。心筋酵素検査（詳細不明）及び心負荷試験が施行されたが、基準値範囲内であった。同日重篤な有害事象は消失し、被験者は退院した。治験責任医師は重篤な有害事象と治験薬との因果関係を「unrelated」と判定した。

FE 2009-02 試験

被験者番号 212-014（本剤投与群）：57 歳の白人男性は、治験薬を投与された翌日に大腸内視鏡検査を受けた。同日、被験者は重篤な有害事象（高度の結腸癌）と診断され、結腸切除が予定された。投与後 19 日目、重篤な有害事象（高度の吻合合併症）が発現し、結腸瘻造設が施行された。投与後 21 日目、重篤な有害事象（高度の脱水）が発現して入院し、輸液による処置を受けた。被験者は投与後 15 日目までに後遺症があるものの結腸癌から回復し、投与後 19 日目までに吻合合併症から回復し、投与後 23 日目までに脱水から回復した。治験責任医師はこれら全ての重篤な有害事象と治験薬との因果関係を「unrelated」と判定した。

被験者番号 212-043（本剤投与群）：63 歳の白人女性は、治験薬を投与された翌日に大腸内視鏡検査を受けた。投与後 12 日目、重篤な有害事象（高度の急性冠動脈症候群）が発現した。被験者は入院し、ニトログリセリン、アセチルサリチル酸、カルベジロール、プラスグレル塩酸塩、シンバスタチン及びバルサルタンを投与された。冠動脈形成術／冠動脈ステントを挿入され、2 本のステントが留置された。プラスグレル、シンバスタチン及びカルベジロールを投与された。被験者は投与後 15 日目までに後遺症があるものの急性冠動脈症候群から回復した。治験責任医師は重篤な有害事象と治験薬との因果関係を「unrelated」と判定した。

被験者番号 207-056（HalfLytely 投与群）：58 歳の白人男性は、治験薬を投与された翌日に大腸内視鏡検査を受けた。同日、大腸内視鏡検査中に重篤な有害事象（高度のイレウス）と診断された。被験者は入院し、経鼻胃管による減圧が施行され、メトロニダゾール、シプロフロキサシン、エノキサパリンを投与された。さらに生理食塩水及び塩化カリウムが補給された。投与後 4 日目までに被験者はイレウスから回復し、パントプラゾール、ブデソニド及びアザチオプリンを処方されて退院した。治験責任医師は重篤な有害事象と治験薬との因果関係を「unlikely related」と判定した。

被験者番号 207-002（本剤投与群）：74 歳の白人女性は、治験薬を投与された翌日に大腸内視鏡検査を受けた。治験薬投与日に以下の肝機能検査値の上昇が認められた：アルカリホスファターゼ 197 U/L、アラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）76 U/L、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）56 U/L 及びγ－グルタミルトランスフェラーゼ（GGT）208 U/L。投与後 25 日目、試験終了後に、MRI の高強度シグナルから右肝葉の腫瘤が確認され、針生検から肝臓腺癌（重篤な有害事象）が確定診断された。報告時、被験者は当該事象から回復していなかった。治験責任医師は重篤な有害事象と治験薬との因果関係を「unlikely related」と判定した。

FE 999169 CS02 試験

被験者番号 01-005（Hengkang Zhengqing 投与群）：61 歳の女性は、重篤な有害事象（S 状結腸の穿孔及び急性びまん性の腹膜炎）を発現した。いずれも 11 日間継続したが、無作為化から治験薬投与の間であった。被験者は、結腸の炎症が原因と思われる腹痛を訴え（このために大腸内視鏡検査が予定された）、無作為割付けされたが、治験薬の投与前に疼痛が増悪し、無作為割付けの翌日に S 状結腸の穿孔とそれによる急性腹膜炎と診断された。緊急手術が施行され（穿孔の修復及び下行結腸瘻造設）、その後退院した。試験は中止された。

診断翌日（診断後 1 日目）、抗菌薬（メトロニダゾールⅣ、セフメタゾールⅣ及びメロペネムⅣ）が投与され、診断後 3 日目、さらに抗菌薬（セフチゾキシムⅣ及びクロルテトラサイクリン眼軟膏）の投与が開始され、同日から腹膜炎が改善し始めた。診断後 10 日目までに重篤な有害事象は消失し、結腸瘻の閉鎖後、診断後 31 日目に被験者は退院し、後遺症なく回復した。いずれの重篤な有害事象（S 状結腸の穿孔及び急性びまん性腹膜炎）も中等度で、治験責任医師は治験薬との因果関係を「unrelated」と判定した（治験薬は投与されなかった）。

2.2.2 投与中止に至った有害事象の叙述

投与中止に至った有害事象は第 5 部の各治験総括報告書に記載したが、日本語訳を下記に示す。

2.2.2.1 000176 試験

被験者番号 81051410（ニフレック当日投与群）：40 歳の日本人女性は、初回投与の 7 日前にニフレック当日投与群に無作為割付けされた。既往歴の報告はなかった。被験者は、甲状腺機能低下症の現疾患があり、レボチロキシンを併用していた。

被験者は、ニフレック初回投与と同日に嘔吐（軽度）を発現し、試験を中止した。治療の報告はなかった。被験者は、初回投与後 7 日目、当該事象（嘔吐）から回復した。

2.2.2.2 海外で実施した臨床試験（参考資料）

FE 2009-01 試験

被験者番号 106-092（HalfLytely 投与群）：66 歳の白人女性は、治験薬の服用と同日に中等度の悪心（治験薬投与期間中に発現した有害事象）を発現した。当該事象に対する処置はなく、同日被験者は回復した。当該事象のため被験者は試験を中止し、大腸内視鏡検査を受けなかった。治験責任医師は悪心と治験薬との因果関係を「probably」と判定した。

FE2009-02 試験

被験者番号 204-038（本剤投与群）：60 歳の白人女性は、治験薬を投与された翌日に大腸内視鏡検査を予定していたが、当日軽度の嘔吐（治験薬投与期間中に発現した有害事象）を発現し、必要な準備を完了することができなかった。被験者は大腸内視鏡検査を受けなかった。翌日、食道胃十二指腸鏡検査を受け、被験者は軽度の胃炎及び食道炎（治験薬投与期間中に発現した有害事象）と診断された。胃炎に対して生検を実施し、食道炎に対してオメプラゾールを投与した。治験薬投与日に、被験者は嘔吐から回復し、翌日胃炎から回復した。本報告時点で食道炎からは回復していなかった。治験責任医師は治験薬との因果関係を、嘔吐は「possibly」、胃炎及び食道炎は「unrelated」と判定した。

被験者番号 212-081（HalfLytely 投与群）：31 歳の白人女性は、治験薬を投与された翌日に大腸内視鏡検査を予定していた。治験薬投与日、被験者は嘔吐、浮動性めまい、片頭痛及び失神（治験薬投与期間中に発現した有害事象）を発現し、本試験を中止した。被験者は、治験薬投与日に失神から回復し、その他の有害事象からも翌日回復した。治験責任医師は、治験薬との因果関係を、失神は「unlikely」、嘔吐、浮動性めまい及び片頭痛は「possibly」と判定した。

3 臨床検査値の評価

000176 試験、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の臨床検査値は、中央測定機関で測定された。FE 999169 CS02 試験、C-01 試験、C-02 試験及び C-03 試験では、各施設で測定された。000176 試験、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験で測定された臨床検査項目とその基準値を表 2.7.4- 20 に添付する。

000176 試験、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験は、重要な臨床検査項目において、顕著な異常値（markedly abnormal change）を設定した。それらの臨床検査項目を表 2.7.4- 21 に添付する。

000176 試験、FE 2009-01 試験、FE 2009-02 試験及び FE 999169 CS02 試験は、血液学的検査及び血液生化学的検査で SI 単位を用いた。000176 試験で用いた単位換算率表を表 2.7.4- 22 に添付する。

3.1 血液学的検査

3.1.1 000176 試験

000176 試験では、血液学的検査値及び血液凝固検査値のベースラインから Visit 3（大腸内視鏡検査当日）及び Visit 4（フォローアップ／早期中止 Visit）の平均変化量は小さく、臨床的に問題となる変化は認められなかった。本剤分割投与群と前日投与群で異なる傾向は認められず、本剤投与群とニフレック当日投与群においても同様であった。

ベースラインで基準値範囲内であったが、基準値範囲外へ増加・低下した被験者の割合においても、本剤分割投与群と前日投与群に大きな差は認められず、本剤投与群とニフレック当日投与群においても同様であった。

血液学的検査の顕著な異常値として、ヘマトクリット値の増加（ヘマトクリット値の比率：54%超）が本剤前日投与群で 1 例のみ認められたが、臨床的に問題となる変化ではなかった。血液凝固検査の顕著な異常値は認められなかった。

3.1.2 海外で実施した臨床試験（参考資料）

FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では、血液学的検査値及び血液凝固検査値のベースラインから Visit 3～6 までの平均変化量は小さく、臨床的に問題となる変化は認められなかった。試験間で異なる傾向は認められず、本剤投与群と HalfLytely 投与群において大きな違いはなかった。

ベースラインで基準値範囲内であったが、基準値範囲外へ増加・低下した被験者の割合においても、試験間で大きな違いは認められず、本剤投与群と HalfLytely 投与群においても同様であった。

FE 999169 CS02 試験、並びに C-01 試験、C-02 試験及び C-03 試験では、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

3.2 血液生化学的検査

3.2.1 000176 試験

000176 試験では、血液生化学的検査のベースラインから Visit 3（大腸内視鏡検査当日）及び Visit 4（フォローアップ／早期中止 Visit）の平均変化量は小さく、臨床的に問題となる変化は認められなかった。本剤分割投与群と前日投与群で異なる傾向は認められず、本剤投与群とニフレック当日投与群においても同様であった。

ベースラインで基準値範囲内であったが、基準値範囲外へ増加・低下した被験者の割合が多かった検査項目は、ビリルビン増加（本剤投与群 20.5%、ニフレック当日投与群 18.5%）、尿素窒素低下（本剤投与群 25.3%、ニフレック当日投与群 10.4%）、及びマグネシウム増加（本剤投与群 18.7%、ニフレ

ック当日投与群 0%）であった。これらの変化はいずれも一過性であり、臨床的に問題となる変化ではなかった。本剤分割投与群と前日投与群で異なる傾向は認められなかったが、尿素窒素低下とマグネシウム増加の本剤投与群の割合がニフレック当日投与群よりやや高かった。

血液生化学的検査の顕著な異常値として、ナトリウム低下（130 mmol/L 未満）及び塩素低下（90 mmol/L 未満）が本剤分割投与群の 1 例に認められたが、これらの変動は一過性であり臨床的に問題となる変化ではなかった。

3.2.2 海外で実施した臨床試験（参考資料）

FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では、血液生化学的検査値のベースラインから Visit 3～6 までの平均変化量は小さく、臨床的に問題となる変化は認められなかった。試験間で異なる傾向は認められず、本剤投与群と HalfLytely 投与群において大きな違いはなかった。

ベースラインで基準値範囲内であったが、基準値範囲外へ増加・低下した被験者の割合が多かった検査項目は、FE 2009-01 試験では、クレアチニンクリアランス低下〔本剤投与群 10.0%、Halhlytely 投与群 7.9%（Visit3）〕、アルブミン増加（本剤投与群 8.8%、HalfLytely 投与群 4.2%）、及びマグネシウム増加（本剤投与群 11.6%、HalfLytely 投与群 0%）であった。

