# 2.7.6 個々の試験のまとめ

## 目次

**1 米国第Ⅰ相臨床試験［000017：参考資料5.3.3.1-1］ ..... 12**
1.1 試験方法 ..... 12
1.2 試験成績 ..... 14
1.2.1 被験者の内訳 ..... 14
1.2.2 解析対象集団 ..... 14
1.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 ..... 15
1.2.4 曝露状況及び服薬遵守状況 ..... 15
1.2.5 薬物動態の結果 ..... 15
1.2.6 安全性の結果 ..... 18
1.3 結論 ..... 19
**2 国内第Ⅲ相臨床試験［000176：評価資料5.3.5.1-1］ ..... 20**
2.1 試験方法 ..... 20
2.2 試験成績 ..... 26
2.2.1 被験者の内訳 ..... 26
2.2.2 解析対象集団 ..... 27
2.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 ..... 27
2.2.4 曝露状況及び服薬遵守状況 ..... 29
2.2.5 有効性の結果 ..... 30
2.2.6 安全性の結果 ..... 40
2.3 結論 ..... 52
**3 米国第Ⅲ相臨床試験［FE 2009-01：参考資料5.3.5.1-2］ ..... 53**
3.1 試験方法 ..... 53
3.2 試験成績 ..... 59
3.2.1 被験者の内訳 ..... 59
3.2.2 解析対象集団 ..... 60
3.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 ..... 61
3.2.4 曝露状況及び服薬遵守状況 ..... 63
3.2.5 有効性の結果 ..... 64
3.2.6 安全性の結果 ..... 68
3.3 結論 ..... 71
**4 米国第Ⅲ相臨床試験［FE2009-02：参考資料5.3.5.1-3］ ..... 73**
4.1 試験方法 ..... 73
4.2 試験成績 ..... 78
4.2.1 被験者の内訳 ..... 78
4.2.2 解析対象集団 ..... 79
4.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 ..... 81
4.2.4 曝露状況及び服薬遵守状況 ..... 82

4.2.5 有効性の結果....83
4.2.6 安全性の結果....87
4.3 結論....92

**5 中国第Ⅲ相臨床試験［FE999169 CS02：参考資料5.3.5.1-4］....93**
5.1 試験方法....93
5.2 試験成績....99
5.2.1 被験者の内訳....99
5.2.2 解析対象集団....99
5.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性....99
5.2.4 曝露状況及び服薬遵守状況....101
5.2.5 有効性の結果....102
5.2.6 安全性の結果....108
5.3 結論....113

**6 高齢者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験［C-01：参考資料5.3.5.2-1］....114**
6.1 試験方法....114
6.2 試験成績....117
6.2.1 被験者の内訳....117
6.2.2 解析対象集団....117
6.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性....117
6.2.4 曝露状況及び服薬遵守状況....117
6.2.5 有効性の結果....118
6.2.6 安全性の結果....118
6.3 結論....119

**7 電解質及び循環状態への影響を検討する海外第Ⅱ相臨床試験［C-02：参考資料5.3.5.2-2］....120**
7.1 試験方法....120
7.2 試験成績....122
7.2.1 被験者の内訳....122
7.2.2 解析対象集団....122
7.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性....122
7.2.4 曝露状況及び服薬遵守状況....122
7.2.5 安全性の結果....122
7.3 結論....123

**8 分割投与と前日投与とを比較する海外第Ⅳ相臨床試験［C-03：参考資料5.3.5.2-3］....124**
8.1 試験方法....124
8.2 試験成績....127
8.2.1 被験者の内訳....127
8.2.2 解析対象集団....127
8.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性....128
8.2.4 曝露状況及び服薬遵守状況....128
8.2.5 有効性の結果....128
8.2.6 安全性の結果....128
8.3 結論....129

**9 米国第Ⅲ相臨床試験2試験による腎機能を検討するための併合解析［000110：参考資料5.3.5.3-1］ ..... 130**
9.1 試験方法 ..... 130
9.2 試験成績 ..... 133
9.2.1 被験者の内訳 ..... 133
9.2.2 解析対象集団 ..... 133
9.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性 ..... 134
9.2.4 曝露状況及び服薬遵守状況 ..... 135
9.2.5 リスク因子評価の結果 ..... 136
9.2.6 安全性の結果 ..... 156
9.3 結論 ..... 159

## 表の目次

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要 1/3 ..... 12
表 2.7.6.1-2 ピコスルファートの血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団） ..... 16
表 2.7.6.1-3 マグネシウムの血清中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団） ..... 18
表 2.7.6.1-4 有害事象の概要（安全性解析対象集団） ..... 19
表 2.7.6.2-1 試験方法の概要 1/5 ..... 20
表 2.7.6.2-2 観察・検査及び評価スケジュール ..... 25
表 2.7.6.2-3 被験者の内訳 ..... 26
表 2.7.6.2-4 人口統計学的データ（ITT 解析対象集団） 1/2 ..... 28
表 2.7.6.2-5 有効性の主要評価項目：独立中央判定委員会による全般的腸管洗浄度に基づく有効率（ITT 解析対象集団） ..... 30
表 2.7.6.2-6 有効性の主要評価項目：独立中央判定委員会による全般的腸管洗浄度に基づく有効率（PP 解析対象集団） ..... 31
表 2.7.6.2-7 独立中央判定委員会による腸管洗浄度評価スケールに基づく大腸部位別腸管洗浄度の累積度数（ITT 解析対象集団） ..... 32
表 2.7.6.2-8 有効性の副次評価項目：治験責任（分担）医師による全般的腸管洗浄度に基づく有効率（ITT 解析対象集団） ..... 33
表 2.7.6.2-9 治験責任（分担）医師による腸管洗浄度評価スケールに基づく大腸部位別腸管洗浄度の累積度数（ITT 解析対象集団） ..... 34
表 2.7.6.2-10 独立中央判定委員会が判定した有効率と治験責任（分担）医師が判定した有効率の一致性：腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率を対象とした解析（ITT 解析対象集団） 1/2 ..... 35
表 2.7.6.2-11 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に基づく全般的洗浄効果：有効例／無効例の判定（ITT 解析対象集団） ..... 36
表 2.7.6.2-12 独立中央判定委員会が判定した腸管洗浄効果と治験責任（分担）医師が判定した腸管洗浄効果の一致性：腸管洗浄度評価スケールに基づく大腸部位別腸管洗浄度を対象とした解析（ITT 解析対象集団） ..... 37
表 2.7.6.2-13 治験責任（分担）医師の評価による Ottawa スケールの合計スコア（ITT 解析対象集団） ..... 38

表 2.7.6.2-14 被験者質問票調査結果の要約（ITT 解析対象集団） 1/2....39
表 2.7.6.2-15 有害事象の概要（安全性解析対象集団）....41
表 2.7.6.2-16 有害事象（安全性解析対象集団） 1/4....43
表 2.7.6.2-17 副作用（安全性解析対象集団） 1/3....48
表 2.7.6.3-1 試験方法の概要 1/5....53
表 2.7.6.3-2 観察・検査及び評価スケジュール....58
表 2.7.6.3-3 被験者の内訳....59
表 2.7.6.3-4 解析対象集団....60
表 2.7.6.3-5 Visit 3 での大腸内視鏡検査の実施状況（ITT 解析対象集団）....61
表 2.7.6.3-6 人口統計学的データ（安全性解析対象集団） 1/2....62
表 2.7.6.3-7 被験者日誌による治験薬の服薬記録の要約（安全性解析対象集団）....64
表 2.7.6.3-8 Visit 3 での大腸内視鏡検査時の盲検評価者による 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（ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団）....65
表 2.7.6.3-9 Visit 3 での大腸内視鏡検査時の盲検評価者による Ottawa スケールに基づく上行結腸洗浄度の有効率の非劣性解析（ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団）....65
表 2.7.6.3-10 Visit 3 での大腸内視鏡検査時の盲検評価者による 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（ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団）....66
表 2.7.6.3-11 Visit 3 での大腸内視鏡検査時の盲検評価者による Ottawa スケールの全般的残渣量スコア別の被験者の内訳（ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団）....67
表 2.7.6.3-12 有害事象の概要（安全性解析対象集団）....68
表 2.7.6.3-13 有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%超）（安全性解析対象集団）....69
表 2.7.6.3-14 副作用（いずれかの投与群で発現率 1%以上）（安全性解析対象集団）....70
表 2.7.6.3-15 重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）....70
表 2.7.6.4-1 試験方法の概要 1/4....73
表 2.7.6.4-2 観察・検査及び評価スケジュール....77
表 2.7.6.4-3 被験者の内訳....79
表 2.7.6.4-4 解析対象集団....80
表 2.7.6.4-5 Visit 3 での大腸内視鏡検査の実施状況（ITT 解析対象集団）....80
表 2.7.6.4-6 人口統計学的データ（安全性解析対象集団） 1/2....81
表 2.7.6.4-7 被験者日誌による治験薬の服薬記録の要約（安全性解析対象集団）....83
表 2.7.6.4-8 Visit 3 での大腸内視鏡検査時の盲検評価者による Aronchick スケールに基づく全般的腸肝洗浄度の有効率の非劣性解析（ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団）....84
表 2.7.6.4-9 Visit 3 での大腸内視鏡検査時の盲検評価者による Ottawa スケールに基づく上行結腸洗浄度の有効率の非劣性解析（ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団）....84
表 2.7.6.4-10 Visit 3 での大腸内視鏡検査時の盲検評価者による 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（ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団）....85
表 2.7.6.4-11 Visit 3 での大腸内視鏡検査時の盲検評価者による Ottawa スケールの全般的残渣量スコア別の被験者の内訳（ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団）....86
表 2.7.6.4-12 有害事象の概要（安全性解析対象集団）....87
表 2.7.6.4-13 有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（安全性解析対象集団）....88

表 2.7.6.4-14 副作用（いずれかの投与群で発現率 1%超）（安全性解析対象集団）.....89
表 2.7.6.4-15 重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）.....90
表 2.7.6.4-16 試験の中止に至った有害事象一覧（安全性解析対象集団）.....91
表 2.7.6.5-1 試験方法の概要 1/5.....93
表 2.7.6.5-2 観察・検査及び評価スケジュール.....98
表 2.7.6.5-3 被験者の内訳.....99
表 2.7.6.5-4 人口統計学的データ（ITT 解析対象集団）.....100
表 2.7.6.5-5 治験薬の曝露状況及び服薬遵守状況：服用量（安全性解析対象集団）.....101
表 2.7.6.5-6 被験者日誌による治験薬の服薬記録の要約（安全性解析対象集団）.....102
表 2.7.6.5-7 有効性の主要評価項目についての非劣性解析（FAS 及び PP 解析対象集団）.....103
表 2.7.6.5-8 有効性の主要評価項目についての ANCOVA の解析結果（FAS 及び PP 解析対象集団）.....103
表 2.7.6.5-9 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）.....104
表 2.7.6.5-10 大腸内視鏡検査を完了した被験者（ITT、FAS 及び PP 解析対象集団）.....105
表 2.7.6.5-11 臨床診断を目的とした腸管洗浄の適切性別の Ottawa スケールの合計スコア（FAS、PP 解析対象集団）.....106
表 2.7.6.5-12 適切な腸管洗浄を予測する Ottawa スケールスコアでのカットオフ値の感度及び特異度（FAS、PP 解析対象集団）.....107
表 2.7.6.5-13 腸管洗浄が不十分なために大腸内視鏡検査の再検査を必要とした被験者の割合（FAS、PP 解析対象集団）.....107
表 2.7.6.5-14 有害事象の概要（安全性解析対象集団）.....108
表 2.7.6.5-15 有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）（安全性解析対象集団）.....109
表 2.7.6.5-16 有害事象の治験薬との因果関係別発現率（安全性解析対象集団） 1/2.....110
表 2.7.6.5-17 副作用の重症度別発現率（安全性解析対象集団）.....112
表 2.7.6.6-1 試験方法の概要 1/3.....114
表 2.7.6.6-2 観察・検査及び評価スケジュール.....117
表 2.7.6.7-1 試験方法の概要 1/2.....120
表 2.7.6.7-2 観察・検査及び評価スケジュール.....121
表 2.7.6.8-1 試験方法の概要 1/3.....124
表 2.7.6.8-2 観察・検査及び評価スケジュール.....127
表 2.7.6.9-1 試験方法の概要 1/3.....130
表 2.7.6.9-2 被験者の内訳（2 試験併合、薬剤別）.....133
表 2.7.6.9-3 レトロスペクティブ解析対象とした被験者の内訳（試験別、薬剤別）.....134
表 2.7.6.9-4 人口統計学的データ（2 試験併合した安全性解析対象集団全体及び解析サブセット別）.....135
表 2.7.6.9-5 腎機能低下のリスク因子候補として同定された人口統計学的データの特性— Prepopik 投与例.....137
表 2.7.6.9-6 リスク因子候補として同定された人口統計学的データの特性— HalfLytely 投与例.....138
表 2.7.6.9-7 腎機能低下のリスク因子候補として同定された他の基準値の特性 — Prepopik 投与例、HalfLytely 投与例.....139

表 2.7.6.9-8 腎機能低下のリスク因子候補として同定された尿検査パラメータ ― Prepopik 投与例、HalfLytely 投与例 ..... 141
表 2.7.6.9-9 腎機能低下のリスク因子候補として同定された合併症 ― Prepopik 投与例、HalfLytely 投与例 ..... 143
表 2.7.6.9-10 腎機能低下のリスク因子候補として同定された、ベースライン時に使用していた併用薬― Prepopik 投与例、HalfLytely 投与例 ..... 145
表 2.7.6.9-11 腎機能低下のリスク因子候補として同定された、新たに追加された併用薬 ― Prepopik 投与例 ..... 147
表 2.7.6.9-12 腎機能低下のリスク因子候補として同定された、新たに追加された併用薬 ― HalfLytely 投与例 ..... 148
表 2.7.6.9-13 遅発性の腎機能低下のリスク因子候補として同定された、Visit 5（大腸内視鏡検査後 7 日）～Visit 6（大腸内視鏡検査後 28 ± 5 日）の期間に追加された併用薬― Prepopik 投与例、HalfLytely 投与例 ..... 150
表 2.7.6.9-14 持続的な腎機能低下のリスク因子候補として同定された、大腸内視鏡検査時のバイタルサイン― Prepopik 投与例、HalfLytely 投与例 ..... 152
表 2.7.6.9-15 単変量解析により腎機能低下のリスク因子候補として同定されたパラメータの要約 ..... 154
表 2.7.6.9-16 変数増減法により最終的なロジスティック回帰モデルに含められたパラメータ ..... 155
表 2.7.6.9-17 腎機能低下が示唆された被験者の最終ロジスティック回帰モデル ..... 156
表 2.7.6.9-18 000110 試験で追加収集された有害事象 ..... 158

## 図の目次

図 2.7.6.1-1 ピコスルファートの平均血漿中濃度推移（片対数尺度）（薬物動態解析対象集団） ..... 15
図 2.7.6.1-2 マグネシウムの平均血清中濃度推移（片対数尺度）（薬物動態解析対象集団） ..... 17

## 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 inhibitor | アンジオテンシン変換酵素阻害薬 |
| $Ae_{(0-t)}$ | - | 薬剤投与から時間 t までの尿中排泄量 |
| ARB | angiotensin II receptor blocker | アンジオテンシン II 受容体拮抗薬 |
| %AUC Extrap | percent extrapolated area under the concentration-time curve | 血漿中濃度－時間曲線下面積の推定値の割合 |
| ANCOVA | analysis of covariance | 共分散分析 |
| $AUC_{0-\infty}$ | 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 |
| $AUC_{0-t}$ | the area under the concentration-time curve, from time 0 to time t | 薬剤投与から時間 t までの血漿（血清）中濃度 - 時間曲線下面積 |
| BHPM | bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane | - |
| BQL | below quantitation limit | 定量下限値未満 |
| CI | confidence interval | 信頼区間 |
| $C_{max}$ | maximum plasma (serum) concentration | 最高血漿（血清）中濃度 |
| 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 |
| 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 | inframmetory bowel disease | 炎症性腸疾患 |
| ITT | intention-to-treat | - |
| LLQ | lower limit of quantitation | 定量下限値 |
| NC | not calculated | 算出せず |
| NSAID | non-steroidal anti-inflammatory drugs | 非ステロイド性抗炎症薬 |
| PP | per protocol | 治験実施計画書に適合した |
| ROC | receiver operating characteristic | 受信者動作特性 |
| SD | standard deviation | 標準偏差 |
| $t_{1/2}$ | apparent first-order terminal elimination half life | 消失半減期 |
| $T_{max}$ | time to maximum plasma (serum) concentration | 最高血漿（血清）中濃度到達時間 |

## 臨床試験一覧表

| 資料区分 | 試験の種類 | 試験番号 | 試験の目的 | 試験デザイン | 対象 | 被験者数[a] | 用法及び用量 | 添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 参考 | 薬物動態<br>［海外・第Ⅰ相］ | 000017 | 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の検討 | 非盲検<br>単群<br>非無作為化 | 健康成人男性及び女性 | 17例 | PICOPREP：<br>朝1包目を投与し、6時間経過時に2包目を投与（経口投与） | 5.3.3.1-1 |
| 評価 | 有効性、安全性<br>［国内・第Ⅲ相］ | 000176 | FE 999169分割投与群及びFE 999169前日投与群のニフレック当日投与群に対する非劣性の証明 | 無作為化<br>多施設共同<br>並行群間<br>評価者盲検<br>実薬対照比較 | 大腸内視鏡検査が必要とされる患者 | 637例 | FE 999169配合内容剤：<br>［分割投与群］<br>大腸内視鏡検査前日の17時～21時に1包目を投与し、翌日、大腸内視鏡検査の4～9時間前に2包目を投与（経口投与）<br>［前日投与群］<br>大腸内視鏡検査前日の16時～18時に1包目を投与し、1回目の投与から6時間後（22時～24時）に2包目を投与（経口投与）<br>ニフレック配合内用剤：<br>大腸内視鏡検査当日、検査の約4時間前から1～2包を投与（経口投与） | 5.3.5.1-1 |

| 資料区分 | 試験の種類 | 試験番号 | 試験の目的 | 試験デザイン | 対象 | 被験者数[a] | 用法及び用量 | 添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 参考 | 有効性、安全性<br>［海外・第Ⅲ相］ | FE 2009-01 | HalfLytely を対照とする PICOPREP の経口「分割投与」の有効性、安全性及び受容性の検討 | 無作為化<br>多施設共同<br>評価者盲検<br>実薬対照<br>非劣性 | 大腸内視鏡検査が必要とされる患者 | 608 例 | PICOPREP：<br>大腸内視鏡検査前日の 17 時～21 時に 1 包目を投与し、大腸内視鏡検査当日の検査前約 5～9 時間に 2 包目を投与（経口投与）<br>HalfLytely[b]：<br>大腸内視鏡検査前日の午後にビサコジル錠 2 錠を投与（経口投与） | 5.3.5.1-2 |
| 参考 | 有効性、安全性<br>［海外・第Ⅲ相］ | FE 2009-02 | HalfLytely を対照とする PICOPREP の経口「前日投与」の有効性、安全性及び受容性の検討 | 無作為化<br>多施設共同<br>評価者盲検<br>実薬対照<br>非劣性 | 大腸内視鏡検査が必要とされる患者 | 603 例 | PICOPREP：<br>大腸内視鏡検査前日の 16 時～18 時に 1 包目を投与し、6 時間経過時となる 22 時～24 時に 2 包目を投与（経口投与）<br>HalfLytely[a]：<br>大腸内視鏡検査前日の午後にビサコジル錠 2 錠を投与（経口投与） | 5.3.5.1-3 |
| 参考 | 有効性、安全性<br>［海外・第Ⅲ相］ | FE999169 CS02 | Hengkang Zhengqing を対照とする PICOPREP の有効性及び安全性の検討 | 無作為化<br>多施設共同<br>並行群間<br>評価者盲検<br>実薬対照比較 | 大腸内視鏡検査が必要とされる患者 | 300 例 | PICOPREP：<br>大腸内視鏡検査前日の夜 20 時～21 時の間（± 0.5 時間）に 1 包目を投与し、大腸内視鏡検査前 4～6 時間に 2 包目を投与（経口投与）<br>Hengkang Zhengqing：<br>6 包を水に溶解し、大腸内視鏡検査当日、検査の 4 時間前に投与（経口投与） | 5.3.5.1-4 |

| 資料区分 | 試験の種類 | 試験番号 | 試験の目的 | 試験デザイン | 対象 | 被験者数[a] | 用法及び用量 | 添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 参考 | 安全性、有効性<br>［海外・第Ⅱ相］ | C-01 | PICO-SALAX の安全性、有効性及び受容性の検討 | 前向き<br>観察試験 | 大腸内視鏡検査が必要とされる高齢の患者 | 79 例 | PICO-SALAX：<br>［大腸内視鏡検査 8 時～11 時］<br>検査前日の 16 時に 1 包目、22 時に 2 包目を投与（経口投与）<br>［大腸内視鏡検査 11 時～14 時］<br>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（経口投与）<br>Dulcolax：<br>大腸内視鏡検査の 3 日前の夜及び 2 日前の夜に、2 夜連続して 2 錠を投与（経口投与） | 5.3.5.2-1 |
| 参考 | 安全性<br>［海外・第Ⅱ相］ | C-02 | PICO-SALAX による血清中電解質及び循環動態の変化の大きさ並びに経時推移の検討 | 非盲検<br>単群試験 | 45 歳を超える健康な男性及び女性 | 21 例 | PICO-SALAX：<br>1 包目を 8 時に投与し、2 包目を 1 包目投与後 5 時間経過時に当たる 13 時に投与（経口投与） | 5.3.5.2-2 |
| 参考 | 安全性、有効性<br>［海外・第Ⅳ相］ | C-03 | PICO-SALAX「分割投与」と「前日投与」との有効性、安全性及び受容性の比較検討 | 無作為化<br>単施設試験 | 待機的に大腸内視鏡検査を必要とする患者 | 16 例 | PICO-SALAX：<br>［分割投与群］<br>大腸内視鏡検査前日の 17 時～21 時に 1 包目を投与し、大腸内視鏡検査当日の検査前 2～4 時間に 2 包目を投与（経口投与）<br>［前日投与群］<br>大腸内視鏡検査前日の 16 時～18 時に 1 包目を投与し、1 包目の投与後 6 時間以上経過時となる 22 時～24 時に 2 包目を投与（経口投与） | 5.3.5.2-3 |

| 資料区分 | 試験の種類 | 試験番号 | 試験の目的 | 試験デザイン | 対象 | 被験者数 [a] | 用法及び用量 | 添付資料番号 |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 参考 | 安全性<br>［海外・レトロスペクティブ解析］ | 000110 | Prepopik 又は HalfLytely による腸管洗浄を実施した被験者を対象とした腎機能の検討 | レトロスペクティブ試験 | 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 Prepopik 又は HalfLytely を用いた腸管洗浄を実施した被験者 | 1201 例 [c] | FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の投与方法 | 5.3.5.3-1 |

注： 本 2.7.6 項では、FE 999169 配合内用剤及びその投与群を示す際に、個々の試験の治験総括報告書で用いられた用語を用いた。
a. 無作為化された被験者数
b. HalfLytely 及びビサコジル錠 Bowel Prep Kit
c. FE2009-01 試験及び FE2009-02 試験を併合した安全性解析対象集団の例数