FE 2009-02 試験では、クレアチニンクリアランス低下（本剤投与群 13.1%、Halhlytely 投与群 11.2%（Visit3））、ビリルビン増加（本剤投与群 8.5%、HalfLytely 投与群 8.0%）、尿素低下（本剤投与群 16.9%、HalfLytely 投与群 13.5%）、及びマグネシウム増加（本剤投与群 8.7%、HalfLytely 投与群 0.3%）であった。マグネシウム以外は、本剤投与群と HalfLytely 投与群に認められ、クレアチニンクリアランス以外はいずれも一過性であった。クレアチニンクリアランス低下は、試験に参加した被験者が比較的高齢であったことによる可能性が考えられた。

血液生化学的検査の顕著な異常値として、FE 2009-01 試験では、γ-GTP 上昇（基準値上限の 3 倍超）が本剤投与群 3%、HalfLytely 投与群 2%（Visit 3、以下同様）に、ビリルビン上昇（基準値上限の 1.5 倍超）が本剤群 5.0%、HalfLytely 投与群 3.0%に、クレアチニンクリアランス低下（基準値下限未満）が本剤群 31.0%、HalfLytely 投与群 31.5%に、マグネシウム上昇（基準値上限を超える）が本剤投与群 11.2%にのみ認められた。クレアチニンクリアランス低下は 30%以上の被験者に認められたが、その発現率において本剤投与群と HalfLytely 投与群において大きな差はなかった。また、クレアチニンの顕著な異常変動（177 μmol/L を超える）を示した被験者は、本剤群の 1 例のみであった。

FE 2009-02 試験では、γ-GTP 上昇（基準値上限の 3 倍超）が本剤投与群 2.1%、HalfLytely 投与群 4.7%（Visit3、以下同様）に、ビリルビン上昇（基準値上限の 1.5 倍超）が本剤投与群 4.8%、HalfLytely 投与群 2.7%に、クレアチニンクリアランス低下（基準値下限を下回る）が本剤投与群 35.7%、HalfLytely 投与群 30.6%に、マグネシウム上昇（基準値上限を超える）が本剤投与群 8.6%、HalfLytely 投与群 0.3%に認められた。また、クレアチニンの顕著な異常変動（177 μmol/L を超える）を示した被験者は、本剤投与群の 1 例のみであった。

血液生化学的検査の顕著な異常値の発現は、FE 2009-01 試験と FE 2009-02 試験とで大きな差はなかった。

FE 999169 CS02 試験、C-01 試験、C-02 試験及び C-03 試験においても、マグネシウム濃度上昇、カルシウムイオン濃度減少、及びカリウムイオン濃度減少が観察されたが、その変動はわずかであり臨床的に問題となる変化は認められなかった。

4　バイタルサイン、身体所見及び安全性に関連する他の観察項目

4.1　バイタルサイン

4.1.1　000176 試験

000176 試験では、収縮期血圧、拡張期血圧、及び脈拍数においてベースラインから Visit 3（大腸内視鏡検査当日）及び Visit 4（フォローアップ／早期中止 Visit）の平均変化量は小さく、臨床的に問題となる変化は認められなかった。本剤分割投与群と前日投与群で異なる傾向は認められず、本剤投与群とニフレック当日投与群においても同様であった。

バイタルサインの顕著な異常変動として、収縮期血圧の低下（90 mmHg 未満）が、本剤分割投与群 7 例（3.3%）、本剤前日投与群 3 例（1.4%）及びニフレック当日投与群 2 例（1.0%）に、収縮期血圧の上昇（170 mmHg 超）が本剤分割投与群 3 例（1.4%）に認められた。拡張期血圧の低下（50 mmHg 未満）は、本剤分割投与群 3 例（1.4%）、本剤前日投与群 5 例（2.4%）及びニフレック当日投与群 2 例（1.0%）に、拡張期血圧の上昇（105 mmHg 超）が、本剤分割投与群 2 例（0.9%）、本剤前日投与群 1 例（0.5%）及びニフレック当日投与群 2 例（1.0%）に認められた。

収縮期及び拡張期血圧低下に伴う電解質異常が認められた被験者は、本剤分割投与群及び前日投与群でそれぞれ 1 例であり、基準値上限を超えるマグネシウムの上昇（1.15 mmol/L 及び 1.11 mmol/L）が認められた。その他の被験者において電解質異常は認められなかった。

4.1.2　海外で実施した臨床試験（参考資料）

FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では、ベースラインから Visit 3～6 までのバイタルサイン（仰臥位／立位の収縮期及び拡張期血圧、脈拍数）の平均変化量は小さく、臨床的に問題となる変化は認められなかった。試験間で異なる傾向は認められず、本剤投与群と HalfLytely 投与群間においても同様であった。

バイタルサインに顕著な異常値への変化が見られた被験者の割合は、いずれの試験でも、全ての Visit で両投与群ともに 2%未満であった。

FE 999169 CS02 試験、C-02 試験及び C-03 試験では、ベースライン時及び治験薬投与後の全てのバイタルサインの平均値で、臨床的に問題となる変化は認められなかった。C-01 試験では、仰臥位での脈拍数の平均値が、大腸内視鏡検査日でベースライン時よりも 4.4 beats/min 増加し、立位での脈拍数の平均値が約 10 beats/min 増加した。

4.2　身体所見

4.2.1　000176 試験

000176 試験では、いずれの投与群でも身体所見で問題となる変化は認められなかった。

4.2.2　海外で実施した臨床試験（参考資料）

FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験で、スクリーニング時に身体所見が認められた被験者はいなかった。来院時に新たに身体所見が認められた被験者の割合は低く（約 5%以下）、投与群間で同様であった。新たな身体所見は、いずれも臨床的に問題と判定されなかった。

FE 999169 CS02 試験、C-01 試験、C-02 試験及び C-03 試験では、身体所見に臨床的に問題のある変化は認められなかった。

4.3 心電図

4.3.1 000176 試験

000176 試験では、心電図パラメータにおいてベースラインから Visit 3（大腸内視鏡検査当日）及び Visit 4（フォローアップ／早期中止 Visit）の平均変化量は小さく、臨床的に問題となる変化は認められなかった。本剤分割投与群と前日投与群で異なる傾向は認められず、本剤投与群とニフレック当日投与群においても同様であった。

臨床的に問題があると判断された心電図の異常が本剤分割投与群 2 例（1%）、本剤前日投与群 3 例（1.5%）、及びニフレック当日投与群 2 例（1%）で認められた。本剤投与群で心電図異常を認めた症例では、右脚ブロック（2 例）、第二度房室ブロック（2 例）及び心電図異常 T 波（1 例）が認められ、ニフレック当日投与群では、洞房ブロック（1 例）が認められた。臨床的に問題と判断された心電図異常が認められた症例を表 2.7.4- 16 に示す。

表 2.7.4- 16　臨床的に問題と判断された心電図異常が認められた症例一覧（安全性解析対象集団）

Subject No	Treatment	Age, Sex	Electrocardiogram evaluation			Adverse Events
			Screening Visit	Colonoscopy Visit	End of Trial Visit	System Organ Class/ Preferred Term
81011016	FE 999169 “Day Before Dosing”	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 “Split Dosing”	55, Female	Normal	Normal	Abnormal CS	心臓障害 右脚ブロック
81041359	FE 999169 “Day Before Dosing”	32, Male	Normal	Abnormal NCS	Abnormal CS	心臓障害 第二度房室ブロック
81041371	FE 999169 “Day Before Dosing”	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
81071583	FE 999169 “Split Dosing”	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

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

心電図パラメータのベースラインからの逸脱発現状況では、心拍数低下（スクリーニング時の基準値範囲内から 15 bpm 以上減少し、かつ 50 bpm 以下に低下）が本剤前日投与群 1 例（0.5%）及びニフレック当日投与群 2 例（1.0%）に認められた。

また、PR 間隔延長（スクリーニング時の基準値範囲内から 220 msec 以上に延長）が本剤分割投与群 1 例（0.5%）、本剤前日投与群 3 例（1.4%）に認められ、ニフレック当日投与群にはみられなかった。QRS 間隔延長（スクリーニング時の基準値範囲内から 120 msec 以上に延長）は、本剤分割投与群 8 例（3.8%）、本剤前日投与群 6 例（2.8%）及びニフレック当日投与群 5 例（2.4%）に認められた。

スクリーニング時から 30 msec 以上の QTcF 間隔の延長は、本剤分割投与群 13 例（6.1%）、本剤前日投与群 17 例（8.1%）、及びニフレック当日投与群 14 例（6.7%）に認められた。また 450 msec 以上の QTcB 間隔は、本剤分割投与群 3 例（1.4%）、本剤前日投与群 5 例（2.4%）及びニフレック当日投与群 4 例（1.9%）に認められた。

心電図パラメータの変動が認められたが、その頻度は本剤分割投与群と前日投与群で異なる傾向は認められず、本剤投与群とニフレック当日投与群においても同様であった。

治験薬投与後の心電図パラメータのベースラインからの逸脱発現状況を表 2.7.4- 17 に示す。

表 2.7.4- 17　心電図パラメータのベースラインからの逸脱発現状況

ECG Category	FE 999169 "Split Dosing"	FE 999169 "Day Before Dosing"	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)

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
QTcB=Bazett の式を用いて補正した QT 間隔、QTcF=Fridericia の式を用いて補正した QT 間隔
引用元：000176 試験, EOT Table 7.3.5

4.3.2　海外で実施した臨床試験（参考資料）

FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験では、ベースラインから Visit 3～6 までの心電図パラメータの平均変化量は小さく、臨床的に問題となる変化は認められなかった。試験間で異なる傾向は認められず、本剤投与群と HalfLytely 投与群においても同様であった。FE 999169 CS02 試験でも、心電図パラメータに本剤投与群と Hengkang Zhengqing 投与群とで大きな差はなかった。

心電図パラメータのベースラインからの逸脱発現状況では、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験に、RR 間隔延長（スクリーニング時の基準値範囲内から 220 msec 以上に延長）が本剤投与群 1 例（0.3%）、HalfLytely 投与群 1 例（0.3%）がそれぞれ認められ、FE 999169 CS02 試験では認められな

かった。FE 2009-02 試験では、QRS 延長（スクリーニング時の基準値範囲内から 120 msec 以上に延長）が本剤投与群 1 例（0.3%）、HalfLytely 投与群 1 例（0.3%）に認められた。

スクリーニング時から 30 msec 以上の QTcF 間隔の延長は、FE2009-01 試験では本剤投与群 39 例（12.8%）、HalfLytely 投与群 33 例（11.1%）に認められ、FE2009-02 試験では本剤投与群 47 例（15.9%）、HalfLytely 投与群 29 例（9.6%）に認められた。FE 999169 CS02 試験では本剤投与群 11 例（7.5%）、Hengkang Zhengqing 投与群 16 例（10.7%）に認められた。FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の発現率は、FE 999169 CS02 試験よりやや高く、試験間の差が認められた。本剤の投与群間に大きな差はなかった。

スクリーニング時から 60 msec 以上の QTcF 間隔の延長は、FE 2009-01 試験では本剤投与群 2 例（0.7%）、HalfLytely 投与群 4 例（1.3%）に認められ、FE 2009-02 試験では本剤投与群 2 例（0.7%）、HalfLytely 投与群 4 例（1.3%）に認められた。FE 999169 CS02 試験では本剤投与群 3 例（2.0%）、Hengkang Zhengqing 投与群 1 例（0.7%）に認められた。試験間、本剤の投与群間に大きな差はなかった。

450 msec 以上の QTcB 間隔の延長は、FE 2009-01 試験では本剤投与群 11 例（3.6%）、HalfLytely 投与群 11 例（3.7%）に認められ、FE 2009-02 試験では本剤投与群 15 例（5.1%）、HalfLytely 投与群 10 例（3.3%）に認められた。FE 999169 CS02 試験では本剤投与群 3 例（2.0%）、Hengkang Zhengqing 投与群 2 例（1.3%）に認められた。試験間、本剤の投与群間に大きな差はなかった。

海外で実施した第Ⅲ相臨床試験において心電図パラメータの変動が認められたが、その頻度は投与方法の異なる本剤投与群間で大きな差は認められず、また本剤と比較対照薬の HalfLytely 投与群、Hengkang Zhengqing 投与群との間にも明らかな差は認められなかった。他の海外で実施した C-01 試験、C-02 試験も心電図パラメータの変動あるいはベースラインからの逸脱発現状況も海外で実施した第Ⅲ相臨床試験と同様であった。

FE 2009-01 試験、FE 2009-02 試験及び FE 999169 CS02 試験の心電図パラメータのベースラインからの逸脱発現状況を表 2.7.4- 18 に示す。

表 2.7.4- 18　心電図パラメータのベースラインからの逸脱発現状況

Shifts from Normal at Baseline	Trial FE 2009-01		Trial FE 2009-02		Trial FE 999169 CS02		Study C-01
	FE 999169	HalfLytely	FE 999169	HalfLytely	FE 999169	Hengkang Zhengqing	FE 999169
	N=305 n (%)	N=298 n (%)	N=296 n (%)	N=302 n (%)	N=146 n (%)	N=149 n (%)	N=45 n (%)
PR interval To ≥220 msec	1 (0.3)[a]	1 (0.3)	1 (0.3)[b]	1 (0.3)[c]	0 (0.0)	0 (0.0)	-
QRS interval To ≥120 msec	0	0	1 (0.3)	1 (0.3)	0 (0.0)	1(0.7)	-
QTcB							
To ≥450 msec	44 (14.4)	38 (12.8)	43 (14.6)	49 (16.2)	10 (6.8)	8 (5.4)	5 (11.1)
To ≥480 msec	1 (0.3)	3 (1.0)	1 (0.3)	0	1 (0.7)	1 (0.7)	2 (4.4)
To ≥500 msec	0	0	0	0	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (2.2)
Increase from Baseline ≥30 msec	70 (23.0)	70 (23.5)	82 (27.8)	66 (21.9)	11 (7.5)	16 (10.7)	6 (13.3)
Increase from Baseline ≥60 msec	2 (0.7)	4 (1.3)	2 (0.7)	4 (1.3)	3 (2.0)	1 (0.7)	2 (4.4)
QTcF							
To ≥450 msec	11 (3.6)	11 (3.7)	15 (5.1)	10 (3.3)	3 (2.0)	2 (1.3)	3 (6.7)
To ≥480 msec	0	0	0	0	0 (0.0)	1 (0.7)	1 (2.2)
To ≥500 msec	0	0	0	0	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (2.2)
Increase from Baseline ≥30 msec	39 (12.8)	33 (11.1)	47 (15.9)	29 (9.6)	14 (9.6)	11 (7.4)	2 (4.4)
Increase from Baseline ≥60 msec	1 (0.3)	2 (0.7)	1 (0.3)	0	2 (1.4)	2 (1.3)	2 (4.4)

QTcB=Bazett の式を用いて補正した QT 間隔、QTcF=Fridericia の式を用いて補正した QT 間隔
a　N=304
b　N=294
c　N=297
引用元：FE 2009-01 試験, Summary Table 14.3.6.2、FE 2009-02 試験, Summary Table 14.3.6.2、FE 999169 CS02 試験, Appendix A9-2 Table 9.3.5.2、C-01 試験, Table A and B

5 特別な患者集団及び状況下における安全性

5.1 内因性要因

本剤の安全性に及ぼす内因性要因の影響を検討するため、大腸内視鏡検査を必要とする患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験（000176 試験）での有害事象の発現頻度について、性別及び年齢別で部分集団解析をした。

5.1.1 000176 試験

性別では、本剤の男性の有害事象発現率は 14.0%（31/222 例）であり、女性は 13.9%（28/202 例）であった。ニフレックの男性有害事象発現率は 14.0%（16/114 例）であり、女性は 17.0%（16/94 例）であった。本剤及びニフレックの有害事象発現率に性別による差は認められなかった。

年齢では、65 歳以上、65 歳未満で部分集団解析をした。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。ニフレックの 65 歳以上の有害事象発現率は 33.3%（10/30 例）であり、65 歳未満は 12.4%（22/178 例）であった。本剤の有害事象発現率に年齢による差は認められなかったが、ニフレックにおいては 65 歳以上の有害事象発現率が高かった。

以上より、本剤の有害事象の発現率について性別及び年齢の間で異なる傾向は認められず、また本剤の各部分集団の有害事象発現率がニフレック当日投与群より高いということはなかった。

性別及び年齢別の有害事象発現率と有害事象一覧をそれぞれ表 2.7.4- 23 及び表 2.7.4- 24 に示す。

5.1.2 海外で実施した臨床試験（参考資料）

5.1.2.1 000110 試験

レトロスペクティブ解析により本剤の腎機能低下のリスク因子を検討する 000110 試験を実施した。

本試験の目的は、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験にて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、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レトロスペクティブに同定することであった。

- Group 1（持続的な腎機能低下の可能性がある被験者）
  定義：Visit 1（ベースライン）と比較して推算糸球体濾過量（eGFR）の 25%以上の低下又は血清クレアチニンの 25%以上の上昇が、Visit 5（大腸内視鏡検査後 7 日）に加えて、Visit 3、4 又は 6〔それぞれ大腸内視鏡検査の当日、検査後 3 日又は検査後 4 週（28 ± 5 日）〕の 1 時点以上で認められた被験者
- Group 2（遅発性の腎機能低下の可能性がある被験者）
  定義：Visit 1（ベースライン）と比較して eGFR の 25%以上の低下又は血清クレアチニンの 25%以上の上昇が、Visit 6 で認められた被験者

試験別及び 2 試験併合による単変量解析の結果、各解析対象集団で腎機能低下のリスク因子候補と同定された変数は 20 変数未満であった。これらの変数には人口統計学的特性のパラメータ（年齢、性別、人種、民族、身長及び体重）、臨床検査値（尿比重）、合併症（着目した合併症、心血管系疾患）、併用薬〔着目した併用薬、鎮静剤、麻酔剤、非ステロイド系抗炎症剤（NSAID）、アンジオテンシン転換酵素（ACE）阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）及びチアジド系利尿剤〕、大腸内視鏡検査の結果に関するパラメータ、関連する施術及び大腸内視鏡検査時のバイタルサイン（炎症、静脈内投与した液体の総量、呼吸数及び拡張期血圧）が含まれた。

変数増減法に基づき、以下のパラメータが、最終的なロジスティック回帰モデルで腎機能低下に影響すると同定されたが、いずれも投与群との交互作用は認められなかった。

持続的な腎機能低下の可能性がある被験者

- 着目した合併症のいずれかを合併していることにより、持続的な腎機能低下を発現するオッズが5.4～6.0倍上昇した。
- 着目した併用薬のいずれかをベースライン（Visit 1）時に使用していることにより、持続的な腎機能低下を発現するオッズが約4倍低下した。
- 鎮静剤をVisit 1時又はそれ以降に追加使用することにより、持続的な腎機能低下を発現するオッズは2.4倍上昇した。
- リスク因子と薬剤の交互作用は有意ではなかったことから、関連性は薬剤に依存しないことが示された。

遅発性の腎機能低下の可能性がある被験者

- 着目した合併症のいずれかを合併していることにより、遅発性の腎機能低下を発現するオッズは2.0倍上昇した。
- 着目した併用薬のいずれかをVisit 5～6の期間に追加使用することにより、遅発性の腎機能低下を発現するオッズは3.8倍上昇した。
- リスク因子と薬剤の交互作用は有意ではなかったことから、関連性は薬剤に依存しないことが示された。

本試験での解析の結果、本剤と HalfLytely で腎機能低下のリスク因子に差がないことが確認された。

5.1.2.2 C-01試験（高齢者）

C 01試験は、大腸内視鏡検査を必要とする高齢者を対象に、本剤の安全性及び忍容性を検討する第Ⅱ相試験である。主目的は、70歳以上の高齢者のFE 999169の安全性を、循環動態、電解質及びQTc間隔測定により評価することであった。

患者、看護師又は医師による有害事象の報告はなかった。

臨床検査値の評価では、体重及びヘマトクリットに平均値のわずかな減少（体重1.4 kg、ヘマトクリット0.9%）が認められ、クレアチニンに臨床的に問題とならない程度の平均値の上昇（4.0 μmol/L；基準値範囲：0～106 μmol/L）が認められた。eGFRに平均値の低下（4.1；基準値範囲：60～150）が認められたが、臨床的に問題となる変動ではなかった。大腸内視鏡検査後24時間の時点で3例のクレアチニン値が基準値上限よりもわずかに上昇していたが、3例ともその後のクレアチニン濃度測定では回復した。

血清中ナトリウムに平均値の低下が認められたが、臨床的に問題となる変動ではなく（137.8 mmol/Lから136.5 mmol/Lへ低下；基準値範囲：133～145 mmol/L）、24時間後までに回復した。また、カリウムは平均で0.17 mmol/L低下した（基準値範囲：3.5～5.2 mmol/L）。

QTcの評価では、いずれの評価時点でも、Fridericia式を用いた最大QTcの平均値は450 msecを超えなかった。Bazett式を用いた最大QTcの平均値は452 msecであった。最大QTcが500 msecを超えた被験者がFredericia式を用いた場合に1例、Bazett式を用いた場合に2例認められた。

これらの結果から、本剤は70歳以上の高齢者に対して安全で、忍容性は良好であると結論した。

5.2 外因性要因

喫煙、飲酒、食事の習慣等の外因性要因の検討は実施していない。

5.3 薬物相互作用

本剤の薬剤相互作用に関する臨床試験は実施していない。

本剤は腸管洗浄剤であることから、本剤服用 1 時間以内に服用した薬剤は十分に吸収されない可能性があると考えられた。また、本剤のマグネシウムが他の薬剤とキレート化合物を生成する可能性があることから、テトラサイクリン及びフルオロキノロン系抗生剤、鉄剤、ジゴキシン、クロルプロマジン並びにペニシラミンなどの薬剤は、本剤投与の少なくとも 2 時間前又は投与後 6 時間以降に服用することが適当であると考えられた。

本剤の薬理学的作用から、水分貯留あるは電解質異常のリスクを高める、あるいはてんかん、不整脈、あるいは QT 延長を引き起こす可能性のある薬剤との併用は注意すべきと考えた。NSAID 又は抗利尿ホルモン不適合分泌症候群（SIDAH）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、統合失調症治療薬及びカルバマゼピンなど）は、本剤との併用により、水分貯留及び／又は電解質の異常のリスクが高まる可能性があると考え注意喚起が必要と考えた。また、低カリウム血症を伴う可能性のある薬剤（利尿剤、リチウム又はコルチコステロイド、若しくは強心配糖体などの低カリウム血症のリスクが特に高い薬剤など）との併用についても注意を要すると考えた。

本剤の洗浄効果は、ピコスルファートナトリウム水和物が大腸内の細菌により活性を有する bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane（BHPM）へ代謝されることにより発揮されることから、抗生物質の併用は本剤の有効性を減弱させる可能性があると考えられた。