# 1　米国第 I 相臨床試験［000017：参考資料 5.3.3.1-1］

標題：An Open-Label, Single-Arm Study Investigating the Pharmacokinetic Parameters of Picosulfate, BHPM, and Magnesium in Healthy Subjects Following Administration of PICOPREP
健康成人を対象として PICOPREP™（FE 999169 配合内用剤）投与後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を検討する、非盲検、単群試験

## 1.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示す。

**表 2.7.6.1-1　試験方法の概要　1/3**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 主目的<br>• 1 用量（2 包）の PICOPREP 粉末を経口液剤として投与後のピコスルファート、その活性代謝物 bis-(p-hydroxyphenyl)-pyridyl-2-methane（BHPM）及びマグネシウムの薬物動態パラメータを検討する。<br>副次目的<br>• ピコスルファート及び BHPM の投与量に対する尿中排泄率を求める。<br>• PICOPREP の安全性及び忍容性を検討する。 |
| 開発のフェーズ | 第 I 相 |
| 試験デザイン | 非盲検、単群、非無作為化試験 |
| 対象及び主な組入れ基準 | 22 歳以上 64 歳以下の非喫煙者で、健康状態が良好であり、排便パターンが正常（治験薬投与前の 1 ヵ月間に、1 週間に 3 回以上の自然な排便がある）かつ消化管疾患の既往歴がない男性及び女性 |
| 被験者数 | 目標被験者数：16 例（男性及び女性各 6 例以上、各解析対象例数として 14 例以上）<br>投与被験者数：17 例（男性 7 例、女性 10 例）<br><br>被験者数の設定根拠：<br>被験者数の設定は、同種の臨床試験の経験及び実施上の観点を考慮して設定した。 |
| 治験薬 | 被験薬：PICOPREP<br>1 包（16.1 g）中に有効成分として、ピコスルファートナトリウム水和物 10.0 mg、酸化マグネシウム 3.5 g 及び無水クエン酸 12.0 g を含有する粉末（1 包当たり約 150 mL の水に溶解して経口液剤とする）の 2 包からなる。添加物として、オレンジ風味、炭酸水素カリウム及びサッカリンナトリウムを含有する。 |
| 投与方法 | Day 1 の朝に PICOPREP 1 包目を投与した。<br>1 包目投与後 6 時間経過時に 2 包目を投与した。<br>被験者は、1 包目服用後に透明な飲料を、1 回量を約 240 mL とし、1 時間ごとに 1 回、5 回飲用することとした。また、2 包目服用後に透明な飲料を、1 回量を約 240 mL とし、1 時間ごとに 1 回、3 回飲用することとした。 |

**表 2.7.6.1-1　試験方法の概要　2/3**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験期間 | 治験薬投与日（Day 1）までスクリーニング Visit から 14 日以内。<br>少なくとも投与前 10 時間（Day -1）から投与後 48 時間の評価終了（Day 3）まで入院期間とした。 |
| 併用禁止薬・<br>併用禁止療法 | 処方薬（ホルモン経口避妊薬を除く）、及び漢方薬を含む市販薬（添付文書に従った用法･用量のアセトアミノフェン及びクロモグリク酸を除く）は、投与前 1 週間以内の使用を禁止した。セントジョーンズワートは投与前 2 週間以内の摂取を禁止した。<br>試験期間中はスクリーニング時から試験終了まで、PICOPREP 以外の薬剤の使用を禁止した（ホルモン経口避妊薬、アセトアミノフェン及びクロモグリク酸を除く）。 |
| 有効性評価 | 検討しなかった。 |
| 薬物動態又は<br>薬力学的評価 | 主要評価項目<br>血漿中ピコスルファート及び BHPM、並びに血清中マグネシウムの $AUC_{0-\infty}$、$AUC_{0-t}$、%AUC Extrap、$C_{max}$、$T_{max}$、$t_{1/2}$<br>副次評価項目<br>ピコスルファート及び BHPM の投与量に対する尿中排泄率<br><br>以下のスケジュールで採血及び採尿を行い、ピコスルファート及び BHPM の血漿中及び尿中濃度、並びにマグネシウムの血清中濃度を測定した。<br>**時間**<br>採血：PICOPREP 1 包目投与前（0 時間）、1 包目投与後 0.25、0.5、0.75、1、2、4、6 時間（2 包目投与前）、6.25、6.5、6.75、7、8、10、12（夕食前）、16、24（朝食前）、36、48 時間<br>採尿（蓄尿）：PICOPREP 1 包目投与後 0～6、6～12、12～16、16～24、24～36、36～48 時間 |
| 安全性評価 | 副次評価項目<br>有害事象、身体検査、バイタルサイン（血圧、脈拍数）、12 誘導心電図、臨床検査（血液学的検査、血液生化学的検査、尿検査） |

**表 2.7.6.1-1　試験方法の概要　3/3**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計手法 | 1.　解析対象集団<br>薬物動態解析対象集団：PICOPREP 1 用量（2 包）が投与され、ピコスルファート及び BHPM の薬物動態パラメータの算出が可能な血漿検体が得られた（血漿中ピコスルファート濃度が少なくとも 3 点定量可能であった）全ての被験者。<br>安全性解析対象集団：治験薬（PICOPREP）が投与され、治験薬投与後の安全性評価が少なくとも一つ記録された全ての被験者。<br><br>2.　解析方法<br>薬物動態評価項目は、薬物動態解析対象集団について解析した。<br>ピコスルファート及び BHPM の血漿中濃度の定量下限値（LLQ）はいずれも 0.100 ng/mL であった。薬物動態解析には LLQ 以上の値のみを用いた。1 包目投与前又は定量可能な最終時点より後の LLQ 未満（BQL）の血漿中濃度は 0 として扱った。定量可能な時間範囲内に BQL となった場合、薬物動態パラメータの算出では欠測値として扱い、血漿中濃度の記述統計量の要約では 0 として扱った。マグネシウムの血清中濃度のベースライン補正値は、実測値からベースライン値を減じたものとし、負の値となった場合は 0 で置き換えた。ベースライン値は、治験薬投与開始前の評価可能な最終測定値とした。<br>ピコスルファート及び BHPM の血漿中濃度、並びに、マグネシウムの血清中濃度の実測値及びベースライン補正値に基づく薬物動態パラメータ（$AUC_{0-t}$、$AUC_{0-\infty}$、%AUC Extrap、$C_{max}$、$C_{max6}$、$T_{max}$、$T_{max6}$、λz、$t_{½}$）を、ノンコンパートメント法により算出した（マグネシウムの血清中濃度の実測値については $AUC_{0-\infty}$、%AUC Extrap 及び $t_{½}$ を除く）。ピコスルファート及び BHPM の尿中濃度に基づき $Ae_{(0-t)}$を算出し、ピコスルファートの $Ae_{(0-t)}$の投与量に対する割合（fe）を算出した。<br>薬物濃度及び薬物動態パラメータを、記述統計量を用いて要約した。<br>安全性評価項目は、安全性解析対象集団について解析した。記述統計量を用いて要約した。 |
| 実施国及び<br>実施医療機関数 | 米国<br>1 施設 |
| 実施期間 | 20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日～20[redacted] 年 [redacted] 月 [redacted] 日 |

## 1.2　試験成績

### 1.2.1　被験者の内訳

全体で 17 例の被験者に治験薬が投与された。このうち 16 例（94.1%）が試験を完了した。残りの 1 例（5.9%）は静脈の確保が難しく、治験責任医師の判断により試験を中止した。有害事象による中止はなかった。

### 1.2.2　解析対象集団

治験薬（PICOPREP）が投与された 17 例の全ての被験者を安全性解析対象集団に含めた。本試験では、治験実施計画書からの重大な逸脱はなかった。試験を完了した 16 例の被験者を薬物動態解析対象集団に含めた。

### 1.2.3　人口統計学的データ及び他の基準値の特性

治験薬を投与された 17 例のうち、男性は 7 例（41.2%）、女性は 10 例（58.8%）であり、被験者全体の平均年齢〔± 標準偏差（SD）〕は 39.0（± 10.95）歳、平均 BMI は 26.06 kg/m$^2$（範囲：20.7～30.8 kg/m$^2$）であった。人種別では、白人が 12 例（70.6%）と大半を占め、黒人又はアフリカ系アメリカ人 4 例（23.5%）、その他 1 例（5.9%）であった。臨床的に問題となる病歴又は手術歴のある被験者、及び本試験中に併用薬を使用した被験者はいなかった。

### 1.2.4　曝露状況及び服薬遵守状況

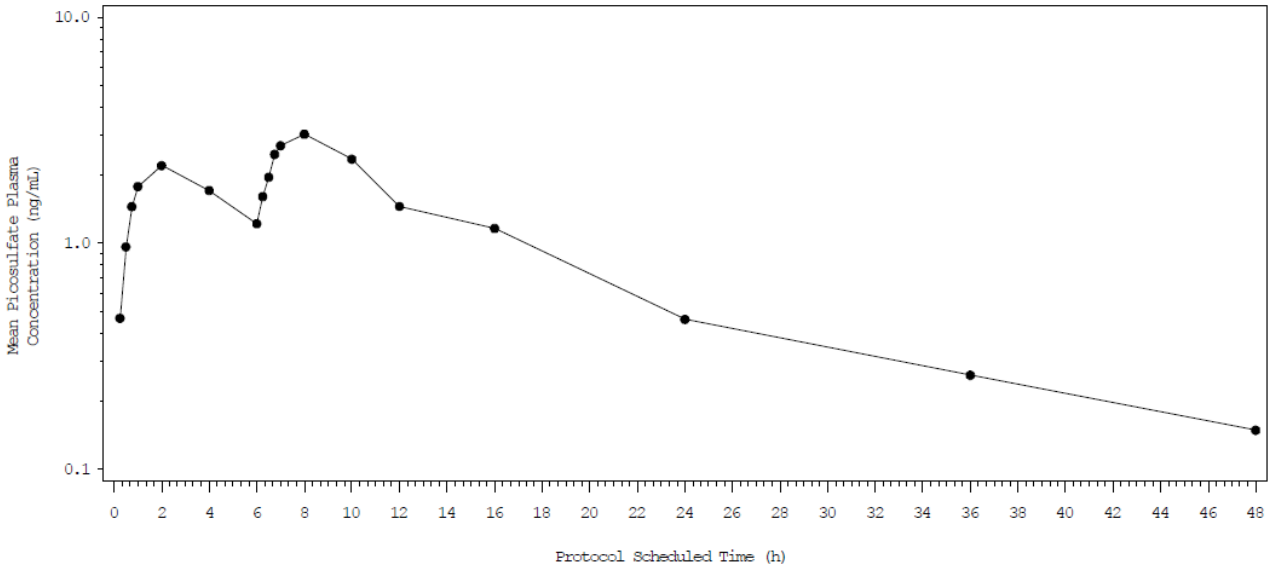
17 例（100%）の被験者が PICOPREP 1 包目を服用し、PICOPREP 1 用量（2 包）を服用した被験者は 16 例（94.1%）であった。PICOPREP 1 用量を服用しなかった被験者は、PICOPREP 1 包目服用後に透明な液体を 10 mL しか飲用せず、2 包目が投与されなかった。

### 1.2.5　薬物動態の結果

#### ピコスルファート

薬物動態解析対象集団を対象にピコスルファートの血漿中濃度推移を図 2.7.6.1-1 に示す。

ピコスルファートの吸収は少なく、2 包のそれぞれを投与した後の血漿中濃度は低かった。




5.3.3.1-1Figure 14.2.1.2 から引用

**図 2.7.6.1-1　ピコスルファートの平均血漿中濃度推移（片対数尺度）（薬物動態解析対象集団）**

ピコスルファートの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-2 に示す。

6 時間間隔で PICOPREP 2 包を投与した際のピコスルファートの $C_{max}$（平均値 ± SD、以下同様）は 3.2 ± 2.6 ng/mL、$T_{max}$ は 7.1 ± 2.1 時間であった。1 包目のみ投与後の $C_{max}$ は 2.3 ± 1.4 ng/mL、$T_{max}$ は 1.9

± 1.0 時間であった。2 包目投与時の蓄積量の増加は、ピコスルファートの消失半減期（$t_{1/2}$）が 7.4 ± 3.2 時間であったことに合致した。最終定量可能時間から無限大時間まで外挿した部分の血漿中濃度-時間曲線下面積（$AUC_{0-\infty}$ − $AUC_{0-t}$）は、$AUC_{0-\infty}$の約 7%に相当したことから、規定の最終検体採取時点であった投与後 48 時間までの間に、ピコスルファートの曝露量のほとんどを観察したことが示された。尿中に排泄されたピコスルファート量（$Ae_{(0-t)}$）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約 0.11%に相当した。

**表 2.7.6.1-2　ピコスルファートの血漿中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）**

| Pharmacokinetic Parameter | n | Mean | SD | Arithmetic CV (%) | Geometric Mean | Geometric CV (%) | Minimum | Median | Maximum |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| $C_{max}$ (ng/mL) | 16 | 3.1906 | 2.57649 | 80.752 | 2.7068 | 56.533 | 1.240 | 2.6700 | 12.400 |
| $C_{max6}$ (ng/mL) | 16 | 2.3221 | 1.44012 | 62.019 | 2.0370 | 53.663 | 0.853 | 2.0550 | 6.970 |
| $T_{max}$ (h) | 16 | 7.07 | 2.127 | 30.1 | N/A | N/A | 2.0 | 8.00 | 10.0 |
| $T_{max6}$ (h) | 16 | 1.90 | 0.988 | 52.1 | N/A | N/A | 0.5 | 2.00 | 4.0 |
| $AUC_{0-t}$ (ng*h/mL) | 16 | 37.8140 | 32.64991 | 86.343 | 31.5236 | 59.370 | 13.720 | 28.7550 | 154.754 |
| $AUC_{0-\infty}$ (ng*h/mL) | 16 | 40.0350 | 32.54143 | 81.282 | 33.9514 | 56.326 | 14.858 | 30.8901 | 156.379 |
| %AUC Extrap (%) | 16 | 7.07 | 3.950 | 55.9 | N/A | N/A | 1.0 | 6.98 | 15.3 |
| $\lambda_z$ (1/h) | 16 | 0.1040 | 0.03065 | 29.467 | N/A | N/A | 0.039 | 0.1074 | 0.173 |
| $t_{1/2}$ (h) | 16 | 7.42 | 3.157 | 42.5 | N/A | N/A | 4.0 | 6.47 | 17.9 |
| $Ae_{0-t}$ (mg) | 16 | 0.0193 | 0.00918 | 47.535 | 0.0177 | 43.008 | 0.009 | 0.0171 | 0.046 |
| fe (%) | 16 | 0.19 | 0.092 | 47.5 | N/A | N/A | 0.1 | 0.17 | 0.5 |

SD=標準偏差、CV=変動係数、N/A=該当せず
$C_{max6}$ 及び $T_{max6}$ は 1 包目のみ投与後（0～6 時間）の値、$C_{max}$ 及び $T_{max}$ は 1 包目及び 2 包目投与後（0～48 時間）の値
5.3.3.1-1 Table 14.2.1.2、Table 14.2.4.2 から作成

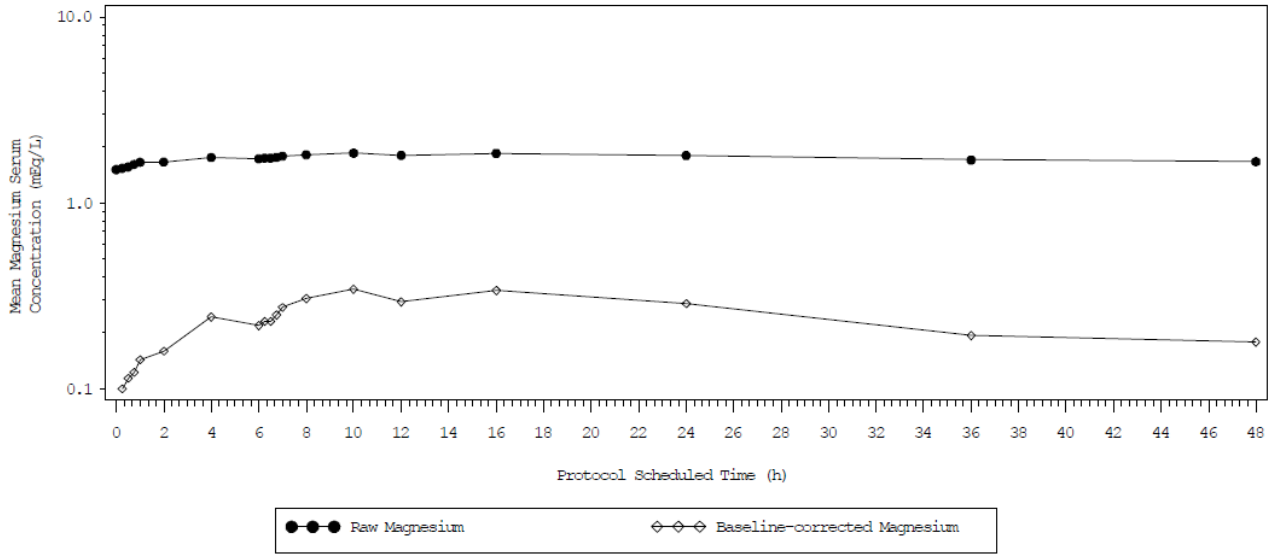
## BHPM

ピコスルファート投与後の BHPM の曝露量は低く、薬物動態解析対象集団に含まれる 16 例の被験者のうち、血漿中濃度が測定された（LLQ を上回った）被験者は 3 例のみであった。遊離 BHPM として尿中に排泄された量（$Ae_{0-t}$）は 0.0011 ± 0.0018 mg であった。

## マグネシウム

薬物動態解析対象集団を対象にマグネシウムの血清中濃度推移を図 2.7.6.1-2 に示す。

試験期間を通して、マグネシウム濃度は基準値範囲（1.3～2.5 mEq/L）内であった。




5.3.3.1-1Figure 14.2.3.2 から引用

**図 2.7.6.1-2　マグネシウムの平均血清中濃度推移（片対数尺度）（薬物動態解析対象集団）**

マグネシウムの薬物動態パラメータを表 2.7.6.1-3 に示す。

6 時間間隔で PICOPREP2 包を投与した際のマグネシウムの血清中濃度の実測値に基づく $C_{max}$（平均値、以下同様）は約 1.9 mEq/L、$T_{max}$ は約 10 時間であった。ベースライン補正値に基づく曝露量は、基本的に、実測値に基づく曝露量の約 1/5 であった。

**表 2.7.6.1-3　マグネシウムの血清中薬物動態パラメータ（薬物動態解析対象集団）**

| Pharmacokinetic Parameter | n | Mean | SD | Arithmetic CV (%) | Geometric Mean | Geometric CV (%) | Minimum | Median | Maximum |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| **Raw Magnesium** | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (mEq/L) | 16 | 1.89 | 0.159 | 8.4 | 1.88 | 8.3 | 1.6 | 1.90 | 2.3 |
| $C_{max6}$ (mEq/L) | 16 | 1.76 | 0.131 | 7.4 | 1.76 | 7.4 | 1.5 | 1.80 | 2.1 |
| $T_{max}$ (h) | 16 | 10.03 | 3.953 | 39.4 | N/A | N/A | 4.0 | 10.00 | 16.1 |
| $T_{max6}$ (h) | 16 | 3.38 | 1.142 | 33.8 | N/A | N/A | 1.0 | 4.00 | 4.0 |
| $AUC_{0-t}$ (mEq*h/L) | 16 | 84.2320 | 5.25051 | 6.233 | 84.0813 | 6.163 | 75.293 | 83.2745 | 97.173 |
| **Baseline-corrected Magnesium** | | | | | | | | | |
| $C_{max}$ (mEq/L) | 16 | 0.38 | 0.093 | 24.8 | 0.37 | 23.3 | 0.3 | 0.35 | 0.6 |
| $C_{max6}$ (mEq/L) | 16 | 0.25 | 0.063 | 25.3 | 0.24 | 24.2 | 0.2 | 0.20 | 0.4 |
| $T_{max}$ (h) | 16 | 10.03 | 3.953 | 39.4 | N/A | N/A | 4.0 | 10.00 | 16.1 |
| $T_{max6}$ (h) | 16 | 3.38 | 1.142 | 33.8 | N/A | N/A | 1.0 | 4.00 | 4.0 |
| $AUC_{0-t}$ (mEq*h/L) | 16 | 11.4206 | 2.96715 | 25.981 | 11.0013 | 30.326 | 5.552 | 11.0627 | 15.414 |
| $AUC_{0-\infty}$ (mEq*h/L) | 10 | 18.4901 | 5.64557 | 30.533 | 17.5967 | 35.749 | 8.898 | 19.2905 | 24.619 |
| %AUC Extrap (%) | 10 | 29.79 | 16.272 | 54.6 | N/A | N/A | 10.1 | 30.16 | 53.8 |
| $\lambda_z$ (1/h) | 10 | 0.0353 | 0.01625 | 46.012 | N/A | N/A | 0.015 | 0.0340 | 0.058 |
| $t_{1/2}$ (h) | 10 | 24.70 | 13.013 | 52.7 | N/A | N/A | 12.0 | 20.47 | 45.7 |

SD=標準偏差、CV=変動係数、N/A=該当せず
$C_{max6}$ 及び $T_{max6}$ は 1 包目のみ投与後（0～6 時間）の値、$C_{max}$ 及び $T_{max}$ は 1 包目及び 2 包目投与後（0～48 時間）の値
5.3.3.1-1 Table 14.2.3.2.1、Table 14.2.3.2.2 から作成

## 1.2.6　安全性の結果

### 1.2.6.1　有害事象

以下、有害事象とは、治験薬投与期間中に発現した有害事象（TEAEs）を指す。

安全性解析対象集団の有害事象の概要を表 2.7.6.1-4 に示す。

全体として、2/17 例（11.8%）の被験者に 4 件の有害事象（悪心、処置による悪心、失神寸前の状態、傾眠）が発現した。4 件のうち 2 件（悪心、傾眠）は治験薬との因果関係ありと判定された。有害事象の重症度は全て軽度であった。死亡、その他の重篤な有害事象、投与中止に至った有害事象及び他の重要な有害事象の発現はなかった。

**表 2.7.6.1-4　有害事象の概要（安全性解析対象集団）**

| Category | All Subjects (N=17) |
|---|---|
| Total number of TEAEs | 4 |
| Number of subjects with TEAEs, n (%) | 2 (11.8) |
| Number of severe TEAEs | 0 |
| Number of subjects with severe TEAEs, n (%) | 0 |
| Number of serious TEAEs | 0 |
| Number of subjects with serious TEAEs, n (%) | 0 |
| Number of Adverse Drug Reactions | 2 |
| Number of subjects with Adverse Drug Reactions[a], n (%) | 2 (11.8) |
| Number of subjects with TEAEs leading to treatment discontinuation, n (%) | 0 |
| Number of deaths | 0 |

TEAE=有害事象
a.　副作用は、治験薬との因果関係が possible、probably 又は unknown である有害事象とした。
5.3.3.1-1 Table 10.1-1 から引用

### 1.2.6.2　臨床検査値

臨床的に問題又は有害事象と判断された臨床検査値は認められなかった。

### 1.2.6.3　バイタルサイン等

バイタルサインの増加傾向又は減少傾向は認められなかった。

臨床的に問題と判断された心電図所見又は身体所見は認められなかった。

## 1.3　結論

PICOPREP 1 用量（2 包）を投与した際のピコスルファートの $C_{max}$（平均値 ± SD、以下同様）は 3.2 ± 2.6 ng/mL と低く、消失半減期（$t_{1/2}$）は 7.4 ± 3.2 時間であった。BHPM の血漿中濃度は一貫して低く、薬物動態解析対象集団に含まれる 16 例の被験者のうち、血漿中濃度が測定された（LLQ を上回った）被験者は 3 例のみであった。