本剤の使用により、尿の pH が上昇するため、排泄に影響を与える薬剤との併用は注意すべきと考えた。本剤が尿 pH を上昇させることによって、酸性薬物は排泄が促進され、効果が減弱するおそれがあること、また、塩基性薬物は排泄が阻害され、効果が増強するおそれがあることから、酸性薬物並びに塩基性薬物との併用についても注意を要すると考えた。

5.4 妊娠及び授乳時の使用

本剤を妊婦に使用した臨床データは得られていない。

5.5 過量投与

臨床試験において過量投与の報告はない。しかしながら、過量投与により激しい下痢を引き起こすおそれがある。

5.6 薬物乱用

国内外の臨床試験及び市販後の使用経験において、本剤の投与に対して依存を疑わせる報告はない。

5.7 離脱症状及び反跳現象

国内外の臨床試験及び市販後の使用経験において、本剤の投与による離脱症状及び反跳現象を疑わせる報告はない。

5.8 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

国内外の臨床試験及び市販後の使用経験において、本剤の投与による自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を疑わせる報告はない。

6　市販後データ

本剤の医薬品国際誕生日は 1980 年 12 月 22 日であり、これは、英国での最初の承認日である。本剤はこれまでに世界 60 以上の国又は地域で製造販売承認を取得している。

企業中核データシート（CCDS）については、これまでに順次改訂が行われてきた。英国（2001 年 11 月）及びアイルランド（2003 年 2 月）での製造販売承認更新の間に、投与方法の明確化、有害事象プロファイル、禁忌及び／又は使用上の注意の追加（低ナトリウム血症、低カルシウム血症及び高マグネシウム血症などの患者やその発症に関する注意、並びに腎機能障害に関する注意）を含む改訂を行った。次いで、低ナトリウム血症の発現及び低ナトリウム血症を伴わないてんかん発作の発現に留意する旨の安全性情報の改訂を行った。

本剤に曝露された患者数は、2015 年 12 月 31 日までの本剤販売数に基づき算出した。成人 1 人の処置につき投与される本剤は 2 包であることから、販売数の 100%が患者に使用されたと仮定すると 2015 年 12 月 31 日までの処置量は 37,767,079 であり、延べ約 3,777 万人に使用されたと推定された。

定期的に集積した安全性情報において最も多く報告された副作用は胃腸障害であり、その中には嘔吐、下痢、悪心及び腹痛などが含まれている。副作用は非常にまれであり、2015 年 12 月 31 日までのフェリング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 件未満であった。なお、2015 年 12 月 31 日までに、重篤な副作用は計 846 件報告された。

定期的安全性最新報告（PSUR）の安全性解析から、安全性上の理由により製造販売承認申請の取り下げ又は製造販売承認更新の取得不可に関わる措置が取られたことはなかった。各種文献のレビューにおいても、安全性に関する重要な所見は新たに認められなかった。また、本剤の配布の制限、臨床試験の中断、投与量の変更、対象患者集団の変更、適応の変更、又は処方の変更、及び安全上の問題に対応するための Dear Doctor Letter 又はこれに相当する医師への通知はなかった。

各 PSUR に報告されている安全性情報の多くは、本剤の既知のリスクプロファイルに含まれるものか、あるいは未知の事象でも一般的に発現はまれ又は単発の事象であった。本剤投与により新たな安全性の懸念を示唆するような事象は認められていない。

PSUR に取りまとめられた期間（1990 年 1 月 1 日～2015 年 12 月 31 日）に報告された世界各国の安全性情報に基づいた本剤のベネフィット・リスクプロファイルは、継続して好ましい状態にあると考えられた。

7　全般的な要約及び結論

本剤の国内で実施された 000176 試験の結果、海外で実施された実薬対照比較試験の 3 試験を含む 6 試験及び腎機能低下リスク因子に関する併合解析の参考試験の結果、並びに 35 年にわたり約 3,777 万人の使用経験から得られた安全性情報の結果から、本剤は予定されている効能・効果、用法・用量において安全でかつ忍容性が良好であると考えた。

8 付録

表 2.7.4- 19 安全性に関する試験の概要 1/6

試験番号	試験デザイン	試験対象集団	投与方法	主な安全性の結果
000176	無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較、多施設共同、非劣性試験 有害事象、臨床検査及び身体所見の収集により安全性を評価	安全性解析対象集団： FE 999169 分割投与群 213 例 FE 999169 前日投与群 211 例 ニフレック当日投与群 208 例 平均年齢：48.3 歳（範囲：20～79 歳） 女性：47% 高齢者：16%	FE 999169 分割投与： 大腸内視鏡検査前日の 17 時～21 時の間に FE 999169 1 包を投与し、翌日、大腸内視鏡検査の 4～9 時間前に FE 999169 1 包を投与した。 FE 999169 前日投与： 大腸内視鏡検査前日の 16 時～18 時の間に FE 999169 1 包を投与し、1 回目の投与から 6 時間後（22 時～24 時）に FE 999169 1 包を投与した。 ニフレック当日投与： 大腸内視鏡検査当日にニフレック 1～2 包を服用した。排泄液が透明になった時点で投与を終了した。	有害事象の発現状況は投与群間で同様であり、FE 999169 分割投与群では 12.7%、FE 999169 前日投与群では 15.2%、ニフレック当日投与群では 15.4%であった。高度の有害事象は FE 999169 の各投与群でそれぞれ 1 例に発現したが、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。 本試験中に死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象は、ニフレック当日投与群の 1 例に発現し、FE 999169 の各投与群では発現しなかった。 比較的よく認められた有害事象は、悪心（1.9%）、血中マグネシウム増加、血中リン減少、及び尿中血陽性（いずれも 1.3%）であった。 臨床検査値、バイタルサインでは一過性の変動は認められたが、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

表 2.7.4- 19　安全性に関する試験の概要　2/6

試験番号	試験デザイン	試験対象集団	投与方法	主な安全性の結果
FE 2009-01	無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較、多施設共同、非劣性試験 有害事象、臨床検査及び身体所見の収集により安全性を評価	安全性解析対象集団： FE 999169 投与群 305 例 HalfLytely 投与群 298 例 平均年齢 55.2 歳（範囲：19～80 歳） 女性 58.9% 高齢者 16.6%	FE 999169： 大腸内視鏡検査前日の 17 時～21 時の間に FE 999169 1 包を投与し、翌日、大腸内視鏡検査の 5～9 時間前に本剤 1 包を投与した。 HalfLytely： ビサコジル 5 mg 錠 2 錠及び（ビサコジル錠投与後 6 時間以内を開始時点とし）ポリエチレングリコール電解質溶液 2 L を大腸内視鏡検査前日の夜に服用した。	有害事象の発現率は FE 999169 投与群 69.2%、HalflLytely 投与群 72.8%であり、投与群間で同程度であった。ほとんどの有害事象は重症度が軽度から中等度であり、高度の有害事象を発現した被験者は、FE 999169 投与群の 2 例（0.7%）及び HalflLytely 投与群の 6 例（2.0%）であった。 本試験中に死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象は、FE 999169 投与群の 1 例（0.3%）及び HalflLytely 投与群の 2 例（0.7%）に発現した。 大腸内視鏡所見以外の有害事象のうち、FE 999169 投与群での発現率が 2%を超えた事象は、悪心（4.9%）及び頭痛（4.3%）のみであった。投与群間で発現率に差がみられた事象はなかった。 臨床検査値、バイタルサインでは一過性の変動は認められたが、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

表 2.7.4- 19　安全性に関する試験の概要　3/6

試験番号	試験デザイン	試験対象集団	投与方法	主な安全性の結果
FE 2009-02	無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較、多施設共同、非劣性試験 有害事象、臨床検査及び身体所見の収集により安全性を評価	安全性解析対象集団： FE 999169 投与群 296 例 HalfLytely 投与群 302 例 平均年齢 56.5 歳（範囲：18～79 歳） 女性 63.7% 高齢者 19.2%	FE 999169： 大腸内視鏡検査前日の 16 時～18 時の間に FE 999169 1 包を投与し、1 回目の投与から 6 時間後（22 時～24 時）に FE 999169 1 包を投与した。 HalfLytely： ビサコジル 5 mg 錠 2 錠及び（ビサコジル錠投与後 6 時間以内を開始時点とし）ポリエチレングリコール電解質溶液 2 L を大腸内視鏡検査前日の夜に服用した。	有害事象の発現率は FE 999169 投与群 73.6%、HalflLytely 投与群 79.8%、投与群間で同程度であった。ほとんどの有害事象は重症度が軽度から中等度であり、高度の有害事象を発現した被験者は、FE 999169 投与群の 5 例（1.7%）及び HalflLytely 投与群の 6 例（2.0%）であった。 本試験中に死亡した被験者はいなかった。重篤な有害事象は、FE 999169 投与群の 2 例（0.7%）及び HalflLytely 投与群の 1 例（0.3%）に発現した。 大腸内視鏡所見以外の有害事象のうち、FE 999169 投与群での発現率が 2%以上であった事象は、悪心（3.7%）、頭痛（3.4%）及び嘔吐（2.0%）のみであった。投与群間で発現率に差がみられた事象はなかった。 臨床検査値、バイタルサインでは一過性の変動は認められたが、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

表 2.7.4- 19　安全性に関する試験の概要　4/6

試験番号	試験デザイン	試験対象集団	投与方法	主な安全性の結果
FE 999169 CS02	無作為化、評価者盲検、実薬対照、並行群間比較、多施設共同、非劣性試験 有害事象、臨床検査及び身体所見の収集により安全性を評価	安全性解析対象集団： FE 999169 投与群 146 例 Hengkang Zhengqing 投与群 149 例 平均年齢 46.8 歳（範囲：20～69 歳）（ITT 解析対象集団） 女性 53.0% （ITT 解析対象集団）	FE 999169： 大腸内視鏡検査前日の 20 時～21 時の間に FE 999169 1 包を投与し、翌日、大腸内視鏡検査の 4～6 時間前に FE 999169 1 包を投与した。 Hengkang Zhengqing： 大腸内視鏡検査の 4 時間前に投与した。経口液剤の粉末 6 包を 2000 mL の容器に入れ、初回は 600～1000 mL、その後 1 回量を 250 mL として 10～15 分間隔で服用した。	有害事象の発現率は FE 999169 投与群で約 66%、Hengkang Zhengqing 投与群で約 86%であった。 本試験中に死亡した被験者はいなかった。 治験薬投与後に重篤な有害事象を発現した被験者、また有害事象により試験中止に至った被験者はいなかった。 器官別大分類別で「胃腸障害」に分類される有害事象が大半であり、その発現率は、FE 999169 投与群で約 62%、Hengkang Zhengqing 投与群で約 80%であった。腹部膨満及び腹痛の発現率は投与群間で同程度であったが、悪心及び嘔吐の発現率は FE 999169 投与群よりも Hengkang Zhengqing 投与群で高かった。 臨床検査値、バイタルサインでは一過性の変動は認められたが、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

表 2.7.4- 19　安全性に関する試験の概要　5/6

試験番号	試験デザイン	試験対象集団	投与方法	主な安全性の結果
C-01	高齢者（70 歳以上）非盲検、単群、観察試験 有害事象、臨床検査及び身体所見の収集および ECG により安全性を評価	安全性解析対象集団：FE 999169 投与群 49 例 年齢：70 歳以上 女性：24 例	FE 999169 服用前に 2 夜連続して、ビサコジル 5 mg 錠 2 錠を服用した。 大腸内視鏡検査を 8 時～11 時に予定している場合、検査前日の 16 時に FE 999169 1 包目、22 時に FE 999169 2 包目を投与した。 大腸内視鏡検査を 11 時～14 時に予定している場合、検査前日の 20 時に FE 999169 1 包目、検査当日の 6 時に FE 999169 2 包目を投与した。	有害事象の報告はなかった。 臨床検査値、バイタルサインでは一過性の変動は認められたが、臨床的に問題となる変化は認められなかった。
C-02	非盲検、単群試験 有害事象、臨床検査（含む電解質）、及び身体所見の収集により安全性を評価	安全性解析対象集団：20 例 年齢：45 歳を超える（計画） 女性：13 例	大腸内視鏡検査前に FE 999169 2 包を 5 時間の間隔で投与した（1 包目 8 時前、2 包目 13 時まで）。	治験責任医師により有害事象と判断された臨床所見、被験者から有害事象として申告された事象はなかった。 臨床検査値、バイタルサインでは一過性の変動は認められたが、臨床的に問題となる変化は認められなかった。

表 2.7.4- 19　安全性に関する試験の概要　6/6

試験番号	試験デザイン	試験対象集団	投与方法	主な安全性の結果
C-03	単施設、無作為化試験 有害事象、臨床検査及び身体所見の収集により安全性を評価	安全性解析対象集団：16例 年齢：47～74歳 女性：5例	FE 999169 分割投与： 大腸内視鏡検査前日の 17 時～21 時に FE 999169 1 包を投与し、翌日、大腸内視鏡検査の 2～4 時間前に FE 999169 1 包を投与した。 FE 999169 前日投与： 大腸内視鏡検査前日の 16 時～18 時に FE 999169 1 包を投与し、1 回目の投与から 6 時間後（22 時～24 時）に FE 999169 1 包を投与した。	被験者から看護師又は治験責任医師への重篤な有害事象の報告はなかった。 臨床検査値、バイタルサインでは、臨床的に問題となる変化は認められなかった。
000110	レトロスペクティブ解析 (FE2009-01 試験及び FE2009-02 試験の 2 試験を併合)	安全性解析対象集団： FE 999169 投与群 601 例 HalfLytely 投与群 600 例 平均年齢 55.9 歳（範囲：18～80 歳） 女性 61.3% 高齢者 17.9%	FE2009-01 試験及び FE2009-02 試験を参照	解析の結果、本剤と HalfLytely で腎機能低下のリスク因子に差がなかった。

ITT：intent-to-treat 解析対象集団

表 2.7.4- 20　中央測定機関で分析された臨床検査項目及びその基準値範囲　1/5　000176 試験

	項目名	単位	基準値 男性	基準値 女性
血液学的検査	赤血球数	万/μL	438 ～ 577	376 ～ 516
	白血球数	/μL	3500 ～ 9700	3500 ～ 9700
	血色素量	g/dL	13.6 ～ 18.3	11.2 ～ 15.2
	ヘマトクリット値	%	40.4 ～ 51.9	34.3 ～ 45.2
	血小板数	万/μL	14.0 ～ 37.9	14.0 ～ 37.9
	白血球分画			
	好酸球：Eosino	%	0.0 ～ 7.0	0.0 ～ 7.0
	単球：Mono	%	1.0 ～ 8.0	1.0 ～ 8.0
	好塩基球：Baso	%	0.0 ～ 2.0	0.0 ～ 2.0
	好中球：Neutro	%	42.0 ～ 74.0	42.0 ～ 74.0
	リンパ球：Lymph	%	18.0 ～ 50.0	18.0 ～ 50.0
血液生化学的検査	クレアチニンクリアランス	mL/min	67 ～ 214	67 ～ 214
	Mg	mg/dL	1.7 ～ 2.6	1.7 ～ 2.6
	クレアチニン	mg/dL	0.65 ～ 1.09	0.46 ～ 0.82
	尿素窒素	mg/dL	8.0 ～ 20.0	8.0 ～ 20.0
	K	mEq/L	3.5 ～ 5.0	3.5 ～ 5.0
	Na	mEq/L	135 ～ 145	135 ～ 145
	Cl	mEq/L	98 ～ 108	98 ～ 108
	Ca	mg/dL	8.6 ～ 10.2	8.6 ～ 10.2
	無機リン	mg/dL	2.5 ～ 4.5	2.5 ～ 4.5
	総たん白	g/dL	6.5 ～ 8.2	6.5 ～ 8.2
	アルブミン	g/dL	3.7 ～ 5.5	3.7 ～ 5.5
	総ビリルビン	mg/dL	0.3 ～ 1.2	0.3 ～ 1.2
	ALP	U/L	104 ～ 338	104 ～ 338
	AST（GOT）	U/L	10 ～ 40	10 ～ 40
	ALT（GPT）	U/L	5 ～ 45	5 ～ 45
	GGT（γ-GTP）	U/L	79 以下	48 以下
	LDH	U/L	120 ～ 245	120 ～ 245
	CPK	U/L	50 ～ 230	50 ～ 210
	グルコース	mg/dL	70 ～ 109	70 ～ 109
血液凝固検査	プロトロンビン時間	SEC	10.0 ～ 13.0	10.0 ～ 13.0
	ＡＰＴＴ	SEC	26.0 ～ 38.0	26.0 ～ 38.0
尿検査	糖定性－尿		（－） OR （＋－）	（－） OR （＋－）
	たん白定性－尿		（－） OR （＋－）	（－） OR （＋－）
	ケトン体定性－尿		（－）	（－）
	潜血反応－尿		（－）	（－）
	pH－尿		4.8 ～ 7.5	4.8 ～ 7.5
	ウロビリノゲン定性－尿		（ ＋－ ）	（ ＋－ ）
	比重－尿		1.008 ～ 1.034	1.008 ～ 1.034

表 2.7.4- 20　中央測定機関で分析された臨床検査項目及びその基準値範囲　2/5　FE2009-01/FE2009-02 試験

Chemistry							
Reporting Sequence			1				
print order	Assay	Units	Normal	Alert		Panic	
				< or =	> or =	< or =	> or =
1	Glucose, Serum	mg/dL	Fasting: 70 - 112 Non-Fasting: 70 - 141 {Flagging based on Non-Fasting range.}			40 (F) 50 (M)	400
2	Urea (BUN)	mg/dL	9 - 24				
3	Potassium	mmol/L	3.6 - 5.2			2.5	6.5
4	Sodium	mmol/L	134 - 146				
5	Chloride	mmol/L	95 - 113				
6	Calcium	mg/dL	8.4 - 10.2			6.0	14.0
7	Total Protein	g/dL	6.1 - 7.9				
8	Albumin	g/dL	3.7 - 4.9				
9	Bilirubin, Total	mg/dL	0.0 - 1.1				3.3
10	Alkaline Phosphatase	U/L	40 - 135				
11	AST	U/L	0 - 37				
12	ALT	U/L	0 - 47				
13	Gamma GT	U/L	0 - 33 (F) 0 - 51 (M)				
14	Magnesium	mEq/L	1.4 - 2.1				
15	Creatinine, Enzymatic	mg/dL	0.51 - 0.95 (F) 0.67 - 1.17 (M)				
16	eGFR by Cockroft-Gault	mL/min	Greater or = 90				

表 2.7.4- 20　中央測定機関で分析された臨床検査項目及びその基準値範囲　3/5　FE2009-01/FE2009-02 試験

Hematology							
Reporting Sequence			2				
print order	Assay	Units	Normal	Alert < or =	Alert > or =	Panic < or =	Panic > or =
1	HGB	g/dL	11.5 - 15.5 (F) 13.2 - 17.0 (M)			8	18
2	HCT	%	35.0 - 47.0 (F) 40.0 - 54.0 (M)				
3	RBC	x10^12/L	3.80 - 5.40 (F) 4.20 - 5.80 (M)				
4	WBC	x10^9/L	3.50 - 11.10			2.5	30
5	Platelets	x10^9/L	150 - 400			50	1000
6	Neutrophils	%	40.0 - 74.0				
7	Lymphocytes	%	19.0 - 48.0				
8	Monocytes	%	3.4 - 9.0				
9	Eosinophils	%	0.0 - 7.0				
10	Basophils	%	0.0 - 1.5				
11	ABS Neutrophils	x10^9/L	1.80 - 7.00				
12	ABS Lymphocytes	x10^9/L	1.20 - 4.00				
13	ABS Monocytes	x10^9/L	0.00 - 0.80				
14	ABS Eosinophils	x10^9/L	0.00 - 0.50				
15	ABS Basophils	x10^9/L	0.00 - 0.20				

表 2.7.4- 20　中央測定機関で分析された臨床検査項目及びその基準値範囲　4/5　FE2009-01/FE2009-02 試験

Urinalysis Reporting Sequence 3							
print order	Assay	Units	Normal	Alert		Panic	
				< or =	> or =	< or =	> or =
1	Color		Yellow - Dk. Yellow				
2	Clarity		Clear				
3	Specific Gravity		1.005 - 1.030				
4	pH		5.5 - 7.0				
5	Protein	mg/dL	Negative				
6	Glucose	mg/dL	Negative				
7	Ketones	mg/dL	Negative				
8	Bilirubin		Negative				
9	Urobilinogen	E.U./dL	0.2 - 1.0				
10	Blood		Negative				
11	Nitrite		Negative				
12	Leukocytes		Negative				
13	WBC's, Urine	/HPF	None Found to 5				
14	RBC's , Urine	/HPF	None Found to 3				
15	Hyaline Cast	/LPF	None Found				
16	Finely Granular Cast	/LPF	None Found				
17	Coarsely Granular Cast	/LPF	None Found				
18	WBC Cast	/LPF	None Found				
19	RBC Cast	/LPF	None Found				
20	Waxy Cast	/LPF	None Found				
21	Calcium Oxalate Crystals	/LPF	None Found to Occ				
22	Calcium Carbonate Crystals	/LPF	None Found to Occ				
23	Triple phosphate Crystals	/LPF	None Found to Occ				
24	Uric Acid Crystals	/LPF	None Found to Occ				
25	Sulfonamide Crystals	/LPF	None Found to Occ				
26	Cystine Crystals	/LPF	None Found				
27	Bilirubin Crystals	/LPF	None Found				
28	Amorphous Urate Crystals	/LPF	None Found to Occ				
29	Amorphous Phosphate Crystals	/LPF	None Found to Occ				
30	Squamous Epithelial Cells	/LPF	M:None Found to 1+ F:None Found to 2+				
31	Renal Epithelial Cells	/HPF	None Found to Few				
32	Transitional Epithelial Cells	/HPF	None Found				
33	Mucous	/LPF	None Found to 1+				
34	Bacteria	/HPF	None Found				
35	WBC Clumps, Urine	/LPF	None Found				
36	Clue Cells, Urine	/LPF	None Found				
37	Spermatozoa	/HPF	None Found				
38	Trichomonads	/LPF	None Found				
39	Yeast, Urine	/HPF	None Found				
40	Urine Microscopic		None Found				

表 2.7.4- 20　中央測定機関で分析された臨床検査項目及びその基準値範囲　5/5　FE2009-01/FE2009-02 試験

Coagulation							
Reporting Sequence				4			
print order	Assay	Units	Normal	Alert		Panic	
				< or =	> or =	< or =	> or =
1	PT	seconds	12.6 - 15.4				25.0
2	APTT	seconds	27.0 - 40.0				70.0