ピコスルファートの尿中排泄量は、ピコスルファートナトリウム投与量の約 0.11%であった。BHPM の尿中排泄量も低く、経口投与からの吸収量は小さいことが示された。

試験期間を通して、マグネシウム濃度は基準値範囲内であった。マグネシウムの血清中濃度の実測値に基づく $C_{max}$（平均値、以下同様）は約 1.9 mEq/L、$T_{max}$ は約 10 時間であった。ベースライン補正値に基づく曝露量は、実測値（投与由来の濃度と内因性の濃度の合計に相当）に基づく曝露量の約 1/5 であった。

PICOPREP 1 用量（2 包）を投与する際のピコスルファートの曝露量は小さいことが示された。

## 2　国内第Ⅲ相臨床試験［000176：評価資料 5.3.5.1-1］

標題：A Phase III, Randomized, Assessor-Blinded, Parallel-Group, Multi-Centre, Clinical Study with FE 999169 for Oral Administration Versus Niflec® for Colon Cleansing: J-CLEAR
経口腸管内洗浄剤 FE 999169 の無作為化多施設共同並行群間ニフレック配合内用剤対照評価者盲検比較第Ⅲ相試験：J-CLEAR

### 2.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に、観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示す。

**表 2.7.6.2-1　試験方法の概要　1/5**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 主目的<br>• 大腸内視鏡検査が必要とされる被験者を対象として、FE 999169 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 FE 999169 前日投与群（大腸内視鏡検査前日 2 回投与）のニフレック配合内用剤（以下、ニフレック）当日投与群に対する非劣性を証明する。<br>腸管洗浄効果については、腸管洗浄度評価スケールを用いて独立中央判定委員会が評価する。<br>副次目的<br>• 腸管洗浄度評価スケールを用いた治験責任（分担）医師の評価により、FE 999169 の各投与群及びニフレック当日投与群の腸管洗浄効果を比較評価する。<br>• Ottawa スケールを用いた治験責任（分担）医師の評価により、FE 999169 の各投与群及びニフレック当日投与群の腸管洗浄効果を比較評価する。<br>• 被験者質問票により、FE 999169 の各投与群及びニフレック当日投与群の受容性を比較評価する。<br>• FE 999169 の各投与群及びニフレック当日投与群の安全性を比較評価する。 |
| 開発のフェーズ | 第Ⅲ相 |
| 試験デザイン | 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 |
| 対象 | 大腸内視鏡検査が必要とされる患者 |
| 選択基準 | 以下の全ての基準に合致する患者を本試験の適格な患者とした。<br>1. 大腸内視鏡検査が必要とされる 20 歳以上 80 歳以下（同意取得時）の日本人患者<br>2. 女性患者は、閉経後であるか（45 歳以上で、他に医学的原因がないにもかかわらず 12 ヵ月以上月経がない）、外科的な理由により妊娠しない、又は試験中を通して医学的に認められている避妊を行うことに同意している患者<br>3. 妊娠の可能性がある女性患者は、スクリーニング時と割付時に妊娠検査を行い、妊娠していないことが確認できた者<br>4. 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<br>5. 治験手順を開始する前に、試験への参加について文書により同意している患者 |

**表 2.7.6.2-1　試験方法の概要　2/5**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 除外基準 | 以下の基準に一つでも抵触した患者は本試験から除外した。<br>1. 急性の外科的腹部疾患（急性腸閉塞、腸穿孔、憩室炎、虫垂炎など）がある患者。腸閉塞及び穿孔が疑われる場合、適切に診断を下しこれらの疾患を除外することとした。<br>2. 活動性（急性／増悪／高度／コントロール不良）の炎症性腸疾患（IBD）がある患者<br>3. 以前に大腸の手術を受けたことがある患者（虫垂切除、痔核手術、過去の内視鏡的処置は除く）<br>4. 結腸の疾患（結腸癌の既往歴、中毒性巨大結腸症、特発性偽性腸閉塞、腸運動低下）がある患者<br>5. 腹水がある患者<br>6. 消化管疾患（活動性潰瘍、胃流出路閉塞、胃内容物停留、胃不全麻痺、イレウス）がある患者<br>7. 上部消化管手術（胃切除、胃緊縛術、胃バイパス術）を受けた患者<br>8. コントロール不良の狭心症、過去 3 ヵ月以内（同意取得時）の心筋梗塞、うっ血性心不全又はコントロール不良の高血圧症の患者<br>9. 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）又はその既往がある患者<br>10. 過去 3 ヵ月以内（同意取得時）に他の治験に参加した患者<br>11. スクリーニング時に臨床的に問題となる臨床検査値異常〔試験開始以前から存在する電解質異常を含み、治験責任（分担）医師が、本試験の評価に影響を与えると考える臨床経過により判断する〕を認める患者<br>12. 治験薬の有効成分に対する過敏症がある患者<br>13. 併用禁止薬を一時中止することができない患者<br>14. 治験責任（分担）医師が、本試験への参加が適切ではないと判断した患者 |
| 被験者数 | 目標被験者数：600 例（無作為化被験者数として各投与群 200 例）<br>無作為化被験者数：637 例<br>投与被験者数：632 例（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）<br><br>被験者数の設定根拠<br>全体の有意水準 α を 0.05、検出力 β を 0.90、期待されるニフレック当日投与群に対する全般的腸管洗浄度に基づく有効率を 0.9、全般的腸管洗浄度に基づく有効率における FE 999169 の各投与群とニフレック当日投与群との差について非劣性限界値を－0.1（－10%）と仮定したとき、無作為化に必要な被験者数は、各投与群 200 例と算出された。 |

**表 2.7.6.2-1　試験方法の概要　3/5**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験薬 | 被験薬：FE 999169 配合内用剤<br>• 1 箱の包装に 2 包入り。<br>• 1 包（16.1 g）中に有効成分として、ピコスルファートナトリウム水和物 10 mg、酸化マグネシウム 3.5 g 及び無水クエン酸 12 g を含有する。<br>添加物として、オレンジ風味、炭酸水素カリウム及びサッカリンナトリウムを含有する。<br><br>対照薬：ニフレック<br>• バック外包装にプラスチックバック 1 包入り。<br>• 1 包（137.155 g）中に有効成分として、塩化ナトリウム 2.93 g、塩化カリウム 1.485 g、炭酸水素ナトリウム 3.37 g、無水硫酸ナトリウム 11.37 g を含有する。<br>添加物として、マクロゴール 4000、サッカリンナトリウム水和物、香料を含有する。 |
| 投与方法 | FE 999169 分割投与群：<br>大腸内視鏡検査前日の 17 時～21 時に FE 9991691 包を投与し、翌日、大腸内視鏡検査の 4～9 時間前に FE 9991691 包を投与した。FE 9991691 包を約 150 mL の冷水を注いだカップに入れ、撹拌し溶解することとした。被験者は、1 回目の FE 999169 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、最低 5 回飲用することとした。また、2 回目の FE 999169 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、最低 3 回飲用することとした。摂取する水分量の半量以上を水以外の透明な飲料とした。<br>FE 999169 分割投与群では、大腸内視鏡検査 24 時間前から低残渣食及び透明な飲料の摂取のみに制限した。大腸内視鏡検査当日の朝食は絶食とした（水などの透明な飲料のみ摂取可能とした）。<br>FE 999169 分割投与群の大腸内視鏡検査は、2 回目の治験薬服用後 4～9 時間の間に実施した。<br><br>FE 999169 前日投与群：<br>大腸内視鏡検査前日の 16 時～18 時に FE 9991691 包を投与し、1 回目の投与から 6 時間後（22 時～24 時）に FE 9991691 包を投与した。FE 9991691 包を約 150 mL の冷水を注いだカップに入れ、撹拌し溶解することとした。被験者は、1 回目の FE 999169 服用後に水などの透明な飲料を、1 回量を約 250 mL とし、2 回目の FE 999169 服用前までに最低 5 回飲用することとした。また、2 回目の FE 999169 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、最低 3 回飲用することとした。摂取する水分量の半量以上を水以外の透明な飲料とした。<br>FE 999169 前日投与群では、大腸内視鏡検査 24 時間前から低残渣食及び透明な飲料の摂取のみに制限した。大腸内視鏡検査当日の朝食は絶食とした（水などの透明な飲料のみ摂取可能とした）。<br>FE 999169 前日投与群の大腸内視鏡検査は、午前中に実施した。<br><br>ニフレック当日投与群：<br>大腸内視鏡検査当日にニフレック 1～2 包を服用した。ニフレック 1 包を水に溶解して約 2 L の溶解液とした。大腸内視鏡検査の約 4 時間前から投与を開始し、溶解液を 1 時間あたり約 1 L 経口投与した。ただし、排泄液が透明になった時点で投与を終了し、4 L を超えての投与は行わないこととした。<br>ニフレック当日投与群の大腸内視鏡検査は、ニフレックの投与開始後、約 4 時間後に実施した。大腸内視鏡検査当日の朝食は絶食とした（水などの透明な飲料のみ摂取可能とした）。 |

**表 2.7.6.2-1　試験方法の概要　4/5**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験期間 | 大腸内視鏡検査当日（Visit 3）までスクリーニング Visit（Visit 1）から 21 日以内、無作為化日（Visit 2）から 10 日以内。<br>大腸内視鏡検査当日（Visit 3）からフォローアップ Visit（Visit 4）まで 24～48 時間。 |
| 併用禁止薬・<br>併用禁止療法 | 以下の薬剤を服用していた場合、その被験者を除外するか、大腸内視鏡検査の前に薬剤を一時中止した。<br>1. リチウム<br>2. 緩下薬（検査前 48 時間中止）<br>3. 便秘薬（検査前 48 時間中止）<br>4. 止瀉薬（検査前 72 時間中止）<br>5. 経口鉄剤（検査前 1 週間中止）<br>抗凝固剤、抗血小板剤又は血糖降下剤（インスリンを含む）を投与中の患者は、試験参加前に主治医又は治験責任（分担）医師に相談することとした。インスリンを必要とする糖尿病患者は、試験中を通してインスリン投与量の調整が可能な場合に本試験への参加が認められた。 |
| 有効性評価 | 主要評価項目：<br>• 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（腸管洗浄度評価スケールによる全ての部位の評価が 1 又は 2 であった被験者の割合）<br>副次評価項目<br>• 治験責任（分担）医師評価による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率（腸管洗浄度評価スケールによる全ての部位の評価が 1 又は 2 であった被験者の割合）<br>• Ottawa スケールを用いた治験責任（分担）医師による腸管洗浄度の合計スコア<br>• 大腸内視鏡検査当日（鎮静剤投与前）に実施した被験者質問票を用いた、被験者による治験薬の受容性の評価 |
| 安全性評価 | • 有害事象・副作用の発現頻度、重症度<br>• 臨床的に問題と判断された身体所見、体重の変化、バイタルサインの変動（血圧、脈拍数、体温）<br>• 臨床的に問題と判断された臨床検査値及び尿検査値異常 |
| 薬物動態又は<br>薬力学的評価 | 検討しなかった。 |
| 統計手法 | 1. 解析対象集団<br>Intention-to-Treat（ITT）解析対象集団：無作為割付けされた全ての被験者。解析はいずれも予定された（無作為割付けされた）投与に基づいて行った。<br>試験完了解析対象集団：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。<br>As-treated 解析対象集団：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。<br>治験実施計画書に適合した（Per Protocol: PP）解析対象集団：規定どおりの投与時刻に治験薬を服用しなかったなど、これに限定するものではないが、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者は、PP 解析対象集団から除外した。盲検解除前に、PP 解析対象集団から除外された被験者を特定した。解析はいずれも予定された（無作為割付けされた）投与に基づいて行った。<br>安全性解析対象集団：治験薬が投与された全ての被験者。解析はいずれも実際の投与に基づいて行った。 |

**表 2.7.6.2-1　試験方法の概要　5/5**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計手法（続き） | 2.　解析方法<br>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）では、ITT 解析対象集団を主要解析対象集団とし、補足的に PP 解析対象集団でも評価を実施した。<br>主要評価項目について、投与群ごとの有効率及び 95%信頼区間（CI）を算出した。FE 999169 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 に基づくその 95%CI 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 FE 999169 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 FE 999169 前日投与群の非劣性検定を行った。<br>また、FE 999169 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、FE 999169 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%CI の下限値が 0 を超えた場合には、FE 999169 がニフレックに対して優位であることを宣言した。<br>副次評価項目では、ITT 解析対象集団を主要解析対象集団とし、必要に応じて PP 解析対象集団を用いた評価も実施した。<br>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、主要評価項目と同様の方法で解析した。<br>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割合について、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。<br>また、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（直腸、S 状結腸、下行結腸、横行結腸、上行結腸・盲腸）の腸管洗浄効果に基づく有効率を、投与群別に集計した。<br>全般的腸管洗浄における Ottawa スケールの合計スコアは、投与群を固定効果、実施医療機関を変数とした共分散分析（ANCOVA）モデル解析を用いて解析した。<br>被験者による治験薬の受容性について、大腸内視鏡検査当日（鎮静剤投与前）に被験者質問票調査を実施し、評価した。また、治験薬を好意的に判断した被験者の割合を各項目について投与群別に集計した。<br>安全性評価項目は、安全性解析対象集団を用いて行った。<br>有害事象・副作用、身体所見、体重、バイタルサイン、臨床検査値、尿検査を含む全ての安全性評価項目について投与群別に集計した。 |
| 実施国及び<br>実施医療機関数 | 日本<br>8 施設 |
| 実施期間 | 2014 年 9 月 8 日～2014 年 12 月 29 日 |

**表 2.7.6.2-2　観察・検査及び評価スケジュール**

| **Visit** | **1 スクリーニング** | **2 無作為化** | **電話連絡** | **3 大腸内視鏡検査** | **4 フォローアップ／早期中止** |
|---|---|---|---|---|---|
| **日数** | **Visit 3 前 21 日以内** | **Visit 3 前 10 日以内** | **1 回目の治験薬投与前日 [8]** | **Day 1** | **24～48 時間** |
| **許容範囲** | - | - | - | - | **+ 3 日** |
| 同意取得 | X | | | | |
| 選択基準／除外基準 | X | X[1] | | | |
| 被験者背景、病歴／手術歴 | X | | | | |
| 体重、身長 [2] | X | | | X[4] | X |
| 妊娠尿検査 [3] | X | X | | | X |
| 大腸内視鏡検査予約 | | X | | | |
| 臨床検査 | X | | | X[4] | X |
| 尿検査 | X | | | X[4] | X |
| 12 誘導心電図検査 | X | | | X[4] | X |
| 身体検査 | X | X[5] | | X[4,5] | X |
| バイタルサイン | X | X | | X[4] | X |
| 併用薬 | X | X | X | X[4] | X |
| 併用禁止薬 | X | X | X | X[4] | |
| 有害事象 | X | X | X | X[6] | X |
| 無作為化 | | X | | | |
| 低残渣食／被験者日誌の提供 [7] | | X | | | |
| 被験者日誌記載のリマインド [7] | | | X | | |
| 治験薬服用方法、低残渣食／水分規定の指導 | | X | X | | |
| 治験薬処方 | | X | | | |
| 治験薬管理、治験薬服用状況の確認、被験者日誌の回収 [7] | | | | X[4] | |
| 被験者質問票の記載 | | | | X[4] | |
| 大腸内視鏡検査の実施 | | | | X | |
| 洗浄度評価、大腸内撮影 | | | | X | |

1. 選択基準／除外基準の再評価
2. 身長測定はスクリーニング時のみ実施
3. 妊娠の可能性のある女性のみ実施
4. 鎮静剤投与（必要な場合）及び大腸内視鏡検査前に実施
5. 簡易身体検査（心臓及び肺の聴診、腹部の触診）
6. 大腸内視鏡検査前及び検査後に実施
7. FE 999169 投与群の被験者のみ
8. 必要な場合のみ、1 回目の治験薬投与当日の電話連絡が認められた。　5.3.5.1-1 Table 5-2 から作成

## 2.2 試験成績

### 2.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.2-3 に示す。

全体として 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〔FE 999169 投与群 426 例（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〕。このうち、632 例に治験薬が投与され、5 例（FE 999169 分割投与群 1 例、FE 999169 前日投与群 1 例、ニフレック当日投与群 3 例）は治験薬を投与されなかった。治験薬が投与された 632 例中 629 例〔99%超（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 205 例〕が試験を完了し、3 例〔1%未満（いずれもニフレック当日投与群）〕が試験を中止した。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。

**表 2.7.6.2-3 被験者の内訳**

| | FE 999169 SD<br>N (%) | FE 999169 DBD<br>N (%) | FE 999169<br>N (%) | Niflec<br>N (%) | Total<br>N (%) |
|---|---|---|---|---|---|
| Screened | | | | | 682 |
| Screened but not randomised | | | | | 45 |
| Exposed but not randomised | | | | | 0 |
| Intent to Treat Analysis Set (ITT)* | 214 (100%) | 212 (100%) | 426 (100%) | 211 (100%) | 637 (100%) |
| Per Protocol Analysis Set (PP) | 212 (>99%) | 208 ( 98%) | 420 ( 99%) | 205 ( 97%) | 625 ( 98%) |
| Safety Analysis Set | 213 (>99%) | 211 (>99%) | 424 (>99%) | 208 ( 99%) | 632 (>99%) |
| Overall (Safety) | | | | | |
| Completed | 213 (100%) | 211 (100%) | 424 (100%) | 205 ( 99%) | 629 (>99%) |
| Discontinued | | | | 3 ( 1%) | 3 ( <1%) |
| Reason for discontinuation (Safety) | | | | | |
| Adverse event | | | | 1 ( <1%) | 1 ( <1%) |
| Subject withdrew consent | | | | 2 ( <1%) | 2 ( <1%) |

SD=分割投与、DBD=前日投与、N=被験者数、%= 該当する被験者の N に対する割合
* 無作為化された全ての被験者
5.3.5.1-1 Table 7-1 から引用

### 2.2.2 解析対象集団

解析対象集団を表 2.7.6.2-3 に示す。

ITT 解析対象集団は 637 例（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）であった。試験完了解析対象集団は 629 例（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 205 例）であった。ITT 解析対象集団の全ての被験者が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ことから、As-treated 解析対象集団は ITT 解析対象集団と同一であった。ITT 解析対象集団のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者（4 例）、治験薬を投与されなかった被験者（5 例）、大腸内視鏡検査を実施しなかった被験者（3 例）を PP 解析対象集団から除外した。したがって、PP 解析対象集団は 625 例（FE 999169 分割投与群 212 例、FE 999169 前日投与群 208 例、ニフレック当日投与群 205 例）であった。安全性解析対象集団は 632 例（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）であった。

### 2.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ITT 解析対象集団を対象とした人口統計学的データを表 2.7.6.2-4 に示す。

被験者の平均年齢は 48.2 歳で、85%が 65 歳未満であった。男性及び女性の被験者数はほぼ同じであった。BMI の平均値は 23.1 $kg/m^2$ であった。

**表 2.7.6.2-4　人口統計学的データ（ITT 解析対象集団）　1/2**

| | FE 999169 SD (N=214) | FE 999169 DBD (N=212) | FE 999169 (N=426) | Niflec (N=211) | Total (N=637) |
|---|---|---|---|---|---|
| Age (Years) | | | | | |
| n | 214 | 212 | 426 | 211 | 637 |
| Mean | 48.1 | 48.3 | 48.2 | 48.1 | 48.2 |
| Standard deviation | 14 | 14.3 | 14.1 | 14.1 | 14.1 |
| Median | 47.5 | 48.5 | 48 | 47 | 48 |
| Min | 20 | 20 | 20 | 20 | 20 |
| Max | 79 | 78 | 79 | 77 | 79 |
| Age Group, n (%) | | | | | |
| < 65 years | 179 ( 84%) | 179 ( 84%) | 358 ( 84%) | 181 ( 86%) | 539 ( 85%) |
| ≥ 65 years | 35 ( 16%) | 33 ( 16%) | 68 ( 16%) | 30 ( 14%) | 98 ( 15%) |
| n | 214 (100%) | 212 (100%) | 426 (100%) | 211 (100%) | 637 (100%) |
| Sex, n (%) | | | | | |
| Female | 102 ( 48%) | 100 ( 47%) | 202 ( 47%) | 95 ( 45%) | 297 ( 47%) |
| Male | 112 ( 52%) | 112 ( 53%) | 224 ( 53%) | 116 ( 55%) | 340 ( 53%) |
| n | 214 (100%) | 212 (100%) | 426 (100%) | 211 (100%) | 637 (100%) |
| Baseline height (m) | | | | | |
| n | 214 | 212 | 426 | 211 | 637 |
| Mean | 1.64 | 1.64 | 1.64 | 1.64 | 1.64 |
| Standard deviation | 0.08 | 0.082 | 0.081 | 0.084 | 0.082 |
| Median | 1.65 | 1.65 | 1.65 | 1.64 | 1.64 |
| Min | 1.38 | 1.45 | 1.38 | 1.45 | 1.38 |
| Max | 1.79 | 1.83 | 1.83 | 1.82 | 1.83 |
| Baseline weight (kg) | | | | | |
| n | 214 | 212 | 426 | 211 | 637 |
| Mean | 61.9 | 63.1 | 62.5 | 62.6 | 62.5 |
| Standard deviation | 11.6 | 13 | 12.3 | 12.5 | 12.4 |
| Median | 60 | 61.9 | 60.9 | 61.6 | 61.1 |
| Min | 40.6 | 39 | 39 | 38.9 | 38.9 |
| Max | 107 | 100 | 107 | 115 | 115 |

**表 2.7.6.2-4　人口統計学的データ（ITT 解析対象集団）　2/2**

| | FE 999169 SD (N=214) | FE 999169 DBD (N=212) | FE 999169 (N=426) | Niflec (N=211) | Total (N=637) |
|---|---|---|---|---|---|
| Baseline weight Group, n (%) | | | | | |
| 50 - <70 kg | 137 ( 64%) | 125 ( 59%) | 262 ( 62%) | 125 ( 59%) | 387 ( 61%) |
| <50 kg | 29 ( 14%) | 32 ( 15%) | 61 ( 14%) | 34 ( 16%) | 95 ( 15%) |
| ≥70 kg | 48 ( 22%) | 55 ( 26%) | 103 ( 24%) | 52 ( 25%) | 155 ( 24%) |
| n | 214 (100%) | 212 (100%) | 426 (100%) | 211 (100%) | 637 (100%) |
| Baseline BMI ($kg/m^2$) | | | | | |
| n | 214 | 212 | 426 | 211 | 637 |
| Mean | 22.9 | 23.2 | 23.1 | 23.2 | 23.1 |
| Standard deviation | 3.2 | 3.59 | 3.4 | 3.72 | 3.51 |
| Median | 22.2 | 22.6 | 22.5 | 22.5 | 22.5 |
| Min | 17.6 | 15.4 | 15.4 | 16.6 | 15.4 |
| Max | 33.7 | 33.6 | 33.7 | 40.1 | 40.1 |
| Baseline BMI Group, n (%) | | | | | |
| 18.5 - <25 ($kg/m^2$) | 163 ( 76%) | 132 ( 62%) | 295 ( 69%) | 151 ( 72%) | 446 ( 70%) |
| 25 - <30 ($kg/m^2$) | 41 ( 19%) | 48 ( 23%) | 89 ( 21%) | 41 ( 19%) | 130 ( 20%) |
| <18.5 ($kg/m^2$) | 3 ( 1%) | 20 ( 9%) | 23 ( 5%) | 7 ( 3%) | 30 ( 5%) |
| ≥30 ($kg/m^2$) | 7 ( 3%) | 12 ( 6%) | 19 ( 4%) | 12 ( 6%) | 31 ( 5%) |
| n | 214 (100%) | 212 (100%) | 426 (100%) | 211 (100%) | 637 (100%) |
| Ethnicity, n (%) | | | | | |
| Not hispanic or latino | 214 (100%) | 212 (100%) | 426 (100%) | 211 (100%) | 637 (100%) |
| n | 214 (100%) | 212 (100%) | 426 (100%) | 211 (100%) | 637 (100%) |
| Race, n (%) | | | | | |
| Asian | 214 (100%) | 212 (100%) | 426 (100%) | 211 (100%) | 637 (100%) |
| n | 214 (100%) | 212 (100%) | 426 (100%) | 211 (100%) | 637 (100%) |