表 2.7.4- 21　顕著な異常値（markedly abnormal change）を設定した臨床検査項目及びその判定基準　1/2　000176 試験

		Markedly abnormal Criteria		BML (Central Lab): Abnormal Limits			
Variable	**Units**	**Low**	**High**	**Male: Low**	**Male: High**	**Female: Low**	**Female: High**
Haematocrit	Ratio	< 0.30	> 0.54	0.404	0.519	0.343	0.452
Haemoglobin	g/L	< 80	> 180	136	183	112	152
Albumin	g/L	< 20	> 65	37	55	37	55
Calcium	mmol/L	< 1.5	>3.5	2.15	2.55	2.15	2.55
Chloride	mmol/L	< 90	> 117	98	108	98	108
Creatinine	umol/L	Not applicable	> 2 × ULN	57.46	96.356	40.664	72.488
Creatine Phosphokinase (CK)	U/L	Not applicable	> 850 (F) > 975 (M)	50	230	50	210
Glucose random	mmol/L	< 2.2 (F) < 2.8 (M)	> 22.2	3.885	6.0495	3.885	6.0495
Potassium	mmol/L	< 2.5	> 6.5	3.5	5.0	3.5	5.0
Magnesium	mmol/L	Not applicable	>2	0.6987	1.0686	0.6987	1.0686
Protein - total	g/L	< 50	> 90				
Sodium	mmol/L	< 130	> 155	135	145	135	145
Prothrombin Time (PT)	Sec	-	>25.0	10.0	13.0	10.0	13.0
Activated partial thromboplastin time (aPTT)	Sec	-	>70	26.0	38.0	26.0	38.0

表 2.7.4- 21　顕著な異常値（markedly abnormal change）を設定した臨床検査項目及びその判定基準
2/2　FE2009-01/FE2009-02 試験

Variable	Units	Markedly Abnormal Criteria	
		Low	High
Hematology			
Hemoglobin	g/L	≤115	Not applicable
Hematocrit	Ratio	≤0.37	≥0.56
Total WBC	10^9/L	≤2.8	≥16.0
Eosinophils	%	Not applicable	≥10
Neutrophils	%	≤15	≥90
Lymphocytes	%	≤10	≥80
Monocytes	%	Not applicable	≥20
Basophils	%	Not applicable	≥5
Bands	%	Not applicable	≥20
Platelets	10^9/L	≤75	≥700
Total RBC	10^{12}/L	≤3.5	Not applicable
Clinical Chemistry			
AST	IU/L	Not applicable	>3xULN
ALT	IU/L	Not applicable	>3xULN
Alkaline phosphatase	IU/L	Not applicable	>3xULN and 25% increase from baseline
GGT	IU/L	Not applicable	>3xULN
LDH	IU/L	Not applicable	>3xULN
Total bilirubin	µmol/L	Not applicable	≥1.5xULN
Urea nitrogen	mmol/L	Not applicable	≥10.7
Creatinine	µmol/L	Not applicable	≥177
Total protein	g/L	≤45	≥90
Albumin	g/L	≤25	≥65
Sodium	mmol/L	≤130	≥155
Potassium	mmol/L	≤3.0	≥5.8
Chloride	mmol/L	≤90	≥115
Phosphorus	mmol/L	≤0.5	≥1.9
Calcium	mmol/L	≤1.8	≥3.9
Uric acid	mmol/L	Not applicable	≥0.62
Glucose	mmol/L	≤2.8	≥10
Total cholesterol	mmol/L	Not applicable	≥8.0
Urinalysis: Quantitative			
pH	None	≤4	Not applicable
Specific gravity	None	≤1.005	Not applicable
Urinalysis: Dipstick Chemistries			
Glucose	0 - 4+	Not applicable	Increase of ≥2 units from baseline
Casts		Not applicable	Increase of ≥2 units from baseline
Protein	0 - 4+	Not applicable	Increase of ≥2 units from baseline
Ketones	0 - 4+	Not applicable	Increase of ≥2 units from baseline
Blood(Hgb)	0 - 4+	Not applicable	Increase of v2 units from baseline
Urinalysis: Microscopic Variables			
RBC	no./hpf	Not applicable	≥10
WBC	no./hpf	Not applicable	≥20
Casts	no./hpf	Not applicable	Neg at baseline to positive on-treatment
Bacteria	no./hpf	Not applicable	Neg at baseline to positive on-treatment
Cells	no./hpf	Not applicable	Neg at baseline to positive on-treatment
Crystals	no./hpf	Not applicable	Neg at baseline to positive on-treatment

Abbreviations: GGT = gamma-glutamyl transpeptidase; hpf = high power field; LDH = lactic dehydrogenase; neg =negative; RBC = red blood cell, ULN = upper limit of normal; WBC = white blood cell.

表 2.7.4- 22　臨床検査の単位換算率表　1/8

Hematology parameters – reference ranges / conversion factors for female subjects

Parameter	Observed units			Standard units			Derivation / Conversion factors
	Reference range			Reference range			
	Low	High	Unit	Low	High	Unit	
Basophils / Leukocytes (White blood cells differential)	0.0	2.0	%	0.0	2.0	%	-
Eosinophils / Leukocytes (White blood cells differential)	0.0	7.0	%	0.0	7.0	%	-
Haematocrit	34.3	45.2	%	0.343	0.452	RATIO	1 % = 0.01 RATIO
Haemoglobin	11.2	15.2	g/dL	112	152	g/L	1 g/dL = 10 g/L
Lymphocytes / Leukocytes (White blood cells differential)	18.0	50.0	%	18.0	50.0	%	-
Monocytes / Leukocytes (White blood cells differential)	1.0	8.0	%	1.0	8.0	%	-
Neutrophils / Leukocytes (White blood cells differential)	42.0	74.0	%	42.0	74.0	%	-
Platelets	14.0	37.9	10^4/µL	140	379	10^9/L	1 x10^4/µL = 10 x 10^9/L
Erythrocytes (Red blood cells)	376	516	10^4/µL	3.76	5.16	10^{12}/L	1 x 10^4/µL = 0.01 x 10^{12}/L
Leukocytes (White blood cells)	3500	9700	/µL	3.5	9.7	10^9/L	1 /µL = 0.001 x 10^9/L

表 2.7.4- 22　臨床検査の単位換算率表　2/8

Chemistry parameters - reference ranges / conversion factors for female subjects

Parameter	Observed units			Standard units			Derivation / Conversion factors
	Reference range			Reference range			
	Low	High	Unit	Low	High	Unit	
Alanine Aminotransferase	5	45	U/L	5	45	IU/L	1 U/L = 1 IU/L
Albumin	3.7	5.5	g/dL	37	55	g/L	1 g/dL = 10 g/L
Alkaline Phosphatase	104	338	U/L	104	338	IU/L	1 U/L = 1 IU/L
Aspartate Aminotransferase	10	40	U/L	10	40	IU/L	1 U/L = 1 IU/L
Bilirubin	0.3	1.2	mg/dL	5.13	20.52	µmol/L	1 mg/dL = 17.1 µmol/L
Blood Urea Nitrogen	8.0	20.0	mg/dL	2.856	7.14	mmol/L	1 mg/dL = 0.357 mmol/L
Calcium	8.6	10.2	mg/dL	2.15	2.55	mmol/L	1 mg/dL = 0.25 mmol/L
Chloride	98	108	mEq/L	98	108	mmol/L	1 mEq/L = 1 mmol/L
Creatine Phosphokinase	50	210	U/L	50	210	U/L	
Creatinine	0.46	0.82	mg/dL	40.664	72.488	µmol/L	1 mg/dL = 88.4 µmol/L
Creatinine Clearance	67	214	mL/min	67	214	mL/min	
Gamma Glutamyl Transferase	-	48	U/L	-	48	IU/L	1 U/L = 1 IU/L
Glucose	70	109	mg/dL	3.8857	6.05059	mmol/L	1 mg/dL = 0.05551 mmol/L
Lactate Dehydrogenase	120	245	U/L	120	245	U/L	
Magnesium	1.7	2.6	mg/dL	0.69938	1.06964	mmol/L	1 mg/dL = 0.4114 mmol/L
Phosphorus	2.5	4.5	mg/dL	0.8075	1.4535	mmol/L	1 mg/dL = 0.323 mmol/L
Potassium	3.5	5.0	mEq/L	3.5	5.0	mmol/L	1 mEq/L = 1 mmol/L
Protein	6.5	8.2	g/dL	65	82	g/L	1 g/dL = 10 g/L
Sodium	135	145	mEq/L	135	145	mmol/L	1 mEq/L = 1 mmol/L

表 2.7.4- 22　臨床検査の単位換算率表　3/8

Coagulation parameters - reference ranges / conversion factors for female subjects

Parameter	Observed units			Standard units			Derivation / Conversion factors
	Reference range			Reference range			
	Low	High	Unit	Low	High	Unit	
Activated Partial Thromboplastin Time	26.0	38.0	SEC	26.0	38.0	SEC	
Prothrombin Time	10.0	13.0	SEC	10.0	13.0	SEC	

表 2.7.4- 22　臨床検査の単位換算率表　4/8

Urinalysis parameters - reference ranges / conversion factors for female subjects

Parameter	Observed units			Standard units			Derivation / Conversion factors
	Reference range			Reference range			
	Low	High	Unit	Low	High	Unit	
Blood	-	-		-	-		
Glucose	-	+-		-	+-		
Ketones	-	-		-	-		
pH	4.8	7.5		4.8	7.5		
Protein	-	+-		-	+-		
Specific Gravity	1.008	1.034		1.008	1.034		
Urobilinogen	+-	+-		+-	+-		

表 2.7.4- 22　臨床検査の単位換算率表　5/8

Hematology parameters - reference ranges / conversion factors for male subjects

Parameter	Observed units			Standard units			Derivation / Conversion factors
	Reference range			Reference range			
	Low	High	Unit	Low	High	Unit	
Basophils / Leukocytes (White blood cells differential)	0.0	2.0	%	0.0	2.0	%	-
Eosinophils / Leukocytes (White blood cells differential)	0.0	7.0	%	0.0	7.0	%	-
Haematocrit	40.4	51.9	%	0.404	0.519	RATIO	1 % = 0.01 RATIO
Haemoglobin	13.6	18.3	g/dL	136	183	g/L	1 g/dL = 10 g/L
Lymphocytes / Leukocytes (White blood cells differential)	18.0	50.0	%	18.0	50.0	%	-
Monocytes / Leukocytes (White blood cells differential)	1.0	8.0	%	1.0	8.0	%	-
Neutrophils / Leukocytes (White blood cells differential)	42.0	74.0	%	42.0	74.0	%	-
Platelets	14.0	37.9	10^4/µL	140	379	10^9/L	1 x10^4/µL = 10 x 10^9/L
Erythrocytes (Red blood cells)	438	577	10^4/µL	4.38	5.77	10^{12}/L	1 x 10^4/µL = 0.01 x 10^{12}/L
Leukocytes (White blood cells)	3500	9700	/µL	3.5	9.7	10^9/L	1 /µL = 0.001 x 10^9/L