SD=分割投与、DBD=前日投与、Min=最小値、Max=最大値、N=被験者数、n=該当する被験者の N に対する割合、%=(n/N)×100
5.3.5.1-1 Table 7-3 から引用

## 2.2.4　曝露状況及び服薬遵守状況

ITT 解析対象集団のうち、99%超の被験者に治験薬が投与された。

## 2.2.5 有効性の結果

### 2.2.5.1 主要評価項目

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

有効性の主要評価項目を、独立中央判定委員会評価による腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率とし、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（有効例）の割合と定義した。

ITT 及び PP 解析対象集団を対象とした全般的腸管洗浄度の有効率をそれぞれ表 2.7.6.2-5 及び表 2.7.6.2-6 に示す。ITT 解析対象集団での全般的腸管洗浄度の有効率は、FE 999169 分割投与群、FE 999169 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。有効性の主要解析では、FE 999169 分割投与群及び FE 999169 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-10%を上回った。したがって、大腸内視鏡検査前の腸管洗浄において、2 種類の用法での FE 999169 のニフレックに対する非劣性が示された。同様の結果が PP 解析対象集団でも得られた。PP 解析対象集団での全般的腸管洗浄度の有効率は、FE 999169 分割投与群、FE 999169 前日投与群及びニフレック当日投与群でそれぞれ 98.1%、92.8%及び 98.0%であった。

**表 2.7.6.2-5 有効性の主要評価項目：独立中央判定委員会による全般的腸管洗浄度に基づく有効率（ITT 解析対象集団）**

| **Estimates:** | **FE 999169 SD** | **FE 999169 DBD** | **Niflec** |
|---|---|---|---|
| Unadjusted proportion (%) | 97.7 (209/214) | 92.0 (195/212) | 95.3 (201/211) |
| Unadjusted odds | 41.80 | 11.47 | 20.10 |

| **Comparison (with 95% CI):** | **FE 999169 SD vs Niflec** | **FE 999169 DBD vs Niflec** |
|---|---|---|
| Diff. 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** | 0.1993 | 0.2323 |

SD=分割投与、DBD=前日投与、CI=信頼区間
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。
* 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
5.3.5.1-1 Table 9-1 から引用

**表 2.7.6.2-6　有効性の主要評価項目：独立中央判定委員会による全般的腸管洗浄度に基づく有効率（PP 解析対象集団）**

| Estimates: | FE 999169 SD | FE 999169 DBD | Niflec |
|---|---|---|---|
| Unadjusted proportion (%) | 98.1 (208/212) | 92.8 (193/208) | 98.0 (201/205) |
| Unadjusted odds | 52.00 | 12.87 | 50.25 |

| Comparison (with 95% CI): | FE 999169 SD vs Niflec | FE 999169 DBD vs Niflec |
|---|---|---|
| Diff. 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** | 1.0000 | 0.0167 |

SD=分割投与、DBD=前日投与、CI=信頼区間
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。
*　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
5.3.5.1-1 Table 9-2 から引用

### 2.2.5.1.2　Matsuda and Sano methodを用いた感度分析

有効性の主要評価項目の解析結果の頑健性を評価するため、試験完了解析対象集団及び As-treated 解析対象集団を対象として感度分析を行った結果、いずれの部分集団でも、大腸内視鏡検査前の腸管洗浄で FE 999169 の各投与方法の対照薬投与に対する非劣性が示され、有効性の主要解析の結果が支持された。

### 2.2.5.1.3　ロジスティック回帰分析を用いた感度分析

実施医療機関、性別及び年齢と投与群との交互作用を評価するため、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結果、有効性の主要解析及び Matsuda and Sano method を用いた他の感度分析と同様の結果が得られた。また、実施医療機関、性別及び年齢の有意な影響は認められず、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。

### 2.2.5.1.4　独立中央判定委員会による腸管洗浄度評価スケールに基づく大腸部位別腸管洗浄効果

独立中央判定委員会による腸管洗浄度評価スケールに基づく大腸部位別（直腸、S 状結腸、下行結腸、横行結腸、上行結腸・盲腸）の評価で、各大腸部位での腸管洗浄効果が認められた被験者（腸管洗浄度評価スケールを用いた各大腸部位の評価が 1 又は 2 の被験者）の割合の累積度数は、いずれの大腸部位でも、ITT 解析対象集団の各投与群で約 95%であった。PP 解析対象集団、試験完了解析対象集団及び As-treated 解析対象集団を対象とした解析でも同様の結果が得られた。

**表 2.7.6.2-7　独立中央判定委員会による腸管洗浄度評価スケールに基づく大腸部位別腸管洗浄度の累積度数（ITT 解析対象集団）**

| | FE 999169 SD N=214 | | FE 999169 DBD N=212 | | Niflec N=211 | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | % | (r/n) | % | (r/n) | % | (r/n) |
| | | | Rectum | | | |
| Score 1 | 80.4 | (172/214) | 76.4 | (162/212) | 81.0 | (171/211) |
| Score 2 | 99.1 | (212/214) | 98.6 | (209/212) | 96.7 | (204/211) |
| Score 3 | | | 99.5 | (211/212) | 97.2 | (205/211) |
| Score 4 | 99.5 | (213/214) | | | | |
| Score 5 | 100.0 | (214/214) | 100.0 | (212/212) | 100.0 | (211/211) |
| | | | Sigmoid colon | | | |
| Score 1 | 76.2 | (163/214) | 69.8 | (148/212) | 79.6 | (168/211) |
| Score 2 | 98.6 | (211/214) | 98.6 | (209/212) | 95.7 | (202/211) |
| Score 3 | 99.1 | (212/214) | 99.5 | (211/212) | 97.2 | (205/211) |
| Score 4 | 99.5 | (213/214) | | | | |
| Score 5 | 100.0 | (214/214) | 100.0 | (212/212) | 100.0 | (211/211) |
| | | | Descending colon | | | |
| Score 1 | 64.0 | (137/214) | 62.7 | (133/212) | 74.4 | (157/211) |
| Score 2 | 98.6 | (211/214) | 98.6 | (209/212) | 96.7 | (204/211) |
| Score 3 | 99.1 | (212/214) | 99.5 | (211/212) | | |
| Score 5 | 99.5 | (213/214) | 100.0 | (212/212) | 99.5 | (210/211) |
| Not done* | 100.0 | (214/214) | | | 100.0 | (211/211) |
| | | | Transverse colon | | | |
| Score 1 | 63.6 | (136/214) | 57.1 | (121/212) | 79.1 | (167/211) |
| Score 2 | 99.1 | (212/214) | 98.6 | (209/212) | 96.7 | (204/211) |
| Score 3 | | | 99.5 | (211/212) | | |
| Score 5 | 99.5 | (213/214) | 100.0 | (212/212) | 99.5 | (210/211) |
| Not done* | 100.0 | (214/214) | | | 100.0 | (211/211) |
| | | | Ascending colon/cecum | | | |
| Score 1 | 44.9 | ( 96/214) | 35.4 | ( 75/212) | 60.2 | (127/211) |
| Score 2 | 98.1 | (210/214) | 94.3 | (200/212) | 96.2 | (203/211) |
| Score 3 | 99.1 | (212/214) | 99.1 | (210/212) | 96.7 | (204/211) |
| Score 4 | | | 99.5 | (211/212) | | |
| Score 5 | 99.5 | (213/214) | 100.0 | (212/212) | 99.5 | (210/211) |
| Not done* | 100.0 | (214/214) | | | 100.0 | (211/211) |

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

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

5.3.5.1-1 Table 9-3 から引用

## 2.2.5.2 副次評価項目

### 2.2.5.2.1 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

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を有効性の副次評価項目の 1 つとし、治験責任（分担）医師による評価で、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（有効例）の割合と定義した。

ITT 解析対象集団を対象とした副次評価項目の全般的腸管洗浄度の有効率を表 2.7.6.2-8 に示す。治験責任（分担）医師による評価での全般的腸管洗浄度の有効率は、FE 999169 分割投与群、FE 999169 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%であり、FE 999169 分割投与群とニフレック当日投与群との間で統計学的に有意な差は認められなかったが（p=0.1255）、FE 999169 前日投与群とニフレック当日投与群との間で統計学的に有意な差が認められた（p<0.0001）。

**表 2.7.6.2-8 有効性の副次評価項目：治験責任（分担）医師による全般的腸管洗浄度に基づく有効率（ITT 解析対象集団）**

| **Estimates:** | **FE 999169 SD** | **FE 999169 DBD** | **Niflec** |
|---|---|---|---|
| Unadjusted proportion (%) | 88.8 (190/214) | 79.7 (169/212) | 93.4 (197/211) |
| Unadjusted odds | 7.92 | 3.93 | 14.07 |

| **Comparison (with 95% CI):** | **FE 999169 SD vs Niflec** | **FE 999169 DBD vs Niflec** |
|---|---|---|
| Diff. of proportion*(%) | -4.58 (-9.79 ; 1.30) | -13.6 (-19.1 ; -6.96) |
| Odds ratio** | 0.56 ( 0.26 ; 1.17) | 0.28 ( 0.14 ; 0.54) |
| Unadjusted p-value** | 0.1255 | <0.0001 |

SD=分割投与、DBD=前日投与、CI=信頼区間
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。
* 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
5.3.5.1-1 Table 9-4 から引用

### 2.2.5.2.2 治験責任（分担）医師による腸管洗浄度評価スケールに基づく大腸部位別腸管洗浄効果

ITT 解析対象集団を対象とした、治験責任（分担）医師による腸管洗浄度評価スケールに基づく大腸部位別腸管洗浄度の累積度数を**表 2.7.6.2-9** に示す。各大腸部位での腸管洗浄効果が認められた被験者（腸管洗浄度評価スケールを用いた各大腸部位の評価が 1 又は 2 の被験者）の割合の累積度数は、上行結腸・盲腸で FE 999169 前日投与群が 79.7%であったことを除き、いずれの大腸部位でも各投与群で 90%超であった。

**表 2.7.6.2-9　治験責任（分担）医師による腸管洗浄度評価スケールに基づく大腸部位別腸管洗浄度の累積度数（ITT 解析対象集団）**

| | FE 999169 SD (N=214) % (r/n) | FE 999169 DBD (N=212) % (r/n) | Niflec (N=211) % (r/n) |
|---|---|---|---|
| | | Rectum | |
| Score 1 | 69.2 (148/214) | 63.7 (135/212) | 81.5 (172/211) |
| Score 2 | 95.3 (204/214) | 97.2 (206/212) | 96.2 (203/211) |
| Score 3 | 98.6 (211/214) | 99.5 (211/212) | 96.7 (204/211) |
| Score 4 | 99.5 (213/214) | | 97.2 (205/211) |
| Score 5 | 100.0 (214/214) | 100.0 (212/212) | 100.0 (211/211) |
| | | Sigmoid colon | |
| Score 1 | 65.9 (141/214) | 59.4 (126/212) | 84.8 (179/211) |
| Score 2 | 95.3 (204/214) | 95.3 (202/212) | 95.7 (202/211) |
| Score 3 | 99.1 (212/214) | 99.1 (210/212) | 96.2 (203/211) |
| Score 4 | 99.5 (213/214) | 99.5 (211/212) | 97.2 (205/211) |
| Score 5 | 100.0 (214/214) | 100.0 (212/212) | 100.0 (211/211) |
| | | Descending colon | |
| Score 1 | 58.4 (125/214) | 50.0 (106/212) | 80.6 (170/211) |
| Score 2 | 94.9 (203/214) | 94.3 (200/212) | 96.7 (204/211) |
| Score 3 | 99.1 (212/214) | 99.1 (210/212) | |
| Score 4 | | 99.5 (211/212) | |
| Score 5 | 100.0 (214/214) | 100.0 (212/212) | 100.0 (211/211) |
| | | Transverse colon | |
| Score 1 | 58.9 (126/214) | 46.7 ( 99/212) | 82.5 (174/211) |
| Score 2 | 94.9 (203/214) | 93.4 (198/212) | 96.7 (204/211) |
| Score 3 | 99.1 (212/214) | 99.1 (210/212) | |
| Score 4 | | 99.5 (211/212) | |
| Score 5 | 100.0 (214/214) | 100.0 (212/212) | 100.0 (211/211) |
| | | Ascending colon/cecum | |
| Score 1 | 41.1 ( 88/214) | 19.3 ( 41/212) | 69.2 (146/211) |
| Score 2 | 90.7 (194/214) | 79.7 (169/212) | 94.8 (200/211) |
| Score 3 | 99.1 (212/214) | 97.2 (206/212) | 96.7 (204/211) |
| Score 4 | | 99.5 (211/212) | |
| Score 5 | 100.0 (214/214) | 100.0 (212/212) | 100.0 (211/211) |

SD=分割投与、DBD=前日投与、N=被験者数、n=解析可能な被験者数、r=各大腸部位での腸管洗浄効果が認められた被験者数、%=(r/n)×100
5.3.5.1-1 Table 9-5 から引用

### 2.2.5.2.3 独立中央判定委員会が判定した有効率と治験責任（分担）医師が判定した有効率の一致性

腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率について、独立中央判定委員会が判定した有効率と治験責任（分担）医師が判定した有効率の一致性の解析結果を表 2.7.6.2-10 に示す。投与群全体の κ 係数は 0.42 であり、独立中央判定委員会と治験責任（分担）医師の評価の一定の一致度が認められた。投与群別の κ 係数は、FE 999169 分割投与群及び FE 999169 前日投与群でいずれも 0.32 であったのに対し、ニフレック当日投与群では 0.74 と高かった。

**表 2.7.6.2-10 独立中央判定委員会が判定した有効率と治験責任（分担）医師が判定した有効率の一致性：腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率を対象とした解析（ITT 解析対象集団） 1/2**

| **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, n(%) | Yes, n(%) | Total, n(%) |
| 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, n(%) | Yes, n(%) | Total, n(%) |
| 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, n(%) | Yes, n(%) | Total, n(%) |
| 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) |

**表 2.7.6.2-10 独立中央判定委員会が判定した有効率と治験責任（分担）医師が判定した有効率の一致性：腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率を対象とした解析（ITT 解析対象集団） 2/2**

| Total | | | | |
|---|---|---|---|---|
| | | Investigators | | |
| | | No, n(%) | Yes, n(%) | Tota, n(%)l |
| 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
5.3.5.1-1 Table 9-6 から引用

ITT 解析対象集団を対象とした、腸管洗浄度評価スケールに基づく全般的腸管洗浄効果の評価について、独立中央判定委員会及び治験責任（分担）医師による有効例／無効例の判定結果を表 2.7.6.2-11 に示す。独立中央判定委員会が有効例と判定した被験者の 90.9%が、治験責任（分担）医師によっても有効例と判定された。さらに、独立中央判定委員会が無効例と判定した被験者の 81.3%が、治験責任（分担）医師によっても無効例と判定された。

**表 2.7.6.2-11 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に基づく全般的洗浄効果：有効例／無効例の判定（ITT 解析対象集団）**

| **Independent Judging Committee** | **Investigators at Site** | **FE 999169 SD (N=214) % (r/n)** | **FE 999169 DBD (N=212) % (r/n)** | **Niflec (N=211) % (r/n)** | **Total (N=637) % (r/n)** |
|---|---|---|---|---|---|
| Non-responder | Non-responder | 100.0 ( 5/ 5) | 70.6 ( 12/ 17) | 90.0 ( 9/ 10) | 81.3 ( 26/ 32) |
| | Responder | | 29.4 ( 5/ 17) | 10.0 ( 1/ 10) | 18.8 ( 6/ 32) |
| Responder | Non-responder | 9.1 ( 19/209) | 15.9 ( 31/195) | 2.5 ( 5/201) | 9.1 ( 55/605) |
| | Responder | 90.9 (190/209) | 84.1 (164/195) | 97.5 (196/201) | 90.9 (550/605) |

SD=分割投与、DBD=前日投与、N=解析対象例数、n=解析可能な被験者数、r=有効例数、%=(r/n)×100
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。
5.3.5.1-1 Table 9-7 から引用

腸管洗浄度評価スケールに基づく大腸部位別腸管洗浄度について、独立中央判定委員会が判定した腸管洗浄効果と治験責任（分担）医師が判定した腸管洗浄効果の一致性の解析結果を表 2.7.6.2-12 に示す。上行結腸・盲腸では FE 999169 前日投与群で κ 係数が 0.19 であり、他の大腸部位と比較して一致性がやや低かった。

**表 2.7.6.2-12 独立中央判定委員会が判定した腸管洗浄効果と治験責任（分担）医師が判定した腸管洗浄効果の一致性：腸管洗浄度評価スケールに基づく大腸部位別腸管洗浄度を対象とした解析（ITT 解析対象集団）**

| Estimate | FE 999169 SD | FE 999169 DBD | Niflec | Total |
|---|---|---|---|---|
| Rectum | | | | |
| Kappa (95% CI)* | 0.44 (0.32; 0.57) | 0.39 (0.26; 0.51) | 0.44 (0.29; 0.59) | 0.43 (0.35; 0.50) |
| p-value** | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 |
| Sigmoid Colon | | | | |
| Kappa (95% CI)* | 0.51 (0.40; 0.63) | 0.37 (0.25; 0.49) | 0.43 (0.28; 0.58) | 0.45 (0.38; 0.52) |
| p-value** | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 |
| Descending Colon | | | | |
| Kappa (95% CI)* | 0.48 (0.36; 0.59) | 0.44 (0.33; 0.54) | 0.35 (0.20; 0.50) | 0.45 (0.38; 0.52) |
| p-value** | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 |
| Transverse Colon | | | | |
| Kappa (95% CI)* | 0.45 (0.33; 0.56) | 0.27 (0.16; 0.39) | 0.41 (0.25; 0.57) | 0.41 (0.34; 0.48) |
| p-value** | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 |
| Ascending Colon/Cecum | | | | |
| Kappa (95% CI)* | 0.34 (0.22; 0.45) | 0.19 (0.08; 0.29) | 0.41 (0.29; 0.53) | 0.35 (0.29; 0.41) |
| p-value** | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 | <0.0001 |

SD=分割投与、DBD=前日投与、CI=信頼区間
* Kappa=0 とする帰無仮説での標準的な正規分布に基づく近似的 CI
** Kappa=0 とする帰無仮説での正確検定に基づく p 値
κ 係数の解釈：0 未満, 低い一致性；0.0～0.20, 少しの一致性；0.21～0.40, 一定の一致性；0.41～0.60, 中等度の一致性；0.61～0.80, かなりの一致性；0.81～1.00, ほぼ完全な一致性
5.3.5.1-1 Table 9-8 から引用

### 2.2.5.2.4 治験責任（分担）医師の評価によるOttawaスケールの合計スコア

ITT 解析対象集団を対象とした、治験責任（分担）医師の評価による Ottawa スケールの合計スコアを表 2.7.6.2-13 に示す。Ottawa スケールの合計スコアの平均値は、FE 999169 の各投与群（FE 999169 分割投与群で 4.31、FE 999169 前日投与群で 5.18）でニフレック当日投与群（2.33）よりも高かった。

**表 2.7.6.2-13 治験責任（分担）医師の評価による 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。
5.3.5.1-1 Table 9-9 から引用

### 2.2.5.2.5 治験薬の受容性に関する被験者質問票調査

大腸内視鏡検査当日の大腸内視鏡検査前に、8 項目の質問を含む被験者質問票を用いて被験者による治験薬の受容性を調査した。ITT 解析対象集団を対象とした被験者質問表調査結果の要約を表 2.7.6.2-14 に示す。

飲みやすさ、全般的印象、味及び量の受容性は、FE 999169 の両用法でニフレックよりも統計学的に有意に優れていた（いずれも FE 999169 の各投与群でニフレック当日投与群に対して p<0.0001）。将来の大腸内視鏡検査で、本治験で割付けされた治験薬の再処方を希望すると回答した被験者の割合は、FE 999169 分割投与群及び FE 999169 前日投与群でそれぞれ 92. 0%及び 88. 2%であったのに対し、ニフレック当日投与群では 60. 7%のみであり、その差は統計学的に有意であった（FE 999169 の各投与群でニフレック当日投与群に対して p<0.0001）。また、将来の大腸内視鏡検査で、本治験で割付けされた治験薬の再処方を許諾しないと回答した被験者の割合は、FE 999169 分割投与群及び FE 999169 前日投与群でそれぞれ 2. 8%及び 4. 7%のみであったのに対し、ニフレック当日投与群では 11. 7%であり、その差は統計学的に有意であった（FE 999169 分割投与群及び FE 999169 前日投与群でニフレック当日投与群に対してそれぞれ p=0.0022 及び p=0.0241）。

**表 2.7.6.2-14 被験者質問票調査結果の要約（ITT 解析対象集団） 1/2**

| | FE 999169 SD (N=214) % (r/n) | FE 999169 DBD (N=212) % (r/n) | Niflec (N=211) % (r/n) |
|---|---|---|---|
| Q1: Were you able to consume the assigned IMP as instructed? | | | |
| Yes | 99.5 (212/213) | 99.1 (209/211) | 99.0 (204/206) |
| No | 0.5 (1/213) | 0.9 (2/211) | 1.0 (2/206) |
| Q2: How easy or difficult was it to consume the assigned IMP? | | | |
| Very easy | 32.9 (70/213) | 25.1 (53/211) | 3.9 (8/206) |
| Easy | 51.6 (110/213) | 53.6 (113/211) | 19.9 (41/206) |
| Tolerable | 12.7 (27/213) | 19.9 (42/211) | 46.1 (95/206) |
| Difficult | 2.3 (5/213) | 1.4 (3/211) | 24.8 (51/206) |
| Very difficult | 0.5 (1/213) | - | 5.3 (11/206) |
| Q3: Please describe your overall impression of the assigned IMP. | | | |
| Excellent | 22.1 (47/213) | 19.4 (41/211) | 3.4 (7/206) |
| Good | 51.6 (110/213) | 52.1 (110/211) | 24.8 (51/206) |
| Fair | 23.5 (50/213) | 27.0 ( 57/211) | 57.8 (119/206) |
| Poor | 2.3 (5/213) | 1.4 (3/211) | 11.7 (24/206) |
| Bad | 0.5 (1/213) | - | 2.4 (5/206) |
| Q4: The taste of the assigned IMP was: | | | |
| Excellent | 22.5 (48/213) | 16.6 (35/211) | 2.9 (6/206) |
| Good | 53.1 (113/213) | 49.3 (104/211) | 18.4 (38/206) |
| Fair | 19.2 (41/213) | 28.9 (61/211) | 40.8 (84/206) |
| Poor | 4.7 (10/213) | 4.7 (10/211) | 32.0 (66/206) |
| Bad | 0.5 (1/213) | 0.5 (1/211) | 5.8 (12/206) |
| Q5: The volume of the assigned IMP was: | | | |
| Very much | 2.8 (6/213) | 2.8 (6/211) | 12.1 (25/206) |
| Much | 4.2 (9/213) | 5.2 (11/211) | 52.4 (108/206) |
| No problem | 93.0 (198/213) | 91.9 (194/211) | 35.4 (73/206) |
| Q6: Would you ask your doctor for the same drug again if you need another colonoscopy in the future? | | | |
| Yes | 92.0 (196/213) | 88.2 (186/211) | 60.7 (125/206) |
| No | 8.0 (17/213) | 11.8 (25/211) | 39.3 (81/206) |
| 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 2.7.6.2-14 被験者質問票調査結果の要約（ITT 解析対象集団） 2/2**

| | FE 999169 SD (N=214) % (r/n) | FE 999169 DBD (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) |

SD=分割投与、DBD=前日投与、N=被験者数、n=各質問への全回答者数、
r=各質問への回答選択肢別の回答者数、%=(r/n)×100
5.3.5.1-1 EOT Table 6.2.27 から引用

## 2.2.6 安全性の結果

### 2.2.6.1 有害事象

以下、有害事象とは、治験薬投与期間中に発現した有害事象（TEAEs）を指す。

なお、000176 試験では、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、本項に示した本試験成績にも反映されていない。

### 2.2.6.1.1 有害事象の内容と発現率

安全性解析対象集団の有害事象事象の概要を表 2.7.6.2-15 に示す。

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 27/213 例（12.7%）42 件、FE 999169 前日投与群では 32/211 例（15.2%）47 件、ニフレック当日投与群では 32/208 例（15.4%）38 件であった。ほとんどの有害事象は重症度が軽度から中等度であり、高度の有害事象は FE 999169 の各投与群でそれぞれ 1 例 1 件に発現したが、ニフレック当日投与群では発現しなかった。有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は、ニフレック当日投与群の 1 例のみであった。

副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象、Adverse Drug Reactions: ADRs）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 19/213 例（8.9%）29 件、FE 999169 前日投与群では 20/211 例（9.5%）29 件、ニフレック当日投与群では 23/208 例（11.1%）29 件であった。

本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 1 件発現し、FE 999169 の各投与群では発現しなかった。

**表 2.7.6.2-15 有害事象の概要（安全性解析対象集団）**

| | 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 dis-continuation | - | - | - | - | - | - | - | - | - | 1 | ( 0.5%) | 1 | 1 | ( 0.2%) | 1 |
| Severe AEs | 1 | ( 0.5%) | 1 | 1 | ( 0.5%) | 1 | 2 | ( 0.5%) | 2 | - | - | - | 2 | ( 0.3%) | 2 |
| ADRs [a. b] | 19 | ( 8.9%) | 29 | 20 | ( 9.5%) | 29 | 39 | ( 9.2%) | 58 | 23 | (11.1%) | 29 | 62 | ( 9.8%) | 87 |

SD=分割投与、DBD=前日投与、N=解析対象例数、n=有害事象発現例数、%=有害事象発現例の割合、
E=有害事象発現件数、AEs=有害事象、ADR=副作用

a. 治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師により「Reasonable possibility」「No 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（ADRs）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。

事象名：MedDRA version 17.0
5.3.5.1-1 Table 10-1 から引用

有害事象を表 2.7.6.2-16 に示す。

全体として最もよくみられた有害事象は、器官別大分類別では「臨床検査」であった（8.2%；FE 999169 分割投与群では 6.6%、FE 999169 前日投与群では 9.0%、ニフレック当日投与群では 9.1%）。次いでよくみられた有害事象は「胃腸障害」であった（4.4%；FE 999169 分割投与群では 4.7%、FE 999169 前日投与群では 3.8%、ニフレック当日投与群では 4.8%）。

基本語別で最もよくみられた有害事象は、「胃腸障害」に分類される悪心であった（1.9%）。悪心は、FE 999169 分割投与群では 4/213 例（1.9%）、FE 999169 前日投与群では 3/211 例（1.4%）、ニフレック当日投与群では 5/208 例（2.4%）に発現した。次いでよくみられた有害事象は、「臨床検査」に分類される血中マグネシウム増加、血中リン減少、及び尿中血陽性であった（いずれも 1.3%）。血中マグネシウム増加は、FE 999169 分割投与群では 2/213 例（0.9%）、FE 999169 前日投与群では 6/211 例（2.8%）に発現し、ニフレック当日投与群では発現しなかった。血中リン減少、及び尿中血陽性はいずれも、FE 999169 投与群及びニフレック当日投与群の各 4 例〔それぞれ 4/424 例（0.9%）及び 4/208 例（1.9%）〕に発現した。

**表 2.7.6.2-16 有害事象（安全性解析対象集団） 1/4**

| 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 adverse events | 27 | (12.7%) | 42 | 32 | (15.2%) | 47 | 59 | (13.9%) | 89 | 32 | (15.4%) | 38 | 91 | (14.4%) | 127 |
| 心臓障害 | 2 | (0.9%) | 2 | 3 | (1.4%) | 3 | 5 | (1.2%) | 5 | 1 | (0.5%) | 1 | 6 | (0.9%) | 6 |
| 第二度房室ブロック | 0 | (0.0%) | 0 | 2 | (0.9%) | 2 | 2 | (0.5%) | 2 | 0 | (0.0%) | 0 | 2 | (0.3%) | 2 |
| 右脚ブロック | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.5%) | 1 | 2 | (0.5%) | 2 | 0 | (0.0%) | 0 | 2 | (0.3%) | 2 |
| 徐脈 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 洞房ブロック | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 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 |
| 直腸炎 | 3 | (1.4%) | 3 | 2 | (0.9%) | 2 | 5 | (1.2%) | 5 | 1 | (0.5%) | 1 | 6 | (0.9%) | 6 |
| 大腸炎 | 2 | (0.9%) | 2 | 1 | (0.5%) | 1 | 3 | (0.7%) | 3 | 1 | (0.5%) | 1 | 4 | (0.6%) | 4 |
| 嘔吐 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 2 | (1.0%) | 2 | 2 | (0.3%) | 2 |
| 腹部膨満 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 腹痛 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 上腹部痛 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| クローン病 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 便失禁 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 胃炎 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 胃食道逆流性疾患 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 痔核 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 裂孔ヘルニア | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |

**表 2.7.6.2-16　有害事象（安全性解析対象集団）　2/4**

| 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 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.5%) | 1 | 2 | (0.5%) | 2 | 3 | (1.4%) | 3 | 5 | (0.8%) | 5 |
| 異常感 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 2 | (1.0%) | 2 | 3 | (0.5%) | 3 |
| 悪寒 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 血管穿刺部位疼痛 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 肝胆道系障害 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 | 1 | (0.5%) | 1 | 2 | (0.3%) | 2 |
| 肝機能異常 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 脂肪肝 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 感染症および寄生虫症 | 3 | (1.4%) | 3 | 3 | (1.4%) | 3 | 6 | (1.4%) | 6 | 0 | (0.0%) | 0 | 6 | (0.9%) | 6 |
| 鼻咽頭炎 | 2 | (0.9%) | 2 | 1 | (0.5%) | 1 | 3 | (0.7%) | 3 | 0 | (0.0%) | 0 | 3 | (0.5%) | 3 |
| 胃腸炎 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| ヘリコバクター性胃炎 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 咽頭炎 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 傷害、中毒および処置合併症 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 処置後出血 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 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 | (0.0%) | 0 | 8 | (1.3%) | 8 |
| 血中リン減少 | 3 | (1.4%) | 3 | 1 | (0.5%) | 1 | 4 | (0.9%) | 4 | 4 | (1.9%) | 4 | 8 | (1.3%) | 8 |
| 尿中血陽性 | 1 | (0.5%) | 1 | 3 | (1.4%) | 3 | 4 | (0.9%) | 4 | 4 | (1.9%) | 4 | 8 | (1.3%) | 8 |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | (0.0%) | 0 | 4 | (1.9%) | 4 | 4 | (0.9%) | 4 | 3 | (1.4%) | 3 | 7 | (1.1%) | 7 |

**表 2.7.6.2-16　有害事象（安全性解析対象集団）　3/4**

| 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 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.5%) | 1 | 2 | (0.5%) | 2 | 2 | (1.0%) | 2 | 4 | (0.6%) | 4 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | (0.0%) | 0 | 2 | (0.9%) | 2 | 2 | (0.5%) | 2 | 1 | (0.5%) | 1 | 3 | (0.5%) | 3 |
| 血中カリウム増加 | 1 | (0.5%) | 1 | 2 | (0.9%) | 2 | 3 | (0.7%) | 3 | 0 | (0.0%) | 0 | 3 | (0.5%) | 3 |
| 尿中ケトン体陽性 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 3 | (1.4%) | 3 | 3 | (0.5%) | 3 |
| 血圧低下 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.5%) | 1 | 2 | (0.5%) | 2 | 0 | (0.0%) | 0 | 2 | (0.3%) | 2 |
| 血中尿素減少 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.5%) | 1 | 2 | (0.5%) | 2 | 0 | (0.0%) | 0 | 2 | (0.3%) | 2 |
| 白血球数減少 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.5%) | 1 | 2 | (0.5%) | 2 | 0 | (0.0%) | 0 | 2 | (0.3%) | 2 |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 血中クレアチニン増加 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 血中ブドウ糖減少 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 血圧上昇 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 心電図 ST－T 部分異常 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 心電図異常 T 波 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 好酸球百分率増加 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 肝機能検査異常 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| リンパ球数減少 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 好中球数増加 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |

**表 2.7.6.2-16　有害事象（安全性解析対象集団）　4/4**

| 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 |
| 血小板数増加 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 尿中蛋白陽性 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 白血球数増加 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 代謝および栄養障害 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 高血糖 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 筋骨格系および結合組織障害 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 筋肉痛 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 神経系障害 | 2 | (0.9%) | 3 | 2 | (0.9%) | 2 | 4 | (0.9%) | 5 | 0 | (0.0%) | 0 | 4 | (0.6%) | 5 |
| 頭痛 | 1 | (0.5%) | 2 | 2 | (0.9%) | 2 | 3 | (0.7%) | 4 | 0 | (0.0%) | 0 | 3 | (0.5%) | 4 |
| 自律神経発作 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 | 1 | (0.5%) | 1 | 2 | (0.3%) | 2 |
| 冷汗 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 多汗症 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |

SD=分割投与、DBD=前日投与、N=解析対象例数、n=有害事象発現例数、%=有害事象発現例の割合、E=有害事象発現件数
事象名：MedDRA version 17.0
5.3.5.1-1 EOT Table 7.1.4 から引用

重症度別では、全体として、高度の有害事象は 2/632 例（0.3%）2 件発現した。このうち、高度の血中カリウム増加が FE 999169 前日投与群の 1 例に発現した。この被験者の Visit 3 での血中カリウム値は 6.4 mmol/L に上昇していた。血中カリウム増加は治験薬との因果関係ありと判定された。カリウム以外の臨床検査値（電解質を含む）には臨床的に問題となる異常は認められなかった。また、高度の筋肉痛が FE 999169 分割投与群の 1 例に発現した。この被験者の Visit 3 でのクレアチンホスホキナーゼ値は 9285 U/L に上昇していた。筋肉痛は、その原因（職場での身体的負荷）が特定されたため、治験薬との因果関係なしと判定された。クレアチンホスホキナーゼ以外の臨床検査値には、乳酸デヒドロゲナーゼ（LDH）にわずかな上昇が認められたのを除き、臨床的に問題となる異常は認められなかった。

また、全体として、中等度の有害事象は 2/632 例（0.3%）4 件発現した。中等度の便失禁、悪心及び異常感が FE 999169 分割投与群の 1 例に発現し、中等度の処置後出血がニフレック当日投与群の 1 例に発現した。

その他の有害事象は軽度であり、88/632 例（13.9%）121 件発現した。軽度の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 26/213 例（12.2%）、FE 999169 前日投与群では 31/211 例（14.7%）、ニフレック当日投与群では 31/208 例（14.9%）であった。

副作用を表 2.7.6.2-17 に示す。

全体として、器官別大分類別で最もよくみられた副作用は「臨床検査」であった（6.5% ; FE 999169 分割投与群では 5.6%、FE 999169 前日投与群では 7.1%、ニフレック当日投与群では 6.7%）。次いでよくみられた副作用は「胃腸障害」であった（3.5% ; FE 999169 分割投与群では 3.8%、FE 999169 前日投与群では 2.4%、ニフレック当日投与群では 4.3%）。

全体として、基本語別で最もよくみられた副作用は、「胃腸障害」に分類される悪心であった（1.4%）。本試験で発現した悪心 12 例 13 件のうち各投与群の 1 例 1 件を除く 9 例 10 件は、副作用であった〔FE 999169 分割投与群の 3/213 例（1.4%）4 件、FE 999169 前日投与群の 2/211 例（0.9%）2 件、及びニフレック当日投与群の 4/208 例（1.9%）4 件〕。次いでよくみられた副作用は、「臨床検査」に分類される血中マグネシウム増加であった（1.3%）。本試験で発現した血中マグネシウム増加 8 例 8 件はすべて副作用であった〔FE 999169 分割投与群の 2/213 例（0.9%）2 件及び FE 999169 前日投与群の 6/211 例（2.8%）6 件〕。

**表 2.7.6.2-17 副作用（安全性解析対象集団） 1/3**

| 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 adverse drug reactions | 19 | (8.9%) | 29 | 20 | (9.5%) | 29 | 39 | (9.2%) | 58 | 23 | (11.1%) | 29 | 62 | (9.8%) | 87 |
| 心臓障害 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.5%) | 1 | 2 | (0.5%) | 2 | 0 | (0.0%) | 0 | 2 | (0.3%) | 2 |
| 右脚ブロック | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.5%) | 1 | 2 | (0.5%) | 2 | 0 | (0.0%) | 0 | 2 | (0.3%) | 2 |
| 胃腸障害 | 8 | (3.8%) | 11 | 5 | (2.4%) | 5 | 13 | (3.1%) | 16 | 9 | (4.3%) | 10 | 22 | (3.5%) | 26 |
| 悪心 | 3 | (1.4%) | 4 | 2 | (0.9%) | 2 | 5 | (1.2%) | 6 | 4 | (1.9%) | 4 | 9 | (1.4%) | 10 |
| 直腸炎 | 3 | (1.4%) | 3 | 2 | (0.9%) | 2 | 5 | (1.2%) | 5 | 1 | (0.5%) | 1 | 6 | (0.9%) | 6 |
| 大腸炎 | 2 | (0.9%) | 2 | 1 | (0.5%) | 1 | 3 | (0.7%) | 3 | 1 | (0.5%) | 1 | 4 | (0.6%) | 4 |
| 嘔吐 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 2 | (1.0%) | 2 | 2 | (0.3%) | 2 |
| 腹部膨満 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 腹痛 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| クローン病 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 便失禁 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.5%) | 1 | 2 | (0.5%) | 2 | 2 | (1.0%) | 2 | 4 | (0.6%) | 4 |
| 異常感 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 2 | (1.0%) | 2 | 3 | (0.5%) | 3 |
| 悪寒 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 肝胆道系障害 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 肝機能異常 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 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 | 0 | (0.0%) | 0 | 8 | (1.3%) | 8 |

**表 2.7.6.2-17　副作用（安全性解析対象集団）　2/3**

| 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 |
| 血中ビリルビン増加 | 0 | (0.0%) | 0 | 4 | (1.9%) | 4 | 4 | (0.9%) | 4 | 3 | (1.4%) | 3 | 7 | (1.1%) | 7 |
| 血中リン減少 | 3 | (1.4%) | 3 | 0 | (0.0%) | 0 | 3 | (0.7%) | 3 | 3 | (1.4%) | 3 | 6 | (0.9%) | 6 |
| 尿中血陽性 | 1 | (0.5%) | 1 | 2 | (0.9%) | 2 | 3 | (0.7%) | 3 | 3 | (1.4%) | 3 | 6 | (0.9%) | 6 |
| アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | (0.0%) | 0 | 2 | (0.9%) | 2 | 2 | (0.5%) | 2 | 1 | (0.5%) | 1 | 3 | (0.5%) | 3 |
| 血中カリウム増加 | 1 | (0.5%) | 1 | 2 | (0.9%) | 2 | 3 | (0.7%) | 3 | 0 | (0.0%) | 0 | 3 | (0.5%) | 3 |
| 血中尿素減少 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.5%) | 1 | 2 | (0.5%) | 2 | 0 | (0.0%) | 0 | 2 | (0.3%) | 2 |
| 尿中ケトン体陽性 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 2 | (1.0%) | 2 | 2 | (0.3%) | 2 |
| 活性化部分トロンボプラスチン時間延長 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| アラニンアミノトランスフェラーゼ増加 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 血中クレアチンホスホキナーゼ増加 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 血中クレアチニン増加 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 心電図 ST－T 部分異常 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 心電図異常 T 波 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 肝機能検査異常 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| リンパ球数減少 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 好中球数増加 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 血小板数増加 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |

**表 2.7.6.2-17　副作用（安全性解析対象集団）　3/3**

| 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 |
| 尿中蛋白陽性 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 白血球数減少 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 白血球数増加 | 1 | (0.5%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 神経系障害 | 1 | (0.5%) | 2 | 1 | (0.5%) | 1 | 2 | (0.5%) | 3 | 0 | (0.0%) | 0 | 2 | (0.3%) | 3 |
| 頭痛 | 1 | (0.5%) | 2 | 1 | (0.5%) | 1 | 2 | (0.5%) | 3 | 0 | (0.0%) | 0 | 2 | (0.3%) | 3 |
| 皮膚および皮下組織障害 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 |
| 冷汗 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 0 | (0.0%) | 0 | 1 | (0.5%) | 1 | 1 | (0.2%) | 1 |

SD=分割投与、DBD=前日投与、N=解析対象例数、n=副作用発現例数、%=副作用発現例の割合、E=副作用発現件数
注： 治験薬との因果関係は、治験責任（分担）医師により「Reasonable possibility」「No 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
5.3.5.1-1 EOT Table 7.1.9 から引用

#### 2.2.6.1.2　死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験中に死亡した被験者はいなかった。

本試験中に発現した死亡以外の重篤な有害事象は、ニフレック当日投与群の 1 例に 1 件発現した処置後出血のみであった。

この重篤な有害事象を発現した被験者は、43 歳の日本人男性で、既往歴及び併用薬の報告はなかった。当該被験者は、大腸内視鏡検査日に治験薬（ニフレック）の服薬を開始し、検査を受け、ポリープと診断された。被験者は入院し、内視鏡的粘膜切除術（EMR）によるポリープ切除を受けた。翌日に退院した。退院当日の夜に、被験者は処置後出血を発現した。退院翌日に被験者は再入院し、補液療法を受けた。再入院翌日（服薬から 3 日後）に、被験者は有害事象（処置後出血）から回復し、退院した。治験責任医師は、有害事象（処置後出血）と治験薬（ニフレック）との因果関係は否定できると判定した。治験責任医師は、この有害事象は EMR との関連ありと報告した。

#### 2.2.6.1.3　投与中止に至った有害事象及び他の重要な有害事象

有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は、ニフレック当日投与群の 1 例のみであった。

この被験者は、40 歳の日本人女性で、ニフレックの服薬を開始した当日に嘔吐を発現し、治験薬（ニフレック）の投与が中止され、試験中止に至った。この嘔吐の重症度は軽度であった。被験者は、処置なしで同日に回復した。治験責任医師は、有害事象（嘔吐）と治験薬（ニフレック）との因果関係を否定できないと判定した。

その他の重要な有害事象は認められなかった。

### 2.2.6.2　臨床検査値

血液学的検査、血液生化学検査及び血液凝固検査について、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）でのベースラインからの平均変化量は小さく、明らかな変動傾向又は臨床的に問題となる所見は、FE 999169 及びニフレックのいずれの投与群でも認められなかった。

臨床検査値については、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と変化した検査項目が認められたが、腸管洗浄処置により予測される変化であり、一過性で、臨床的に問題となる変化ではなかった。FE 999169 はマグネシウムを含むため、FE 999169 投与群では、Visit 3 でマグネシウム値が基準値上限を超えた被験者が 18.7%認められたが、Visit 4 でマグネシウムが基準値上限を超えた被験者は FE 999169 各投与群それぞれ 1 例のみであり、マグネシウム値の変化は一過性であった。

### 2.2.6.3　バイタルサイン等

バイタルサインデータを評価した結果、FE 999169 及びニフレックのいずれの投与後でも、収縮期及び拡張期血圧又は脈拍数に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

心電図データを評価した結果、心拍数に問題となる変化は認められなかった。PR 間隔及び QRS 間隔の測定結果から、FE 999169 及びニフレックのいずれも、房室伝導又は心臓の脱分極に影響を及ぼす徴候を示さなかった。QTcB 及び QTcF に問題となる変化が認められなかったことから、FE 999169 及びニフレックのいずれも、心臓の再分極に臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。臨床的に問題となる波形の変化は認められなかった。

## 2.3 結論

- 主要評価項目である独立中央判定委員会による腸管洗浄度評価スケールを用いた評価の結果、大腸内視鏡検査前の腸管洗浄効果について、FE 999169 の「分割投与」用法及び「前日投与」用法は、共にニフレックの当日投与用法に対して非劣性であった。
- 大腸内視鏡検査当日に実施した被験者質問票調査の結果、「全般的な印象」、「味」、「量」、「再処方の希望の有無」、「再処方時の許諾の有無」及び「他剤と比較した場合の印象」について、FE 999169 は、ニフレックと比較してより高い受容性を有すると考えられた。
- 「分割投与」及び「前日投与」のいずれの用法でも、FE 999169 について安全性上の問題は認められなかった。
- FE 999169 は、優れた患者受容性を有する、有効かつ安全な腸管洗浄剤であると考えられた。

## 3　米国第Ⅲ相臨床試験［FE 2009-01：参考資料 5.3.5.1-2］

標題：A Randomized, Assessor-Blinded, Multi-Center Study Investigating the Efficacy, Safety and Tolerability of “Split-dose” PICOPREP™ for Oral Administration versus HalfLytely® for Colon Cleansing in Preparation for Colonoscopy
大腸内視鏡検査前処置としての腸管洗浄を目的とした PICOPREP（FE 999169 配合内用剤）の経口「分割投与」の有効性、安全性及び受容性を、HalfLytely を対照として検討する、無作為化、評価者盲検、多施設共同試験

### 3.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に、観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.3-2 に示す。