表 2.7.4- 22　臨床検査の単位換算率表　6/8

Chemistry parameters - reference ranges / conversion factors for male subjects

Parameter	Observed units			Standard units			Derivation / Conversion factors
	Reference range			Reference range			
	Low	High	Unit	Low	High	Unit	
Alanine Aminotransferase	5	45	U/L	5	45	IU/L	1 U/L = 1 IU/L
Albumin	3.7	5.5	g/dL	37	55	g/L	1 g/dL = 10 g/L
Alkaline Phosphatase	104	338	U/L	104	338	IU/L	1 U/L = 1 IU/L
Aspartate Aminotransferase	10	40	U/L	10	40	IU/L	1 U/L = 1 IU/L
Bilirubin	0.3	1.2	mg/dL	5.13	20.52	µmol/L	1 mg/dL = 17.1 µmol/L
Blood Urea Nitrogen	8.0	20.0	mg/dL	2.856	7.14	mmol/L	1 mg/dL = 0.357 mmol/L
Calcium	8.6	10.2	mg/dL	2.15	2.55	mmol/L	1 mg/dL = 0.25 mmol/L
Chloride	98	108	mEq/L	98	108	mmol/L	1 mEq/L = 1 mmol/L
Creatine Phosphokinase	50	230	U/L	50	230	U/L	
Creatinine	0.65	1.09	mg/dL	57.46	96.356	µmol/L	1 mg/dL = 88.4 µmol/L
Creatinine Clearance	67	214	mL/min	67	214	mL/min	
Gamma Glutamyl Transferase	-	79	U/L	-	79	IU/L	1 U/L = 1 IU/L
Glucose	70	109	mg/dL	3.8857	6.05059	mmol/L	1 mg/dL = 0.05551 mmol/L
Lactate Dehydrogenase	120	245	U/L	120	245	U/L	
Magnesium	1.7	2.6	mg/dL	0.69938	1.06964	mmol/L	1 mg/dL = 0.4114 mmol/L
Phosphorus	2.5	4.5	mg/dL	0.8075	1.4535	mmol/L	1 mg/dL = 0.323 mmol/L
Potassium	3.5	5.0	mEq/L	3.5	5.0	mmol/L	1 mEq/L = 1 mmol/L
Protein	6.5	8.2	g/dL	65	82	g/L	1 g/dL = 10 g/L
Sodium	135	145	mEq/L	135	145	mmol/L	1 mEq/L = 1 mmol/L

表 2.7.4- 22　臨床検査の単位換算率表　7/8

Coagulation parameters - reference ranges / conversion factors for male subjects

Parameter	Observed units			Standard units			Derivation / Conversion factors
	Reference range			Reference range			
	Low	High	Unit	Low	High	Unit	
Activated Partial Thromboplastin Time	26.0	38.0	SEC	26.0	38.0	SEC	
Prothrombin Time	10.0	13.0	SEC	10.0	13.0	SEC	

表 2.7.4- 22　臨床検査の単位換算率表　8/8

Urinalysis parameters – reference ranges / conversion factors for male subjects

Parameter	Observed units			Standard units			Derivation / Conversion factors
	Reference range			Reference range			
	Low	High	Unit	Low	High	Unit	
Blood	-	-		-	-		
Glucose	-	+-		-	+-		
Ketones	-	-		-	-		
pH	4.8	7.5		4.8	7.5		
Protein	-	+-		-	+-		
Specific Gravity	1.008	1.034		1.008	1.034		
Urobilinogen	+-	+-		+-	+-		

表 2.7.4- 23　性別の有害事象発現件数　1/5

MedDRA System Organ Class/ Preferred Term	Male												Female									
	FE999169 SD (N=111)			FE999169 DBD (N=111)			FE999169 ALL (N=222)			Niflec (N=114)			FE999169 SD (N=102)			FE999169 DBD (N=100)			FE999169 ALL (N=202)			Niflec (N=94)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
Any adverse event	15	(13.5%)	17	16	(14.4%)	26	31	(14.0%)	43	16	(14.0%)	17	12	(11.8%)	25	16	(16.0%)	21	28	(13.9%)	46	16	(17.0%)	21
心臓障害				3	(2.7%)	3	3	(1.4%)	3				2	(2.0%)	2				2	(1.0%)	2	1	(1.1%)	1
第二度房室ブロック				2	(1.8%)	2	2	(0.9%)	2															
徐脈													1	(1.0%)	1				1	(0.5%)	1			
右脚ブロック				1	(0.9%)	1	1	(0.5%)	1				1	(1.0%)	1				1	(0.5%)	1			
洞房ブロック																						1	(1.1%)	1
胃腸障害	4	(3.6%)	5	4	(3.6%)	4	8	(3.6%)	9	2	(1.8%)	2	6	(5.9%)	9	4	(4.0%)	5	10	(5.0%)	14	8	(8.5%)	9
悪心				1	(0.9%)	1	1	(0.5%)	1	1	(0.9%)	1	4	(3.9%)	5	2	(2.0%)	2	6	(3.0%)	7	4	(4.3%)	4
直腸炎	2	(1.8%)	2	2	(1.8%)	2	4	(1.8%)	4				1	(1.0%)	1				1	(0.5%)	1	1	(1.1%)	1
大腸炎	1	(0.9%)	1				1	(0.5%)	1	1	(0.9%)	1	1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1	2	(1.0%)	2			
嘔吐																						2	(2.1%)	2
腹部膨満																						1	(1.1%)	1
腹痛													1	(1.0%)	1				1	(0.5%)	1			
上腹部痛																1	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1			
クローン病																						1	(1.1%)	1
便失禁													1	(1.0%)	1				1	(0.5%)	1			
胃炎				1	(0.9%)	1	1	(0.5%)	1															

表 2.7.4- 23　性別の有害事象発現件数　2/5

MedDRA System Organ Class/ Preferred Term	Male												Female											
	FE999169 SD (N=111)			FE999169 DBD (N=111)			FE999169 ALL (N=222)			Niflec (N=114)			FE999169 SD (N=102)			FE999169 DBD (N=100)			FE999169 ALL (N=202)			Niflec (N=94)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
胃食道逆流性疾患	1	(0.9%)	1				1	(0.5%)	1															
痔核																1	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1			
裂孔ヘルニア	1	(0.9%)	1				1	(0.5%)	1															
一般・全身障害および投与部位の状態										2	(1.8%)	2	1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1	2	(1.0%)	2	1	(1.1%)	1
悪寒																1	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1			
異常感										1	(0.9%)	1	1	(1.0%)	1				1	(0.5%)	1	1	(1.1%)	1
血管穿刺部位疼痛										1	(0.9%)	1												
肝胆道系障害										1	(0.9%)	1				1	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1			
肝機能異常										1	(0.9%)	1												
脂肪肝																1	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1			
感染症および寄生虫症	2	(1.8%)	2	2	(1.8%)	2	4	(1.8%)	4				1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1	2	(1.0%)	2			
鼻咽頭炎	1	(0.9%)	1	1	(0.9%)	1	2	(0.9%)	2				1	(1.0%)	1				1	(0.5%)	1			
胃腸炎	1	(0.9%)	1				1	(0.5%)	1															
ヘリコバクター性胃炎																1	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1			
咽頭炎				1	(0.9%)	1	1	(0.5%)	1															

表 2.7.4- 23　性別の有害事象発現件数　3/5

MedDRA System Organ Class/ Preferred Term	Male												Female									
	FE999169 SD (N=111)			FE999169 DBD (N=111)			FE999169 ALL (N=222)			Niflec (N=114)			FE999169 SD (N=102)			FE999169 DBD (N=100)			FE999169 ALL (N=202)			Niflec (N=94)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
傷害、中毒および処置合併症										1	(0.9%)	1												
処置後出血										1	(0.9%)	1												
臨床検査	7	(6.3%)	7	10	(9.0%)	17	17	(7.7%)	24	11	(9.6%)	11	7	(6.9%)	10	9	(9.0%)	10	16	(7.9%)	20	8	(8.5%)	9
血中マグネシウム増加	2	(1.8%)	2	4	(3.6%)	4	6	(2.7%)	6							2	(2.0%)	2	2	(1.0%)	2			
血中ビリルビン増加				3	(2.7%)	3	3	(1.4%)	3	2	(1.8%)	2				1	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1	1	(1.1%)	1
血中リン減少	2	(1.8%)	2	1	(0.9%)	1	3	(1.4%)	3	3	(2.6%)	3	1	(1.0%)	1				1	(0.5%)	1	1	(1.1%)	1
血中カリウム増加	1	(0.9%)	1	2	(1.8%)	2	3	(1.4%)	3															
尿中血陽性				2	(1.8%)	2	2	(0.9%)	2	3	(2.6%)	3	1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1	2	(1.0%)	2	1	(1.1%)	1
尿中ケトン体陽性																						3	(3.2%)	3
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				2	(1.8%)	2	2	(0.9%)	2	1	(0.9%)	1												
血中クレアチンホスホキナーゼ増加										1	(0.9%)	1	1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1	2	(1.0%)	2	1	(1.1%)	1

表 2.7.4- 23　性別の有害事象発現件数　4/5

MedDRA System Organ Class/ Preferred Term	Male												Female											
	FE999169 SD (N=111)			FE999169 DBD (N=111)			FE999169 ALL (N=222)			Niflec (N=114)			FE999169 SD (N=102)			FE999169 DBD (N=100)			FE999169 ALL (N=202)			Niflec (N=94)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
血中尿素減少													1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1	2	(1.0%)	2			
白血球数減少													1	(1.0%)	1	1	(1.0%)	1	2	(1.0%)	2			
活性化部分トロンボプラスチン時間延長																1	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				1	(0.9%)	1	1	(0.5%)	1															
血中クレアチニン増加										1	(0.9%)	1												
血中ブドウ糖減少																						1	(1.1%)	1
血圧低下				1	(0.9%)	1	1	(0.5%)	1				1	(1.0%)	1				1	(0.5%)	1			
血圧上昇													1	(1.0%)	1				1	(0.5%)	1			
心電図 ST－T 部分異常																						1	(1.1%)	1
心電図異常 T 波	1	(0.9%)	1				1	(0.5%)	1															
好酸球百分率増加				1	(0.9%)	1	1	(0.5%)	1															
肝機能検査異常	1	(0.9%)	1				1	(0.5%)	1															

表 2.7.4- 23　性別の有害事象発現件数　5/5

MedDRA System Organ Class/ Preferred Term	Male												Female											
	FE999169 SD (N=111)			FE999169 DBD (N=111)			FE999169 ALL (N=222)			Niflec (N=114)			FE999169 SD (N=102)			FE999169 DBD (N=100)			FE999169 ALL (N=202)			Niflec (N=94)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
リンパ球数減少													1	(1.0%)	1				1	(0.5%)	1			
好中球数増加													1	(1.0%)	1				1	(0.5%)	1			
血小板数増加																1	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1			
尿中蛋白陽性																1	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1			
白血球数増加													1	(1.0%)	1				1	(0.5%)	1			
代謝および栄養障害	1	(0.9%)	1				1	(0.5%)	1															
高血糖	1	(0.9%)	1				1	(0.5%)	1															
筋骨格系および結合組織障害	1	(0.9%)	1				1	(0.5%)	1															
筋肉痛	1	(0.9%)	1				1	(0.5%)	1															
神経系障害	1	(0.9%)	1				1	(0.5%)	1				1	(1.0%)	2	2	(2.0%)	2	3	(1.5%)	4			
頭痛													1	(1.0%)	2	2	(2.0%)	2	3	(1.5%)	4			
自律神経発作	1	(0.9%)	1				1	(0.5%)	1															
皮膚および皮下組織障害																1	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1	1	(1.1%)	1
冷汗																						1	(1.1%)	1
多汗症																1	(1.0%)	1	1	(0.5%)	1			

n=有害事象を発現した被験者数、% = 有害事象を発現した被験者のパーセント、E=有害事象の件数
事象名：MedDRA version 17.0
引用元：000176 試験, EOT Table 7.1.19