**表 2.7.6.3-1　試験方法の概要　1/5**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 主目的<br>• 大腸内視鏡検査前処置で、PICOPREP の全般的腸管洗浄効果が HalfLytely に対して非劣性であることを示す。<br>副次目的<br>• 非劣性の検証により、上行結腸洗浄における PICOPREP の有効性を示す。<br>• 大腸内視鏡検査前に治験実施医療機関にて実施する、被験者質問票調査によって、前処置の受容性を評価する。<br>• 有害事象、臨床検査値及び身体所見の収集により、安全性及び忍容性を評価する。 |
| 開発のフェーズ | 第Ⅲ相 |
| 試験デザイン | 無作為化、多施設共同、評価者盲検、実薬対照、非劣性試験 |
| 対象 | 待機的に大腸内視鏡検査を必要とする患者 |
| 選択基準 | 以下の全ての基準に合致する患者を本試験の適格な患者とした。<br>1. 待機的な大腸内視鏡検査が予定されている 18 歳以上 80 歳以下の男性及び女性<br>2. 女性患者は、閉経後であるか（45 歳以上で、他に医学的な原因がないにもかかわらず 12 ヵ月以上月経がない）、外科的な理由により妊娠しない、又は試験中を通して医学的に認められている避妊を行うことに同意している患者<br>3. 妊娠の可能性がある女性患者は、スクリーニング時と無作為割付け時に妊娠検査を行い、妊娠していないことが確認できた者<br>4. 大腸内視鏡検査前の 1 ヵ月間に、1 週間に 3 回以上の自然な排便があった患者<br>5. 全ての試験の手順を完了し、試験での指示を遵守する意思、能力及び適性がある患者<br>6. スクリーニング時に同意文書に署名した患者 |

**表 2.7.6.3-1　試験方法の概要　2/5**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 除外基準 | 以下の基準に一つでも抵触した患者は本試験から除外した。<br>1. 急性の外科的腹部疾患（急性腸閉塞又は腸穿孔など）がある患者<br>2. 活動性（急性／増悪／高度／コントロール不良）の炎症性腸疾患（IBD）がある患者<br>3. 以前に大腸の手術を受けたことがある患者（虫垂切除、痔核手術、過去の内視鏡的処置は除く）<br>4. 結腸の疾患（中毒性巨大結腸症、中毒性結腸炎、特発性偽性腸閉塞、腸運動低下）がある患者<br>5. 腹水がある患者<br>6. 消化管疾患（活動性潰瘍、胃流出路閉塞、胃内容物停留、胃不全麻痺、イレウス）がある患者<br>7. 上部消化管手術（胃切除、胃緊縛術、胃バイパス術）を受けた患者<br>8. コントロール不良の狭心症、過去 3 ヵ月以内の心筋梗塞、うっ血性心不全、又はコントロール不良の高血圧症の患者<br>9. 腎機能不全がある患者（本試験に参加する被験者は、血清クレアチニン値及び血清カリウム値が基準値範囲内にあることとした。）<br>10. 本試験での治験薬投与前 30 日以内（消失半減期が 15 日を超える薬剤を使用する治験の場合は 60 日以内）に他の治験に参加した患者<br>11. スクリーニング時に臨床的に問題となる臨床検査値異常（試験開始前から存在する電解質異常を含み、治験責任医師が、本試験の評価に影響を与えると考える臨床経過により判断する）を認める患者<br>12. 治験薬の有効成分に対する過敏症がある患者 |
| 被験者数 | 目標被験者数：600 例（無作為化被験者数として各投与群約 300 例）<br>無作為化被験者数：608 例<br>投与被験者数：603 例（PICOPREP 投与群 305 例、HalfLytely 投与群 298 例）<br><br>被験者数の設定根拠：<br>米国食品医薬品局（FDA）の「Guidance for Industry: Non-Inferiority Clinical Trials」に従って本試験の統計手法を設定した。非劣性試験では、実対照薬と被験薬との有効率の差（実対照薬が被験薬より優れている量）が、事前に規定した非劣性限界値 M2 を下回ることを示す。ある試験で使用される非劣性限界値は、その非劣性試験で使用する実対照薬投与のみの効果として予想される有効率（M1）を超え得ないので、より小さい値を非劣性限界値 M2 として選択することが一般的で望ましいとされている。Aronchick スケールに基づく全般的腸管洗浄度についてヒストリカルデータを参照し、本試験の HalfLytely 投与で予想される有効率を 85%とした。予想されるプラセボ投与の有効率を 15%（範囲：0～15%）とすると、本試験で M1 に相当する値（HalfLytely 投与のみの効果として予想される有効率）は 70%（85%－15%）と推定される。M2 の値（被験薬を臨床的に受け入れ可能な、実対照薬との差の最大値）を M1 の間隔の 1/2 とすることが多いが、今回は、実対照薬の治療効果が高く、プラセボ効果が低いため、35%（0.5 × 70）と受け入れられない値になる。そこで、臨床的な判断及び過去の事例に基づき、本試験では非劣性限界値 M2 を－9.0%とした。<br>PICOPREP 投与群及び HalfLytely 投与群の両投与群の有効率を 85%、非劣性限界値－9.0%、検出力 85%、片側有意水準 0.025 と仮定したとき、必要な被験者数は各投与群 287 例と算出された。仮定からの逸脱を考慮し、全体として 600 例（各投与群約 300 例）を、無作為化目標被験者数と設定した。 |

**表 2.7.6.3-1　試験方法の概要　3/5**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験薬 | 被験薬：PICOPREP<br>1 包中にピコスルファートナトリウム水和物 10.0 mg、酸化マグネシウム 3.5 g 及び無水クエン酸 12.0 g を含有する粉末（1 包当たり約 150 mL の水に溶解して経口液剤とする）の 2 包からなる。<br><br>対照薬：HalfLytely 及びビサコジル錠 Bowel Prep Kit（以下、HalfLytely）<br>2 L ボトル中にポリエチレングリコール 3350 210 g、塩化ナトリウム 5.6 g、炭酸水素ナトリウム 2.86 g 及び塩化カリウム 0.74 g を含有する粉末（2 L の水に溶解してポリエチレングリコール電解質溶液とする）の 1 ボトルと、ビサコジル 5 mg を含有する腸溶性コーティングされた遅延放出錠の 2 錠からなる。 |
| 投与方法 | PICOPREP 投与群：<br>大腸内視鏡検査前日の 17 時～21 時に PICOPREP 1 包目を投与した。<br>大腸内視鏡検査当日の検査前 5～9 時間（ただし 9 時間を超えない）に 2 包目を投与した。<br>被験者は、1 包目服用後数時間の間に透明な飲料を、1 回量を約 240 mL とし、5 回飲用することとした。また、2 包目服用後に透明な飲料を、1 回量を約 240 mL とし、3 回飲用することとした。<br><br>HalfLytely 投与群：<br>大腸内視鏡検査前日の午後にビサコジル錠 5 mg 2 錠を投与した。<br>最初の排便又はビサコジル錠投与後 6 時間のいずれか早い時点を開始時点として、被験者は HalfLytely ポリエチレングリコール電解質溶液 2 L を 10 分ごとに 1 回約 240 mL 飲用した。液剤は全て飲用することとした。 |
| 試験期間 | 大腸内視鏡検査当日（Visit 3）までスクリーニング Visit（Visit 1）から 21 日以内、無作為化 Visit（Visit 2）から 10 日以内。<br>大腸内視鏡検査当日（Visit 3）から最後のフォローアップ Visit（Visit 6）まで 4 週間。 |
| 併用禁止薬・<br>併用禁止療法 | 以下の併用禁止薬を服用していた場合、その被験者を除外するか、大腸内視鏡検査の前に薬剤を一時中止した。<br>a. リチウム<br>b. 瀉下薬（検査前 24 時間中止）<br>c. 便秘薬（検査前 2 日間中止）<br>d. 止瀉薬（検査前 72 時間中止）<br>e. 経口鉄剤（検査前 1 週間中止） |

**表 2.7.6.3-1　試験方法の概要　4/5**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 有効性評価 | 主要評価項目：<br>• 全般的腸管洗浄度の有効率（Visit 3 での大腸内視鏡検査時の盲検評価者による評価で、Aronchick スケールの Excellent 及び Good に分類された被験者の割合）<br>副次評価項目<br>• 大腸部位別〔上行結腸、中位結腸（横行結腸・下行結腸）、直腸-S 状結腸〕の腸管洗浄度の有効率（Visit 3 での大腸内視鏡検査時の盲検評価者による評価で、Ottawa スケールの Excellent、Good 及び Fair に分類された被験者の割合）<br>* 上行結腸の腸管洗浄度の有効率を、重要な副次評価項目とした。<br>• Ottawa スケールの全般的残渣量スコア<br>• 大腸内視鏡検査当日の大腸内視鏡検査前に実施した、被験者質問票を用いた、被験者による治験薬の受容性の評価 |
| 安全性評価 | 以下の項目により、PICOPREP の安全性及び忍容性を評価した。<br>• 有害事象・副作用の発現頻度、重症度<br>• 臨床的に問題があると判断された身体所見<br>• 臨床的に問題があると判断された心電図の変化<br>• 臨床的に問題があると判断された臨床検査値、尿検査値及びバイタルサイン（血圧及び脈拍数）の変動 |
| 薬物動態又は<br>薬力学的評価 | 検討しなかった。 |

**表 2.7.6.3-1　試験方法の概要　5/5**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計手法 | 1.　解析対象集団<br>Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団：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。<br>治験実施計画書に適合した（Per Protocol: PP）解析対象集団：治験実施計画書からの重大な逸脱（処方されたとおりの時間間隔で治験薬を服用していないなど）がある被験者は、PP 解析対象集団から除外した。盲検解除前に PP 解析対象集団から除外する被験者を特定した。集計及び解析は、無作為割付けされた投与群に基づいて行った。<br>安全性解析対象集団：治験薬が投与された全ての被験者。集計及び解析は、実際の投与に基づいて行った。<br><br>2.　解析方法<br>有効性評価項目は、ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団の両解析対象集団について解析した。<br>有効性の主要評価項目である全般的腸管洗浄効果における HalfLytely に対する PICOPREP の非劣性は、Aronchick スケールの 4 段階評価で Excellent 及び Good に分類された被験者（有効例）の割合で評価した。非劣性の評価のため、全般的腸管洗浄度の有効率の投与群間差（PICOPREP 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。<br>有効性の重要な副次評価項目を Ottawa スケールに基づく上行結腸洗浄度の有効率とし、Ottawa スケールの 5 段階評価でスコア 0、1 及び 2（それぞれ Excellent、Good 及び Fair）に分類された被験者（有効例）の割合と定義した。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についても上行結腸と同様に評価した。非劣性の評価は、主要評価項目と同様の方法で解析した。Ottawa スケールの全般的残渣量を評価し、Wilcoxon 順位和検定を用いて投与群間で比較した。<br>被験者による治験薬の受容性（忍容性及び満足度）を、被験者質問票を用いて評価し、2 値変数については Fisher の正確検定を用いて、順序尺度変数については Wilcoxon 順位和検定を用いて投与群間で比較した。<br>安全性評価項目は、安全性解析対象集団について解析した。記述統計量を用いて要約した。投与群間比較のための検定は実施しなかった。<br>バイタルサインを臥位及び立位で測定したことから、臥位及び立位でのバイタルサイン変化量を評価した。 |
| 実施国及び<br>実施医療機関数 | 米国<br>10 施設 |
| 実施期間 | 2010 年 5 月 10 日～2010 年 10 月 12 日 |

**表 2.7.6.3-2　観察・検査及び評価スケジュール**

| **Visit** | **1**<br>**スクリーニング** | **2**<br>**無作為化** | **3**<br>**検査** | **4**<br>**フォローアップ** | **5**<br>**フォローアップ** | **6**<br>**フォローアップ** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **日数**<br>**許容範囲** | **Visit 3 前 21 日以内** | **Visit 3 前 10 日以内** | **大腸内視鏡検査 T = 0** | **24～48 時間 +1 日** | **7 日間 +3 日** | **4 週間 ±5 日** |
| 同意取得 | X | | | | | |
| 選択基準／除外基準 | X | | | | | |
| 被験者背景、病歴 | X | | | | | |
| 体重、身長 | X | | | | | |
| 妊娠尿検査 | X | X | | | | |
| 大腸内視鏡検査予約 | X | | | | | |
| 臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査） | X | | X | X | X | X |
| 尿検査 | X | | X | X | X | X |
| 12 誘導心電図検査 | X | | X | X | X | X |
| 身体検査 | X | X | X | X | X | X |
| 起立時のバイタルサイン（血圧、脈拍数） | X | X | X | X | X | X |
| 併用薬 | X | | X | X | X | X |
| 有害事象 | | | X | X | X | X |
| 無作為化（IVRS による） | | X | | | | |
| 治験薬処方 | | X | | | | |
| 治験薬服用 | | X[a,b] | | | | |
| 被験者質問票の記載 [c] | | | X | | | |
| 大腸内視鏡検査の実施 | | | X | | | |
| 全般的腸管洗浄度のスコア評価<br>—Aronchick スケール | | | X | | | |
| 上行結腸、中位結腸（横行結腸・下行結腸）、直腸-S 状結腸のスコア評価<br>—Ottawa スケール | | | X | | | |
| 全般的残渣量のスコア評価<br>—Ottawa スケール | | | X | | | |
| 治験薬管理 | | | X | | | |

IVRS=音声応答システムを使った登録システム

a. PICOPREP の投与を、大腸内視鏡検査前日の 17 時～21 時の間に開始（1 包目）し、翌日の大腸内視鏡検査前 5～9 時間までに完了（2 包目）した。被験者は透明な飲料を、1 回量を約 240 mL とし、PICOPREP1 包目投与後に 5 回、2 包目投与後に 3 回飲用することとした。

b. HalfLytely の投与を、大腸内視鏡検査前日の午後にビサコジル 5 mg 錠を 2 錠投与（添付文書に従う）して開始した。最初の排便又はビサコジル錠投与後 6 時間のいずれか早い時点を開始時点として、溶解した HalfLytely を 10 分ごとに 1 回約 240 mL 飲用した。HalfLytely 投与群は大腸内視鏡検査前日に投与を完了した。
c. 治験責任医師の診察前（かつ大腸内視鏡検査のための鎮静剤投与前）に被験者質問票を全て記入して治験コーディネーターに渡すように被験者を指導した。治験コーディネーターが大腸内視鏡検査時に不在の場合には、被験者は記入済みの被験者質問票を封筒に入れて封をし、治験コーディネーターに渡すこととした。

5.3.5.1-2 Table 5-1 から引用

## 3.2 試験成績

### 3.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.3-3 に示す。

全体として 608 例の被験者を無作為割付けした（PICOPREP 投与群 307 例、HalfLytely 投与群 301 例）。このうち 5 例（PICOPREP 投与群 2 例、HalfLytely 投与群 3 例）は治験薬を投与されなかったため、全ての解析から除外された。全体として 603 例に治験薬を投与した（PICOPREP 投与群 305 例、HalfLytely 投与群 298 例）。治験薬を投与された PICOPREP 投与群の 304/305 例（99.7%）及び HalfLytely 投与群の 295/298 例（99.0%）が試験を完了した。全体として 4 例が試験を中止し、その中止理由は、PICOPREP 投与群の 1 例は同意撤回であり、HalfLytely 投与群の 1 例は有害事象（悪心）、1 例は服薬不遵守、もう 1 例は不十分な前処置により内視鏡検査を実施できなかったことによる中止であった。

**表 2.7.6.3-3 被験者の内訳**

| | Treatment Group | | |
|---|---|---|---|
| | **PICOPREP** | **HalfLytely** | **Total** |
| Total randomized | 307 | 301 | 608 |
| Not treated | 2 | 3 | 5 |
| Withdrawal by subject | 2 | 2 | 4 |
| Lost to follow-up | 0 | 1 | 1 |
| Total treated | 305 | 298 | 603 |
| Total completed, n (%) | 304 (99.7) | 295 (99.0) | 599 (99.3) |
| Total discontinuations, n (%) | 1 (0.3) | 3 (1.0) | 4 (0.7) |
| Withdrawal by subject | 1 (0.3) | 0 | 1 (0.2) |
| Adverse event | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Noncompliance with study drug | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |
| Other[a] | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) |

注： 2 例の被験者は、無作為割付けされた投与群とは異なる治験薬を投与されたため、実際に投与された投与群の被験者として集計した。この 2 例（無作為割付けされた投与群が PICOPREP 投与群及び HalfLytely 投与群の各 1 例）は、ITT 解析対象集団では無作為割付けされた投与群に含め、PP 解析対象集団からは除外した。
a. 中止理由「その他」：（HalfLytely 投与群 1 例）不十分な前処置により、内視鏡検査を実施できなかった。

5.3.5.1-2 Table 7-1 から引用

### 3.2.2 解析対象集団

解析対象集団を表 2.7.6.3-4 に示す。

治験薬を投与された 603 例（PICOPREP 投与群 305 例、HalfLytely 投与群 298 例）のうち各投与群 1 例は、それぞれ同意撤回及び有害事象による試験中止により有効性を全く評価されなかったため、これら 2 例を ITT 解析対象集団から除外した。したがって ITT 解析対象集団は PICOPREP 投与群 304 例、HalfLytely 投与群 297 例であった。ITT 解析対象集団 601 例のうち 50 例（PICOPREP 投与群 27 例、HalfLytely 投与群 23 例）には、治験実施計画書からの重大な逸脱（選択・除外基準違反、併用禁止薬の使用、有効性評価の不備、及び無作為化の誤り）が認められたため、これら 50 例を PP 解析対象集団から除外した。無作為化の誤りが認められた 2 例（各投与群 1 例）は、安全性解析対象集団では実際に投与された投与群に、ITT 解析集団では無作為割付けされた投与群に含め、PP 解析対象集団からは除外した。

**表 2.7.6.3-4　解析対象集団**

| | Treatment Group | | |
|---|---|---|---|
| | **PICOPREP** | **HalfLytely** | **Total** |
| Total treated / Safety Analysis Set | 305 | 298 | 603 |
| Excluded from Intent-to-Treat Analysis Set | 1 | 1 | 2 |
| Did not have an efficacy assessment performed | 1 | 1 | 2 |
| Intent-to-Treat Analysis Set | 304 | 297 | 601 |
| Excluded from Per Protocol Analysis Set | 27 | 23 | 50 |
| Per Protocol Analysis Set | 277 | 274 | 551 |

注： 安全性解析対象集団は、実際に投与された治験薬に基づく。ITT 及び PP 解析対象集団は、無作為割付けされた（予定された）投与群に基づく。
5.3.5.1-2 Table 7-2 から引用

ITT 解析対象集団を対象として Visit 3 での大腸内視鏡検査の実施状況を表 2.7.6.3-5 に示す。

ITT 解析対象集団の定義により、ITT 解析対象集団の全ての被験者が内視鏡検査を受けていた。内視鏡検査を完了できなかった被験者は、PICOPREP 投与群 2 例（0.7%）及び HalfLytely 投与群 4 例（1.3%）であった。内視鏡検査を完了できなかった理由が前処置の質であった被験者は、PICOPREP 投与群 1 例及び HalfLytely 投与群 3 例であった。

**表 2.7.6.3-5　Visit 3 での大腸内視鏡検査の実施状況（ITT 解析対象集団）**

| Disposition of Colonoscopy Outcome | Treatment Group | | Total |
|---|---|---|---|
| | PICOPREP (N = 304) | HalfLytely (N = 297) | (N = 601) |
| Was colonoscopy performed? | | | |
| No, n (%) | 0 | 0 | 0 |
| Yes, n (%) | 304 (100) | 297 (100) | 601 (100) |
| Colonoscopy performed but incomplete? | | | |
| No, n (%) | 302 (99.3) | 293 (98.7) | 595 (99.0) |
| Yes, n (%) | 2 (0.7) | 4 (1.3) | 6 (1.0) |
| Reason for incomplete colonoscopy | | | |
| Quality of preparation | 1 | 3 | 4 |
| Other[a] | 1 | 1 | 2 |

a.　理由「その他」：（PICOPREP 投与群 1 例）構造異常、視界遮断、肝後方の屈曲；（HalfLytely 投与群 1 例）極度の直腸-S 字結腸の伸長。

5.3.5.1-2 Table 7-3 から引用

## 3.2.3　人口統計学的データ及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団を対象として人口統計学的データを表 2.7.6.3-6 に示す。

安全性解析対象集団、ITT 解析対象集団、及び PP 解析対象集団のいずれでも、人口統計学的データについて投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

安全性解析対象集団全体では、女性が 58.9%、白人が 88.4%、65 歳未満が 83.4%と大半を占めた。安全性解析対象集団全体の平均年齢は 55.2 歳（範囲：19～80 歳）であった。

**表 2.7.6.3-6　人口統計学的データ（安全性解析対象集団）　1/2**

| Demographic Characteristic | Treatment Group: PICOPREP N = 305 | Treatment Group: HalfLytely N = 298 | Total N = 603 | p-value[a] |
|---|---|---|---|---|
| Age (years) | | | | 0.3115 |
| Mean (SD) | 54.8 (10.04) | 55.7 (10.00) | 55.2 (10.02) | |
| Median | 55.0 | 56.0 | 55.0 | |
| Range | 22 – 77 | 19 – 80 | 19 – 80 | |
| Age range, n (%) | | | | |
| 16[b]-64 | 253 (83.0) | 250 (83.9) | 503 (83.4) | |
| ≥65 | 52 (17.0) | 48 (16.1) | 100 (16.6) | |
| Sex, n (%) | | | | 0.8686 |
| Male | 124 (40.7) | 124 (41.6) | 248 (41.1) | |
| Female | 181 (59.3) | 174 (58.4) | 355 (58.9) | |
| Race, n (%) | | | | 0.2409 |
| White | 265 (86.9) | 268 (89.9) | 533 (88.4) | |
| Black/African American | 36 (11.8) | 27 (9.1) | 63 (10.4) | |
| American Indian/Alaska Native | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) | |
| Asian | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) | |
| Native Hawaiian/Other Pacific Islander | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) | |
| Other | 3 (1.0) | 0 | 3 (0.5) | |
| Ethnicity, n (%) | | | | 0.7723 |
| Hispanic or Latino | 7 (2.3) | 5 (1.7) | 12 (2.0) | |
| Not Hispanic or Latino | 298 (97.7) | 293 (98.3) | 591 (98.0) | |
| Height (cm) | | | | 0.8487 |
| Mean (SD) | 169.8 (10.80) | 169.7 (9.50) | 169.7 (10.17) | |
| Median | 167.6 | 167.6 | 167.6 | |
| Range | 139.7 – 198.1 | 147.3 – 198.1 | 139.7 - 198.1 | |
| Weight (kg) | | | | 0.8007 |
| Mean (SD) | 85.1 (19.81) | 85.5 (20.64) | 85.3 (20.21) | |
| Median | 83.2 | 83.6 | 83.4 | |
| Range | 48.6 – 154.9 | 46.6 – 163.6 | 46.6 – 163.6 | |

**表 2.7.6.3-6　人口統計学的データ（安全性解析対象集団）　2/2**

| Demographic Characteristic | Treatment Group: PICOPREP N = 305 | Treatment Group: HalfLytely N = 298 | Total N = 603 | p-value[a] |
|---|---|---|---|---|
| Body Mass Index (kg/m$^2$) | | | | 0.8021 |
| Mean (SD) | 29.4 (5.68) | 29.6 (6.34) | 29.5 (6.01) | |
| Median | 28.6 | 29.2 | 28.8 | |
| Range | 18.3 – 49.8 | 16.6 – 54.4 | 16.6 – 54.4 | |

SD=標準偏差
a.　平均値の投与群間比較は Wilcoxon 順位和検定に基づく。被験者の割合の投与群間比較は Fisher の正確検定に基づく。
b.　集計上の年齢カテゴリは 16～64 歳であるが、本試験では 18 歳以上を対象としており、実際に 18 歳未満の被験者はいなかった。
5.3.5.1-2 Table 7-4 から引用

投与群によらず、安全性解析対象集団の被験者の大半が病歴を有していた（PICOPREP 投与群 99.3%、HalfLytely 投与群 97.7%）。多く報告された病歴は胃腸系（PICOPREP 投与群 77.4%、HalfLytely 投与群 73.2%）、腎／生殖器泌尿器系（PICOPREP 投与群 64.6%、HalfLytely 投与群 61.4%）、心血管系（PICOPREP 投与群 56.7%、HalfLytely 投与群 56.0%）及び筋骨格系（PICOPREP 投与群 54.1%、HalfLytely 投与群 54.7%）であった。

ベースライン時の身体検査で臨床的に問題となる所見が認められた被験者はいなかった。

安全性解析対象集団のうち、本試験開始前に少なくとも 1 剤を投与されていた被験者の割合は、PICOPREP 投与群 13.8%、HalfLytely 投与群 12.1%であった。全体として、比較的多く報告された前治療薬は、鉄剤（1.0%）、マクロゴール（1.0%）、アスピリン（0.8%）及び hydrocodone／アセトアミノフェン配合剤（0.7%）であった。

安全性解析対象集団の全ての被験者が、併用薬を少なくとも 1 剤投与された。治験薬投与開始後に投与された薬剤として最も多く報告されたものは、内視鏡検査のために通常投与される鎮静剤及び鎮痛剤であった。

## 3.2.4　曝露状況及び服薬遵守状況

本試験では、PICOPREP は 2 日間投与（内視鏡検査前日と当日に分けて 2 回投与）、HalfLytely は 1 日間投与であり、曝露日数は算出しなかった。

被験者日誌による治験薬の服薬記録の要約を表 2.7.6.3-7 に示す。

処方された治験薬を全て服薬した被験者の割合は、HalfLytely 投与群よりも PICOPREP 投与群で高かった。被験者日誌によると、PICOPREP 投与群では、処方された治験薬を全て服薬した被験者の割合は 99.7%であり、各回の治験薬服薬後に指示された回数の飲料を飲用した被験者の割合は 99.3%であった。HalfLytely 投与群では、処方された治験薬を全て服用した被験者は 91.4%であった。

**表 2.7.6.3-7　被験者日誌による治験薬の服薬記録の要約（安全性解析対象集団）**

| Treatment Group | Time Schedule | Question Related to Study Drug | Responses | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Yes n (%) | No n (%) | Total n (%) |
| PICOPREP N = 305 | Day before procedure: first pouch between 5:00 PM and 9:00 PM | Did you drink all the study medication? | 304 (100) | 0 | 304 (100) |
| | | Did you drink all 5 glasses of liquid? | 300 (99.3) | 2 (0.7) | 302 (100) |
| | Day of procedure: second pouch at least 5 hours before and no longer than 9 hours before procedure | Did you drink all the study medication? | 303 (99.7) | 1 (0.3) | 304 (100) |
| | | Did you drink all 3 glasses of liquid? | 301 (99.7) | 1 (0.3) | 302 (100) |
| HalfLytely N = 298 | Day before procedure | Did you drink all the study medication? | 267 (91.4) | 25 (8.6) | 292 (100) |

5.3.5.1-2 Table 8-1 から引用

治験薬の服薬遵守状況は、被験者日誌の記録から確認した。PICOPREP 投与群の 94.8%及び HalfLytely 投与群の 96.6%の被験者が、治験コーディネーターに指定された時刻の± 30 分以内に治験薬の服薬を開始した。

## 3.2.5　有効性の結果

### 3.2.5.1　主要評価項目

有効性の主要評価項目を Aronchick スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率とし、Visit 3 での大腸内視鏡検査時の盲検評価者による評価で、Aronchick スケールの Excellent 及び Good に分類された被験者（有効例）の割合と定義した。

主要評価項目の非劣性解析の結果を表 2.7.6.3-8 に示す。PICOPREP 投与群の Aronchick スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率は HalfLytely 投与群よりも高く、ITT 解析対象集団で 84.2%対 74.4%、PP 解析対象集団で 84.8%対 75.5%であった。全般的腸管洗浄度の有効率の投与群間差（PICOPREP 投与群－HalfLytely 投与群）の片側 97.5%信頼区間の下限値は、ITT 解析対象集団で 3.4%、PP 解析対象集団で 2.7%であり、いずれの解析対象集団でも-9%を上回ったことから、PICOPREP の対照薬に対する非劣性が示された。さらに、これらの信頼区間の下限値が 0%を上回ったことから、いずれの解析対象集団でも、全般的腸管洗浄効果における PICOPREP の対照薬に対する優越性が示された。

有効率の投与群間差（オッズ比）は、いずれの解析対象集団でも、治験実施医療機関の間で同様であった〔治験実施医療機関の間の Breslow-Day 検定（両側 p 値）、ITT 解析対象集団で p=0.3308、PP 解析対象集団で p=0.3764〕。

**表 2.7.6.3-8　Visit 3 での大腸内視鏡検査時の盲検評価者による 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（ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団）**

| Analysis Set | Statistic | PICOPREP | HalfLytely | Treatment Difference: PICOPREP minus HalfLytely | 1-Sided 97.5% CI |
|---|---|---|---|---|---|
| Intent-to-Treat | N | 304 | 297 | | |
| | Responders[a], n (%) | 256 (84.2) | 221 (74.4) | 9.8 | 3.4[b] |
| Per Protocol | N | 277 | 274 | | |
| | Responders[a], n (%) | 235 (84.8) | 207 (75.5) | 9.3 | 2.7[b] |

CI=信頼区間、n=有効例数、N=解析対象例数、%=(n/N)×100
注：　ITT 解析対象集団を対象とした解析では、洗浄効果が不明であった HalfLytely 投与群の 2 例を無効例に分類した。
a.　Aronchick スケールの Excellent 及び Good に分類された被験者（有効例）
b.　PICOPREP 投与群の HalfLytely 投与群に対する非劣性かつ優越性を示す。
5.3.5.1-2 Table 9-1 から引用

## 3.2.5.2　副次評価項目

### 3.2.5.2.1　Ottawaスケールに基づく上行結腸の洗浄度

有効性の重要な副次評価項目を Ottawa スケールに基づく上行結腸洗浄度の有効率とし、Visit 3 での大腸内視鏡検査時の盲検評価者による評価で、Ottawa スケールの Excellent、Good 及び Fair（それぞれスコア 0、1 及び 2）に分類された被験者（有効例）の割合と定義した。

Ottawa スケールに基づく上行結腸洗浄度の有効率の非劣性解析の結果を表 2.7.6.3-9 に示す。PICOPREP 投与群の Ottawa スケールに基づく上行結腸洗浄度の有効率は HalfLytely 投与群よりも高く、ITT 解析対象集団で 89.5%対 78.8%、PP 解析対象集団で 90.3%対 79.2%であった。これらの有効率の投与群間差の片側 97.5%信頼区間の下限値が、いずれの解析対象集団でも-9%を上回ったことから、PICOPREP の対照薬に対する非劣性が示された。さらに、これらの信頼区間の下限値が 0%を上回ったことから、いずれの解析対象集団でも、上行結腸洗浄効果における PICOPREP の対照薬に対する優越性が示された。

**表 2.7.6.3-9　Visit 3 での大腸内視鏡検査時の盲検評価者による Ottawa スケールに基づく上行結腸洗浄度の有効率の非劣性解析（ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団）**

| Population | PICOPREP n/N (%) | HalfLytely n/N (%) | Treatment Difference: PICOPREP minus HalfLytely | 1-Sided 97.5% CI |
|---|---|---|---|---|
| Intent-to-Treat Responders[a] | 272/304 (89.5) | 234/297 (78.8) | 10.7 | 4.9[b] |
| Per Protocol Responders[a] | 250/277 (90.3) | 217/274 (79.2) | 11.1 | 5.1[b] |

CI=信頼区間、n=有効例数、N=解析対象例数、%=(n/N)×100
注：　ITT 解析対象集団を対象とした解析では、洗浄効果が不明であった PICOPREP 投与群の 1 例及び HalfLytely 投与群の 2 例を無効例に分類した。
a.　Ottawa スケールの Excellent、Good 及び Fair に分類された被験者（有効例）
b.　PICOPREP 投与群の HalfLytely 投与群に対する非劣性かつ優越性を示す。
5.3.5.1-2 Table 9-3 から引用

### 3.2.5.2.2 Ottawaスケールによるその他の評価

#### 3.2.5.2.2.1 Ottawaスケールに基づく大腸部位別腸管洗浄度

Ottawa スケールに基づく大腸部位別〔上行結腸、中位結腸（横行結腸・下行結腸）、直腸-S 状結腸〕の腸管洗浄度の有効率の非劣性解析の結果を表 2.7.6.3-10 に示す。PICOPREP 投与群の Ottawa スケールに基づく中位結腸（横行結腸・下行結腸）及び直腸-S 状結腸の洗浄度の有効率は HalfLytely 投与群よりも高く、中位結腸（横行結腸・下行結腸）について ITT 解析対象集団で 92.4%対 85.9%、PP 解析対象集団で 92.8%対 86.5%であり、直腸-S 状結腸について ITT 解析対象集団で 92.4%対 87.2%、PP 解析対象集団で 92.4%対 87.6%であった。これら二つの大腸部位の有効率の投与群間差の片側 97.5%信頼区間の下限値がいずれの解析対象集団でも-9%を上回ったことから、PICOPREP の対照薬に対する非劣性が示された。さらに、これらの信頼区間の下限値は、ITT 解析対象集団ではこれら二つの大腸部位について、PP 解析対象集団では中位結腸（横行結腸・下行結腸）について 0%を上回ったことから、中位結腸（横行結腸・下行結腸）の洗浄効果における PICOPREP の対照薬に対する優越性が示された。

また、ITT 解析対象集団を対象として、Ottawa スケールに基づく 3 つの大腸部位を通した全体的な腸管洗浄度の有効率を評価した結果、PICOPREP 投与群の有効率は HalfLytely 投与群よりも高く、86.8%対 75.4%であった。この有効率の投与群間差の片側 97.5%信頼区間の下限値が 0%を上回ったことから、3 つの大腸部位を通しての腸管洗浄効果における PICOPREP の対照薬に対する優越性が示された。

**表 2.7.6.3-10 Visit 3 での大腸内視鏡検査時の盲検評価者による 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（ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団）**

| Population | Area of Colon | PICOPREP n/N (%) | HalfLytely n/N (%) | PICOPREP minus HalfLytely | 1-Sided 97.5% CI |
|---|---|---|---|---|---|
| Intent-to-Treat | | | | | |
| Responders[a] | Ascending colon | 272/304 (89.5) | 234/297 (78.8) | 10.7 | 4.9[b] |
| | Mid colon | 281/304 (92.4) | 255/297 (85.9) | 6.6 | 1.6[b] |
| | Recto-sigmoid colon | 281/304 (92.4) | 259/297 (87.2) | 5.2 | 0.4[b] |
| | Overall: Ascending, mid, and recto-sigmoid colon | 264/304 (86.8) | 224/297 (75.4) | 11.4 | 5.2[b] |
| Per Protocol | | | | | |
| Responders[a] | Ascending colon | 250/277 (90.3) | 217/274 (79.2) | 11.1 | 5.1[b] |
| | Mid colon | 257/277 (92.8) | 237/274 (86.5) | 6.3 | 1.2[b] |
| | Recto-sigmoid colon | 256/277 (92.4) | 240/274 (87.6) | 4.8 | -0.2[c] |

CI=信頼区間、n=有効例数、N=解析対象例数、%=(n/N)×100

注： ITT 解析対象集団を対象とした解析では、上行結腸について洗浄効果が不明であった PICOPREP 投与群の 1 例及び上行結腸及び中位結腸（横行結腸・下行結腸）の洗浄効果が不明であった HalfLytely 投与群の 2 例を無効例に分類した。

a. Ottawa スケールの Excellent、Good 及び Fair に分類された被験者（有効例）
b. PICOPREP 投与群の HalfLytely 投与群に対する非劣性かつ優越性を示す。
c. PICOPREP 投与群の HalfLytely 投与群に対する非劣性を示す。

5.3.5.1-2 Table 9-4 から引用

### 3.2.5.2.2.2 Ottawaスケールの全般的残渣量評価

Ottawa スケールの全般的残渣量を評価した結果、スコア（0=少量、1=中等量、2=多量）別の被験者の割合は、両投与群間でおおむね同程度であり、ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団のいずれの解析対象集団でも、統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.3-11）。

**表 2.7.6.3-11 Visit 3 での大腸内視鏡検査時の盲検評価者による Ottawa スケールの全般的残渣量スコア別の被験者の内訳（ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団）**

| Analysis Set | Fluid Assessment Category | Number (%) of Subjects | | Wilcoxon Rank Sum Test p-value |
|---|---|---|---|---|
| | | PICOPREP | HalfLytely | |
| Intent-to-Treat[a] | | N=303 | N=296 | 0.2465 |
| | Small | 185 (61.1) | 165 (55.7) | |
| | Moderate | 98 (32.3) | 113 (38.2) | |
| | Large | 20 (6.6) | 18 (6.1) | |
| Per Protocol | | N=277 | N=274 | 0.6853 |
| | Small | 165 (59.6) | 156 (56.9) | |
| | Moderate | 92 (33.2) | 103 (37.6) | |
| | Large | 20 (7.2) | 15 (5.5) | |

N=解析対象例数
a. ITT 解析対象集団のうち PICOPREP 投与群の 1 例及び HalfLytely 投与群の 1 例は全般的残渣量評価が欠測であったため、これらの被験者を解析から除外した。
5.3.5.1-2 Table 9-5 から引用

### 3.2.5.2.2.3 Ottawaスケールの合計スコア

Ottawa スケールの合計スコアは、大腸部位別〔上行結腸、中位結腸（横行結腸・下行結腸）、直腸-S 状結腸〕の腸管洗浄度の各スコア（0～4）と全般的残渣量のスコア（0=少量、1=中等量、2=多量）を加算したスコアであり、スコアが低いほど腸管洗浄効果が高かったことを示す。ITT 解析対象集団の Visit 3 での Ottawa スケールの合計スコアの平均値は、PICOPREP 投与群で 4.6、HalfLytely 投与群で 5.5 であり、臨床的にも統計学的（Wilcoxon 順位和検定、p=0.0002）にも、HalfLytely 投与群よりも PICOPREP 投与群の腸管洗浄効果が高かったことが示された。

### 3.2.5.2.3 治験薬の受容性に関する被験者質問票調査

大腸内視鏡検査当日の大腸内視鏡検査前に、被験者質問票を用いて、被験者による治験薬の受容性を調査した。

治験薬の受容性に関する被験者質問票への被験者の回答は、調査した項目のいずれについても、臨床的に明らかに、かつ、一貫して、対照薬よりも PICOPREP に対して好ましい回答であった。PICOPREP 投与群の被験者は HalfLytely 投与群の被験者よりも高い割合で、治験薬は飲みやすかった又は非常に飲みやすかったと回答し（89.4%対 29.1%）、治験薬の味は良い又は大変良いと回答した（73.9%対 21.5%）。同様に、PICOPREP 投与群の被験者は HalfLytely 投与群の被験者よりも高い割合

で、治験薬の全般的な印象は大変良いと回答し（46.8%対 16.6%）、今後の大腸内視鏡検査でも同じ処方を医師に依頼したいと回答した（96.0% 対 54.7%）。

## 3.2.6 安全性の結果

### 3.2.6.1 有害事象

以下、有害事象とは、治験薬投与期間中に発現した有害事象（TEAEs）を指す。

#### 3.2.6.1.1 有害事象の内容と発現率

安全性解析対象集団の有害事象の概要を表 2.7.6.3-12 に示す。

安全性解析対象集団の有害事象の発現率は PICOPREP 投与群 69.2%、HalfLytely 投与群 72.8%、副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象、Adverse Drug Reactions: ADRs）の発現率は PICOPREP 投与群 6.2%、HalfLytely 投与群 8.7%であり、いずれも投与群間で同程度であった。高度の有害事象を発現した被験者は、PICOPREP 投与群の 2 例（0.7%）及び HalfLytely 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、PICOPREP 投与群の 1 例（0.3%）及び HalfLytely 投与群の 2 例（0.7%）に発現した。有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は、HalfLytely 投与群の 1 例（0.3%）であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、PICOPREP 投与群及び HalfLytely 投与群ともに低く、投与群間で同程度であり、臨床的に意味のある差は認められなかった。

**表 2.7.6.3-12 有害事象の概要（安全性解析対象集団）**

| Category | PICOPREP N = 305 n (%) | HalfLytely N = 298 n (%) |
|---|---|---|
| Any TEAE | 211 (69.2) | 217 (72.8) |
| Incidence of deaths | 0 | 0 |
| Incidence of SAEs | 1 (0.3) | 2 (0.7) |
| Incidence of TEAEs leading to discontinuation of study drug | 0 | 1 (0.3) |
| Incidence of severe TEAEs | 2 (0.7) | 6 (2.0) |
| Incidence of ADRs[a] | 19 (6.2) | 26 (8.7) |

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
注： 同じカテゴリの有害事象を複数件発現した被験者は、そのカテゴリで 1 例として集計した。
a. 治験薬との因果関係は、治験責任医師により「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（ADRs）として集計した。
5.3.5.1-2 Table 10-1 から引用

有害事象を表 2.7.6.3-13 に示す。

PICOPREP 投与群でよくみられた有害事象は、大腸内視鏡検査の所見として報告されたものであり、発現率の高い順に、憩室（19.7%）、大腸腺腫（18.4%）、痔核（17.7%）及び結腸ポリープ（17.0%）であった。大腸内視鏡所見以外の有害事象のうち、PICOPREP 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。

ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。PICOPREP 投与群では高度の有害事象は 2 例（0.7%）に発現し、その内訳は、急性膵炎、腹痛の各 1 例であった。いずれも治験薬との因果関係は「unrelated」又は「unlikely」と判定された。HalfLytely 投与群では高度の有害事象は 6 例（2.0%）に発現し、その内訳は、腹痛 2 例、結腸癌 1 例、背部痛 1 例、下痢、悪心及び嘔吐 1 例、関節痛及び関節リウマチ 1 例であった。このうち腹痛 1 例を除いて、治験薬との因果関係は「unrelated」又は「unlikely」と判定された。

**表 2.7.6.3-13 有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%超）（安全性解析対象集団）**

| Preferred Term | PICOPREP N = 305 n (%) | HalfLytely N = 298 n (%) |
|---|---|---|
| Any treatment-emergent adverse event | 211 (69.2) | 217 (72.8) |
| 憩室 | 60 (19.7) | 72 (24.2) |
| 痔核 | 54 (17.7) | 59 (19.8) |
| 大腸腺腫 | 56 (18.4) | 51 (17.1) |
| 結腸ポリープ | 52 (17.0) | 51 (17.1) |
| 悪心 | 15 (4.9) | 14 (4.7) |
| 腸憩室 | 11 (3.6) | 16 (5.4) |
| 直腸ポリープ | 12 (3.9) | 13 (4.4) |
| 頭痛 | 13 (4.3) | 7 (2.3) |
| 嘔吐 | 5 (1.6) | 11 (3.7) |
| 結腸直腸ポリープ | 9 (3.0) | 3 (1.0) |
| 結腸メラノーシス | 1 (0.3) | 7 (2.3) |
| 直腸腺腫 | 7 (2.3) | 3 (1.0) |

注： 同じカテゴリの有害事象を複数件発現した被験者は、そのカテゴリで 1 例として集計した。
事象名：MedDRA version 13.0
5.3.5.1-2 Table 10-2 から引用

副作用を表 2.7.6.3-14 に示す。

副作用のうち、PICOPREP 投与群での発現率が 1%以上であった事象は、悪心（2.6%）、頭痛（1.6%）及び嘔吐（1.0%）のみであった。副作用の個々の事象の発現率は、投与群間でおおむね同程度であった。

**表 2.7.6.3-14 副作用（いずれかの投与群で発現率 1%以上）（安全性解析対象集団）**

| Preferred Term | PICOPREP N = 305 n (%) | HalfLytely N = 298 n (%) |
|---|---|---|
| Any adverse drug reaction[a] | 19 (6.2) | 26 (8.7) |
| 悪心 | 8 (2.6) | 11 (3.7) |
| 嘔吐 | 3 (1.0) | 10 (3.4) |
| 頭痛 | 5 (1.6) | 5 (1.7) |
| 悪寒 | 0 | 3 (1.0) |

注： 同じカテゴリの有害事象を複数件発現した被験者は、そのカテゴリで 1 例として集計した。
a. 治験薬との因果関係は、治験責任医師により「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（ADRs）として集計した。
事象名：MedDRA version 13.0
5.3.5.1-2 Table 10-3 から引用

## 3.2.6.1.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験中に死亡した被験者はいなかった。

重篤な有害事象一覧を表 2.7.6.3-15 に示す。

重篤な有害事象は、PICOPREP 投与群では急性膵炎 1 例であり、HalfLytely 投与群では非心臓性胸痛 1 例、結腸癌 1 例であった。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た。いずれの転帰も回復であった。

**表 2.7.6.3-15 重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）**

| Subject | Age /Sex / Race | Preferred Term | Start Day | Stop Day | Intensity / Relationship | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PICOPREP | | | | | | |
| 101-125 | 56/ F/ White | 急性膵炎 | 3 | 8 | Severe / Unlikely | Recovered |
| HalfLytely | | | | | | |
| 102-036 | 63/ F/ White | 結腸癌 | 14 | 20 | Severe / Unrelated | Recovered |
| 107-019 | 51/ M/ White | 非心臓性胸痛 | 22 | 22 | Mild / Unrelated | Recovered |

F=女性、M=男性
事象名：MedDRA version 13.0
5.3.5.1-2 Table 10-4 から引用

## 3.2.6.1.3 投与中止に至った有害事象及び他の重要な有害事象

有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は、HalfLytely 投与群の 1 例（0.3%）であった。

この被験者は、Day 1〔治験薬投与開始日（大腸内視鏡検査前日）〕に中等度の悪心を発現し、治験薬（対照薬）の投与が中止された。この悪心と治験薬との因果関係は「probable」と治験責任医師により判定された。被験者は同日に回復した。

その他の重要な有害事象は認められなかった。

### 3.2.6.2 臨床検査値

血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及び尿検査について、規定の各評価日でのベースラインからの平均変化量はおおむね小さく、投与群間で同程度であった。

ベースラインで基準値範囲内であったが、Visit 3 で基準値範囲外へと変化した臨床検査値は、腸管洗浄処置により予測される変化であった。PICOPREP がマグネシウムを含むため、Visit 3 でマグネシウム値が基準値上限を超えた被験者の割合は、PICOPREP 投与群で 11.6%であった。尿検査パラメータを評価した結果、Visit 3 の時点で尿 pH が異常値へと変化した被験者の割合は、PICOPREP 投与群（23.4%）で HalfLytely 投与群（7.6%）よりも高く、マグネシウム排泄量の増加と関連すると考えられた。これらのパラメータの変化は Visit 4 までに消失し、Visit 4、5 及び 6 の臨床検査値は投与群間でおおむね同様であった。マグネシウム値以外の臨床検査項目では、顕著な異常値の発現率は低く、いずれの Visit でも投与群間で同程度であった。

### 3.2.6.3 バイタルサイン等

バイタルサインデータを評価した結果、PICOPREP 投与群及び HalfLytely 投与群ともに、治験薬投与後の臥位又は立位血圧若しくは脈拍数に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