表 2.7.4- 24　年齢別の有害事象発現件数　1/5

MedDRA System Organ Class/ Preferred Term	>= 65 years												< 65 years											
	FE999169 SD (N=35)			FE999169 DBD (N=33)			FE999169 ALL (N=68)			Niflec (N=30)			FE999169 SD (N=178)			FE999169 DBD (N=178)			FE999169 ALL (N=356)			Niflec (N=178)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
Any adverse event	3	(8.6%)	9	5	(15.2%)	12	8	(11.8%)	21	10	(33.3%)	10	24	(13.5%)	33	27	(15.2%)	35	51	(14.3%)	68	22	(12.4%)	28
心臓障害													2	(1.1%)	2	3	(1.7%)	3	5	(1.4%)	5	1	(0.6%)	1
第二度房室ブロック																2	(1.1%)	2	2	(0.6%)	2			
右脚ブロック													1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1	2	(0.6%)	2			
徐脈													1	(0.6%)	1				1	(0.3%)	1			
洞房ブロック																						1	(0.6%)	1
胃腸障害	1	(2.9%)	2	1	(3.0%)	1	2	(2.9%)	3				9	(5.1%)	12	7	(3.9%)	8	16	(4.5%)	20	10	(5.6%)	11
悪心	1	(2.9%)	1	1	(3.0%)	1	2	(2.9%)	2				3	(1.7%)	4	2	(1.1%)	2	5	(1.4%)	6	5	(2.8%)	5
直腸炎													3	(1.7%)	3	2	(1.1%)	2	5	(1.4%)	5	1	(0.6%)	1
大腸炎													2	(1.1%)	2	1	(0.6%)	1	3	(0.8%)	3	1	(0.6%)	1
嘔吐																						2	(1.1%)	2
腹部膨満																						1	(0.6%)	1
腹痛													1	(0.6%)	1				1	(0.3%)	1			
上腹部痛																1	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1			
クローン病																						1	(0.6%)	1
便失禁	1	(2.9%)	1				1	(1.5%)	1															

表 2.7.4- 24　年齢別の有害事象発現件数　2/5

MedDRA System Organ Class/ Preferred Term	>= 65 years												< 65 years											
	FE999169 SD (N=35)			FE999169 DBD (N=33)			FE999169 ALL (N=68)			Niflec (N=30)			FE999169 SD (N=178)			FE999169 DBD (N=178)			FE999169 ALL (N=356)			Niflec (N=178)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
胃炎																1	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1			
胃食道逆流性疾患													1	(0.6%)	1				1	(0.3%)	1			
痔核																1	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1			
裂孔ヘルニア													1	(0.6%)	1				1	(0.3%)	1			
一般・全身障害および投与部位の状態	1	(2.9%)	1				1	(1.5%)	1							1	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1	3	(1.7%)	3
異常感	1	(2.9%)	1				1	(1.5%)	1													2	(1.1%)	2
悪寒																1	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1			
血管穿刺部位疼痛																						1	(0.6%)	1
肝胆道系障害										1	(3.3%)	1				1	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1			
肝機能異常										1	(3.3%)	1												
脂肪肝																1	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1			
感染症および寄生虫症													3	(1.7%)	3	3	(1.7%)	3	6	(1.7%)	6			
鼻咽頭炎													2	(1.1%)	2	1	(0.6%)	1	3	(0.8%)	3			
胃腸炎													1	(0.6%)	1				1	(0.3%)	1			
ヘリコバクター性胃炎																1	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1			

表 2.7.4- 24　年齢別の有害事象発現件数　3/5

MedDRA System Organ Class/ Preferred Term	>= 65 years												< 65 years									
	FE999169 SD (N=35)			FE999169 DBD (N=33)			FE999169 ALL (N=68)			Niflec (N=30)			FE999169 SD (N=178)			FE999169 DBD (N=178)			FE999169 ALL (N=356)			Niflec (N=178)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
咽頭炎																1	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1			
傷害、中毒および処置合併症																						1	(0.6%)	1
処置後出血																						1	(0.6%)	1
臨床検査	3	(8.6%)	6	5	(15.2%)	11	8	(11.8%)	17	9	(30.0%)	9	11	(6.2%)	11	14	(7.9%)	16	25	(7.0%)	27	10	(5.6%)	11
血中マグネシウム増加	1	(2.9%)	1	3	(9.1%)	3	4	(5.9%)	4				1	(0.6%)	1	3	(1.7%)	3	4	(1.1%)	4			
血中リン減少										2	(6.7%)	2	3	(1.7%)	3	1	(0.6%)	1	4	(1.1%)	4	2	(1.1%)	2
血中ビリルビン増加				1	(3.0%)	1	1	(1.5%)	1	1	(3.3%)	1				3	(1.7%)	3	3	(0.8%)	3	2	(1.1%)	2
尿中血陽性				1	(3.0%)	1	1	(1.5%)	1	3	(10.0%)	3	1	(0.6%)	1	2	(1.1%)	2	3	(0.8%)	3	1	(0.6%)	1
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加				2	(6.1%)	2	2	(2.9%)	2													1	(0.6%)	1
血中カリウム増加				1	(3.0%)	1	1	(1.5%)	1				1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1	2	(0.6%)	2			
血中尿素減少													1	(0.6%)	1	1	(0.6%)	1	2	(0.6%)	2			
尿中ケトン体陽性										1	(3.3%)	1										2	(1.1%)	2

表 2.7.4- 24　年齢別の有害事象発現件数　4/5

MedDRA System Organ Class/ Preferred Term	>= 65 years												< 65 years											
	FE999169 SD (N=35)			FE999169 DBD (N=33)			FE999169 ALL (N=68)			Niflec (N=30)			FE999169 SD (N=178)			FE999169 DBD (N=178)			FE999169 ALL (N=356)			Niflec (N=178)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
活性化部分トロンボプラスチン時間延長																1	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1			
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加				1	(3.0%)	1	1	(1.5%)	1															
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1	(2.9%)	1				1	(1.5%)	1	1	(3.3%)	1				1	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1	1	(0.6%)	1
血中クレアチニン増加										1	(3.3%)	1												
血中ブドウ糖減少																						1	(0.6%)	1
血圧低下				1	(3.0%)	1	1	(1.5%)	1				1	(0.6%)	1				1	(0.3%)	1			
血圧上昇	1	(2.9%)	1				1	(1.5%)	1															
心電図 ST－T 部分異常																						1	(0.6%)	1
心電図異常 T 波													1	(0.6%)	1				1	(0.3%)	1			
好酸球百分率増加																1	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1			
肝機能検査異常													1	(0.6%)	1				1	(0.3%)	1			

表 2.7.4- 24　年齢別の有害事象発現件数　5/5

MedDRA System Organ Class/ Preferred Term	>= 65 years												< 65 years											
	FE999169 SD (N=35)			FE999169 DBD (N=33)			FE999169 ALL (N=68)			Niflec (N=30)			FE999169 SD (N=178)			FE999169 DBD (N=178)			FE999169 ALL (N=356)			Niflec (N=178)		
	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E	n	(%)	E
リンパ球数減少	1	(2.9%)	1				1	(1.5%)	1															
好中球数増加	1	(2.9%)	1				1	(1.5%)	1															
血小板数増加																1	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1			
尿中蛋白陽性																1	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1			
白血球数減少				1	(3.0%)	1	1	(1.5%)	1				1	(0.6%)	1				1	(0.3%)	1			
白血球数増加	1	(2.9%)	1				1	(1.5%)	1															
代謝および栄養障害													1	(0.6%)	1				1	(0.3%)	1			
高血糖													1	(0.6%)	1				1	(0.3%)	1			
筋骨格系および結合組織障害													1	(0.6%)	1				1	(0.3%)	1			
筋肉痛													1	(0.6%)	1				1	(0.3%)	1			
神経系障害													2	(1.1%)	3	2	(1.1%)	2	4	(1.1%)	5			
頭痛													1	(0.6%)	2	2	(1.1%)	2	3	(0.8%)	4			
自律神経発作													1	(0.6%)	1				1	(0.3%)	1			
皮膚および皮下組織障害																1	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1	1	(0.6%)	1
冷汗																						1	(0.6%)	1
多汗症																1	(0.6%)	1	1	(0.3%)	1			

n=有害事象を発現した被験者数、% = 有害事象を発現した被験者のパーセント、E=有害事象の件数
事象名：MedDRA version 17.0
引用元：000176 試験, EOT Table 7.1.21

9 参考文献

(1) Rex DK, Katz PO, Bertiger G, Vanner S, Hookey LC, Alderfer V, Joseph RE. Split-dose administration of dual-action. Low volume bowel cleanser for colonoscopy: the SEE CLEAR I study. Gastrointestinal Endoscopy 2013; 78:132-41.

(2) Katz PO, Rex DK, Epstein M et al. A dual-action, low-volume bowel cleanser administered the day before colonoscopy: Results from the SEE CLEAR II study. Am J Gastroenterol 2013;108:401-9.

2.7.5 参考文献

2.7.1

該当なし

2.7.2

(1) Jauch R, Hankwitz R, Beschke K, Pelzer H. Bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane: the common laxative principle of bisacodyl and sodium picosulfate. Arzneimittelforschung. 1975;25(11):1796-800.

(2) Kim DH, Hyun SH, Shim SB, Kobashi K. The role of intestinal bacteria in the transformation of sodium picosulfate. Jpn J Pharmacol. 1992 May;59(1):1-5.

(3) 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.

(4) 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-Schmiederberg's Arch Pharmacol. 1972; 274: 46-53.

(5) Fork FT, Ekberg O, Nilsson G, Rerup C, Skinhøj A. Colon cleansing regimens. A clinical study in 1200 patients. Gastrointest Radiol. 1982;7(4):383-9.

2.7.3

(1) Rex DK, Katz PO, Bertiger G, Vanner S, Hookey LC, Alderfer V, Joseph RE. Split-dose administration of dual-action. Low volume bowel cleanser for colonoscopy: the SEE CLEAR I study. Gastrointestinal Endoscopy 2013; 78:132-41.

(2) Katz PO, Rex DK, Epstein M et al. A dual-action, low-volume bowel cleanser administered the day before colonoscopy: Results from the SEE CLEAR II study. Am J Gastroenterol 2013;108:401-9.

(3) ニフレック配合内用剤 添付文書 2014 年 10 月改訂（第 7 版）

(4) Aronchick CA, Lipshutz WH, Wright SH, Dufrayne F, Bergman G. A novel tableted purgative for colonoscopic preparation: efficacy and safety comparisons with Colyte and Fleet Phospho-Soda. Gastrointest Endosc. 2000;52(3):346-52.

(5) Rostom A, Jolicoeur E. Validation of a new scale for the assessment of bowel preparation quality. Gastrointest Endosc. 2004;59(4):482-6.

(6) Matsuda S and Sano M. Confidence Interval for Differences in Proportion Corresponding to Fisher's Exact Test. Nanzan University Journal "Academia" – Information Systems and Mathematical Sciences.

2.7.4

(1) Rex DK, Katz PO, Bertiger G, Vanner S, Hookey LC, Alderfer V, Joseph RE. Split-dose administration of dual-action. Low volume bowel cleanser for colonoscopy: the SEE CLEAR I study. Gastrointestinal Endoscopy 2013; 78:132-41.

(2) Katz PO, Rex DK, Epstein M et al. A dual-action, low-volume bowel cleanser administered the day before colonoscopy: Results from the SEE CLEAR II study. Am J Gastroenterol 2013;108:401-9.