心電図データを評価した結果、心拍数に問題となる変化は認められなかった。PR 間隔及び QRS 間隔の測定結果から、PICOPREP は、房室伝導又は心臓の脱分極に影響を及ぼす徴候を示さなかった。QTcF に問題となる変化が認められなかったことから、PICOPREP は、心臓の再分極に臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。臨床的に問題となる波形の変化は認められなかった。

## 3.3 結論

- 本試験の結果、大腸内視鏡検査前処置剤として、PICOPREP は有効かつ安全で受容性が良好であることが示された。
- Aronchick スケールに基づく評価の結果、大腸内視鏡検査前処置での全般的腸管洗浄効果は、HalfLytely よりも PICOPREP が優れていた。
- Ottawa スケールに基づく評価の結果、大腸内視鏡検査前処置での上行結腸洗浄効果は、HalfLytely よりも PICOPREP が優れていた。
- Ottawa スケールに基づく評価の結果、中位結腸（横行結腸・下行結腸）及び直腸-S 状結腸の洗浄効果並びに 3 つの大腸部位〔上行結腸、中位結腸（横行結腸・下行結腸）、直腸-S 状結腸〕を通しての腸管洗浄効果は、HalfLytely よりも PICOPREP が優れていた。
- PICOPREP 投与群の被験者は HalfLytely 投与群の被験者よりも高い割合で、治験薬は飲みやすかった又は非常に飲みやすかったと回答し（89.4%対 29.1%）、治験薬の味は良い又は大変良いと回答した（73.9%対 21.5%）。同様に、PICOPREP 投与群の被験者は HalfLytely 投与群の被験者よりも高い割合で、治験薬の全般的な印象は大変良いと回答し（46.8%対 16.6%）、今後の大腸内視鏡検査でも同じ処方を医師に依頼したいと回答した（96.0% 対 54.7%）。
- PICOPREP に起因する安全性上の懸念又は新たな有害事象は認められなかった。

- 臨床検査値、心電図又は身体所見（体位性変化に関する脈拍数及び血圧の反復測定を含む）に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

## 4　米国第Ⅲ相臨床試験［FE2009-02：参考資料 5.3.5.1-3］

標題：A Randomized, Assessor-Blinded, Multi-Center Study Investigating the Efficacy, Safety and Tolerability of “Day Before” PICOPREP™ for Oral Administration versus HalfLytely® for Colon Cleansing in Preparation for Colonoscopy
大腸内視鏡検査前処置としての腸管洗浄を目的とした PICOPREP（FE 999169 配合内用剤）の経口「前日投与」の有効性、安全性及び受容性を、HalfLytely を対照として検証する、無作為化、評価者盲検、多施設共同試験

### 4.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1 に、観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.4-2 に示す。

**表 2.7.6.4-1　試験方法の概要　1/4**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 主目的<br>• 大腸内視鏡検査の前処置で、PICOPREP の全般的腸管洗浄度が HalfLytely に対して非劣性であることを示す。<br>副次目的<br>• 非劣性の検証により、上行結腸洗浄における PICOPREP の有効性を示す。<br>• 大腸内視鏡検査前に治験実施医療機関にて実施する、被験者質問票調査によって、前処置の受容性を評価する。<br>• 有害事象、臨床検査値及び身体所見の収集により、安全性及び忍容性を評価する。 |
| 開発のフェーズ | 第Ⅲ相 |
| 試験デザイン | 無作為化、多施設共同、評価者盲検、実薬対照、非劣性試験 |
| 対象 | 待機的に大腸内視鏡検査を必要とする患者 |
| 選択基準 | 以下の全ての基準に合致する患者を本試験の適格な患者とした。<br>1. 待機的な大腸内視鏡検査が予定されている 18 歳以上 80 歳以下の男性及び女性<br>2. 女性患者は、閉経後であるか（45 歳以上で、他に医学的原因がないにもかかわらず 12 ヵ月以上月経がない）、外科的な理由により妊娠しない、又は試験中を通して医学的に認められている避妊を行うことに同意している患者<br>3. 妊娠の可能性がある女性患者は、スクリーニング時と無作為割付け時に妊娠検査を行い、妊娠していないことが確認できた患者<br>4. 大腸内視鏡検査前の 1 ヵ月間に、1 週間に 3 回以上の自然な排便があった患者<br>5. 全ての試験の手順を完了し、試験での指示を遵守する意思、能力及び適性がある患者<br>6. スクリーニング時に同意文書に署名した患者 |

**表 2.7.6.4-1　　試験方法の概要　2/4**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 除外基準 | 以下の基準に一つでも抵触した患者は本試験から除外した。<br>1. 急性の外科的腹部疾患（急性腸閉塞又は腸穿孔など）がある患者<br>2. 活動性（急性／増悪／高度／コントロール不良）の炎症性腸疾患（IBD）がある患者<br>3. 以前に大腸の手術を受けたことがある患者（虫垂切除、痔核手術、過去の内視鏡的処置は除く）<br>4. 結腸の疾患（中毒性巨大結腸症、中毒性結腸炎、特発性偽性腸閉塞、腸運動低下）がある患者<br>5. 腹水がある患者<br>6. 消化管疾患（活動性潰瘍、胃流出路閉塞、胃内容物停留、胃不全麻痺、イレウス）がある患者<br>7. 上部消化管手術（胃切除、胃緊縛術、胃バイパス術）を受けた患者<br>8. コントロール不良の狭心症、過去 3 ヵ月以内の心筋梗塞、うっ血性心不全、又はコントロール不良の高血圧症の患者<br>9. 腎機能不全患者（本試験に参加する被験者は、血清クレアチニン値及び血清カリウム値が基準値範囲内にあることとした。）<br>10. 本試験での治験薬投与前 30 日以内（消失半減期が 15 日を超える薬剤を使用する治験の場合は 60 日以内）に他の治験に参加した患者<br>11. スクリーニング時に臨床的に問題となる臨床検査値異常（試験開始前から存在する電解質異常を含み、治験責任医師が、本試験の評価に影響を与えると考える臨床経過により判断する）を認める患者<br>12. 治験薬の有効成分に対する過敏症がある患者 |
| 被験者数 | 目標被験者数：600 例（無作為化被験者数として、各投与群約 300 例）<br>無作為化被験者数：603 例<br>投与被験者数：598 例（PICOPREP 投与群 296 例、HalfLytely 投与群 302 例）<br><br>被験者数の設定根拠：<br>FE 2009-01 試験と同様に非劣性限界値を選択した。PICOPREP 投与群及び HalfLytely 投与群の両投与群の有効率を 85%、非劣性限界値 9.0%、検出力 85%、片側有意水準 0.025 と仮定したとき、必要な被験者数は各投与群 287 例と算出された。仮定からの逸脱を考慮し、全体として 600 例（各投与群約 300 例）を、無作為化目標被験者数と設定した。 |
| 治験薬 | 被験薬：PICOPREP<br>1 包中にピコスルファートナトリウム水和物 10.0 mg、酸化マグネシウム 3.5 g 及び無水クエン酸 12.0 g を含有する粉末（1 包当たり約 150 mL の冷水に溶解して経口液剤とする）の 2 包からなる。<br>対照薬：HalfLytely 及びビサコジル錠 Bowel Prep Kit（以下、HalfLytely）<br>2 L ボトル中にポリエチレングリコール 3350 210 g、塩化ナトリウム 5.6 g、炭酸水素ナトリウム 2.86 g 及び塩化カリウム 0.74 g を含有する粉末（2 L の水に溶解してポリエチレングリコール電解質溶液とする）の 1 ボトルと、ビサコジル 5 mg を含有する腸溶性コーティングされた遅延放出錠の 2 錠からなる。 |

**表 2.7.6.4-1　　試験方法の概要　3/4**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 投与方法 | PICOPREP 投与群：<br>大腸内視鏡検査前日に PICOPREP 2 包を 2 回に分けて投与した。<br>大腸内視鏡検査前日の 16 時～18 時に PICOPREP 1 包目を投与した。<br>1 包目投与後 6 時間経過時となる 22 時～24 時に 2 包目を投与した。<br>被験者は、1 包目服用後数時間の間に透明な飲料を、1 回量を約 240 mL とし、5 回飲用することとした。また、2 包目服用後、大腸内視鏡検査前日の夜のうちに透明な飲料を、1 回量を約 240 mL とし、3 回飲用することとした。<br><br>HalfLytely 投与群：<br>大腸内視鏡検査前日の午後にビサコジル 5 mg 錠 2 錠を投与した。<br>最初の排便又はビサコジル錠投与後 6 時間のいずれか早い時点を開始時点として、被験者は HalfLytely ポリエチレングリコール電解質溶液 2 L を 10 分ごとに 1 回約 240 mL 飲用した。液剤は全て飲用することとした。 |
| 試験期間 | 大腸内視鏡検査当日（Visit 3）までスクリーニング Visit（Visit 1）から 21 日以内、無作為化 Visit（Visit 2）から 10 日以内。<br>大腸内視鏡検査当日（Visit 3）から最後のフォローアップ Visit（Visit 6）まで 4 週間。 |
| 併用禁止薬・<br>併用禁止療法 | 以下の併用禁止薬を服用していた場合、その被験者を除外するか、大腸内視鏡検査の前に薬剤を一時中止した。<br>a. リチウム<br>b. 瀉下薬（検査前 24 時間中止）<br>c. 便秘薬（検査前 2 日間中止）<br>d. 止瀉薬（検査前 72 時間中止）<br>e. 経口鉄剤（検査前 1 週間中止） |
| 有効性評価 | 主要評価項目：<br>• 全般的腸管洗浄度の有効率（Visit 3 での大腸内視鏡検査時の盲検評価者による評価で、Aronchick スケールの Excellent 及び Good に分類された被験者の割合）<br>副次評価項目：<br>• 大腸部位別〔上行結腸、中位結腸（横行結腸・下行結腸）、直腸-S 状結腸〕の腸管洗浄度の有効率（Visit 3 での大腸内視鏡検査時の盲検評価者による評価で、Ottawa スケールの Excellent、Good 及び Fair に分類された被験者の割合）<br>* 上行結腸の腸管洗浄度の有効率を、重要な副次評価項目とした。<br>• Ottawa スケールの全般的残渣量スコア<br>• 大腸内視鏡検査当日の大腸内視鏡検査前に実施した、被験者質問票を用いた、被験者による治験薬の受容性の評価 |
| 安全性評価 | 以下の項目により、PICOPREP の安全性及び忍容性を評価した。<br>• 有害事象・副作用の発現頻度、重症度<br>• 臨床的に問題があると判断された身体所見<br>• 臨床的に問題があると判断された心電図の変化<br>• 臨床的に問題があると判断された臨床検査値、尿検査値及びバイタルサイン（血圧及び脈拍数）の変動 |

**表 2.7.6.4-1　　試験方法の概要　4/4**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 薬物動態又は<br>薬力学的評価 | 検討しなかった。 |
| 統計手法 | 1.　解析対象集団<br>Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団：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。<br>治験実施計画書に適合した（Per Protocol: PP）解析対象集団：治験実施計画書からの重大な逸脱（処方されたとおりの時間間隔で治験薬を服用していないなど）がある被験者は、PP 解析対象集団から除外した。盲検解除前に PP 解析対象集団から除外する被験者を特定した。集計及び解析は、無作為割付けされた投与群に基づいて行った。<br>安全性解析対象集団：治験薬が投与された全ての被験者。集計及び解析は、実際の投与に基づいて行った。<br><br>2.　解析方法<br>有効性評価項目は、ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団の両解析対象集団について解析した。<br>有効性の主要評価項目である全般的腸管洗浄効果における HalfLytely に対する PICOPREP の非劣性は、Aronchick スケールの 4 段階評価で Excellent 及び Good に分類された被験者（有効例）の割合で評価した。非劣性の評価のため、全般的腸管洗浄度の有効率の投与群間差（PICOPREP 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%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。<br>有効性の重要な副次評価項目を Ottawa スケールに基づく上行結腸洗浄度の有効率とし、Ottawa スケールの 5 段階評価でスコア 0、1 及び 2（それぞれ Excellent、Good 及び Fair）に分類された被験者（有効例）の割合と定義した。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についても上行結腸と同様に評価した。非劣性の評価は、主要評価項目と同様の方法で解析した。Ottawa スケールの全般的残渣量を評価し、Wilcoxon 順位和検定を用いて投与群間で比較した。<br>被験者による治験薬の受容性を、被験者質問票を用いて評価し、2 値変数については Fisher の正確検定を用いて、順序尺度変数については Wilcoxon 順位和検定を用いて投与群間で比較した。<br>安全性評価項目は、安全性解析対象集団について解析した。記述統計量を用いて要約した。投与群間比較のための検定は実施しなかった。<br>バイタルサインを臥位及び立位で測定したことから、臥位及び立位でのバイタルサイン変化量を評価した。 |
| 実施国及び<br>実施医療機関数 | 米国<br>12 施設 |
| 実施期間 | 2010 年 5 月 10 日～2010 年 10 月 18 日 |

**表 2.7.6.4-2　観察・検査及び評価スケジュール**

| **Visit** | **1**<br>**スクリーニング** | **2**<br>**無作為化** | **3**<br>**検査** | **4**<br>**フォローアップ** | **5**<br>**フォローアップ** | **6**<br>**フォローアップ** |
|---|---|---|---|---|---|---|
| **日数**<br>**許容範囲** | **Visit 3 前 21 日以内** | **Visit 3 前 10 日以内** | **大腸内視鏡検査 T = 0** | **24～48 時間 +1 日** | **7 日間 +3 日** | **4 週間 ±5 日** |
| 同意取得 | X | | | | | |
| 選択基準／除外基準 | X | | | | | |
| 被験者背景、病歴 | X | | | | | |
| 体重、身長 | X | | | | | |
| 妊娠尿検査 | X | X | | | | |
| 大腸内視鏡検査予約 | X | | | | | |
| 臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査） | X | | X | X | X | X |
| 尿検査 | X | | X | X | X | X |
| 12 誘導心電図検査 | X | | X | X | X | X |
| 身体検査 | X | X | X | X | X | X |
| 起立時のバイタルサイン（血圧、脈拍数） | X | X | X | X | X | X |
| 併用薬 | X | | X | X | X | X |
| 有害事象 | | | X | X | X | X |
| 無作為化（IVRS による） | | X | | | | |
| 治験薬処方 | | X | | | | |
| 治験薬服用 | | X[a,b] | | | | |
| 被験者質問票の記載[c] | | | X | | | |
| 大腸内視鏡検査の実施 | | | X | | | |
| 全般的腸管洗浄度のスコア評価<br>―Aronchick スケール | | | X | | | |
| 上行結腸、中位結腸（横行結腸・下行結腸）、直腸-S 状結腸のスコア評価<br>―Ottawa スケール | | | X | | | |
| 全般的残渣量のスコア評価<br>―Ottawa スケール | | | X | | | |
| 治験薬管理 | | | X | | | |

IVRS=音声応答システムを使った登録システム

a. PICOPREP の投与を、大腸内視鏡検査前日の 16 時～18 時の間に開始（1 包目）し、6 時間以上後の 22 時～24 時の間に完了（2 包目）した。被験者は透明な飲料を、1 回量を約 240 mL とし、PICOPREP1 包目投与後に 5 回、2 包目投与後に 3 回飲用することとした。

b. HalfLytely の投与を、大腸内視鏡検査前日の午後にビサコジル 5 mg 錠を 2 錠投与（添付文書に従う）して開始した。最初の排便又はビサコジル錠投与後 6 時間のいずれか早い時点を開始時点として、溶解した HalfLytely を 10 分ごとに 1 回約 240 mL 飲用した。

c. 治験責任医師の診察前（かつ大腸内視鏡検査のための鎮静剤投与前）に被験者質問票を全て記入して治験コーディネーターに渡すように被験者を指導した。治験コーディネーターが大腸内視鏡検査の間に不在の場合には、被験者は記入済みの被験者質問票を封筒に入れて封をし、治験コーディネーターに渡すこととした。

5.3.5.1-3 Table 5-1 から引用

## 4.2 試験成績

### 4.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.4-3 に示す。

全体として 603 例の被験者を無作為割付けした（PICOPREP 投与群 300 例、HalfLytely 投与群 303 例）。このうち 5 例（PICOPREP 投与群 4 例、HalfLytely 投与群 1 例）は治験薬を投与されなかったため、全ての解析から除外された。全体として 598 例に治験薬を投与した（PICOPREP 投与群 296 例、HalfLytely 投与群 302 例）。治験薬を投与された PICOPREP 投与群の 287/296 例（97.0%）及び HalfLytely 投与群の 295/302 例（97.7%）が試験を完了した。全体として 16 例が試験を中止し、その中止理由は以下のとおりであった。

- 同意撤回 6 例（PICOPREP 投与群 5 例、HalfLytely 投与群 1 例）
- 治験実施計画書からの重大な逸脱 3 例（PICOPREP 投与群 2 例、HalfLytely 投与群 1 例）
- 有害事象 2 例（PICOPREP 投与群 1 例、HalfLytely 投与群 1 例）
- 追跡不能 2 例（HalfLytely 投与群 2 例）
- その他の理由 3 例（PICOPREP 投与群 1 例、HalfLytely 投与群 2 例）

**表 2.7.6.4-3　被験者の内訳**

| | Treatment Group | | |
|---|---|---|---|
| | **PICOPREP** | **HalfLytely** | **Total** |
| Total randomized | 300 | 303 | 603 |
| Not treated (including incomplete preparation) | 4 | 1 | 5 |
| Withdrawal by subject | 3 | 1 | 4 |
| Other: could not tolerate prep | 1 | 0 | 1 |
| Total treated | 296 | 302 | 598 |
| Total completed, n (%) | 287 (97.0) | 295 (97.7) | 582 (97.3) |
| Total discontinuations, n (%) | 9 (3.0) | 7 (2.3) | 16 (2.7) |
| Withdrawal by subject | 5 (1.7) | 1 (0.3) | 6 (1.0) |
| Protocol violation[a] | 2 (0.7) | 1 (0.3) | 3 (0.5) |
| Adverse event | 1 (0.3) | 1 (0.3) | 2 (0.3) |
| Lost to follow-up | 0 | 2 (0.7) | 2 (0.3) |
| Other[b] | 1 (0.3) | 2 (0.7) | 3 (0.5) |

a.　治験実施計画書からの重大な逸脱：（PICOPREP 投与群 1 例）不十分な前処置により、内視鏡検査を中止した；（PICOPREP 投与群 1 例）Visit 4 及び Visit 5 に来院できなかった；（HalfLytely 投与群 1 例）前処置の効果がなかった。

b.　中止理由「その他」：（PICOPREP 投与群 1 例）治験実施医療機関の停電により Visit 3 の内視鏡検査を実施できなかった；（HalfLytely 投与群 1 例）被験者の失念；（HalfLytely 投与群 1 例）Visit 6 に来院できなかった。

5.3.5.1-3 Table 7-1 から引用

## 4.2.2　解析対象集団

解析対象集団を表 2.7.6.4-4 に示す。

治験薬を投与された 598 例（PICOPREP 投与群 296 例、HalfLytely 投与群 302 例）のうち 4 例（各投与群 2 例）は、有効性を全く評価されなかったため、これら 4 例を ITT 解析対象集団から除外した。したがって、ITT 解析対象集団は PICOPREP 投与群 294 例、HalfLytely 投与群 300 例であった。ITT 解析対象集団からの除外理由は、PICOPREP 投与群の 1 例では治験実施医療機関の停電により Visit 3 の内視鏡検査を実施できなかったため、もう 1 例では有害事象（嘔吐）により大腸内視鏡検査前処置を完了できなかったためであり、HalfLytely 投与群の 1 例では治験実施計画書からの重大な逸脱（前処置の効果がなかった）のため、もう 1 例では有害事象（嘔吐、片頭痛、浮動性めまい、及び失神）により試験を中止したためであった。解析対象集団の被験者数及び解析対象集団からの除外理由は、投与群間で同様であった。

ITT 解析対象集団 594 例のうち 54 例（PICOPREP 投与群 34 例、HalfLytely 投与群 20 例）には、治験実施計画書からの重大な逸脱（選択・除外基準違反、併用禁止薬の使用、規定の期間内に来院できず、有効性評価の不備、検査を実施せず、及びその他の逸脱）が認められたため、これら 54 例を PP 解析対象集団から除外した。

**表 2.7.6.4-4　解析対象集団**

| | Treatment Group | | |
|---|---|---|---|
| | **PICOPREP** | **HalfLytely** | **Total** |
| Total treated / Safety Analysis Set | 296 | 302 | 598 |
| Excluded from Intent-to-Treat Analysis Set | 2 | 2 | 4 |
| Did not have an efficacy assessment performed | 2 | 2 | 4 |
| Intent-to-Treat Analysis Set | 294 | 300 | 594 |
| Excluded from Per Protocol Analysis Set | 34 | 20 | 54 |
| Per Protocol Analysis Set | 260 | 280 | 540 |

注： 安全性解析対象集団は、実際に投与された治験薬に基づく。ITT 及び PP 解析対象集団は、無作為割付けされた（予定された）投与群に基づく。
5.3.5.1-3 Table 7-2 から引用

ITT 解析対象集団を対象として Visit 3 での大腸内視鏡検査の実施状況を表 2.7.6.4-5 に示す。

ITT 解析対象集団の定義により、ITT 解析対象集団の全ての被験者が内視鏡検査を受けていた。内視鏡検査を完了できなかった被験者は、PICOPREP 投与群 4 例（1.4%）であった。内視鏡検査を完了できなかった理由が有害事象であった被験者は 3 例、前処置の質であった被験者は 1 例であった。

**表 2.7.6.4-5　Visit 3 での大腸内視鏡検査の実施状況（ITT 解析対象集団）**

| | Treatment Group | | |
|---|---|---|---|
| **Disposition of Colonoscopy Outcome** | **PICOPREP (N = 294)** | **HalfLytely (N = 300)** | **Total (N = 594)** |
| Was colonoscopy performed? | | | |
| No, n (%) | 0 | 0 | 0 |
| Yes, n (%) | 294 (100) | 300 (100) | 594 (100) |
| Colonoscopy performed but incomplete? | | | |
| No, n (%) | 290 (98.6) | 300 (100.0) | 590 (99.3) |
| Yes, n (%) | 4 (1.4) | 0 | 4 (0.7) |
| Reason for incomplete colonoscopy | | | |
| Adverse event | 3 | 0 | 3 |
| Quality of preparation | 1 | 0 | 1 |

5.3.5.1-3 Table 7-3 から引用

### 4.2.3　人口統計学的データ及び他の基準値の特性

安全性解析対象集団を対象として人口統計学的データを表 2.7.6.4-6 に示す。

安全性解析対象集団、ITT 解析対象集団、及び PP 解析対象集団のいずれでも、人口統計学的データについて投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった。

安全性解析対象集団全体では、女性が 63.7%、白人が 90.6%、65 歳未満が 80.8%と大半を占めた。安全性解析対象集団全体の平均年齢は 56.5 歳（範囲：18～79 歳）であった。

**表 2.7.6.4-6　人口統計学的データ（安全性解析対象集団）　1/2**

| Demographic Characteristic | Treatment Group<br>PICOPREP<br>N = 296 | Treatment Group<br>HalfLytely<br>N = 302 | Total<br>N = 598 | p-value[a] |
|---|---|---|---|---|
| Age (years) | | | | 0.5486 |
| Mean (SD) | 56.8 (9.66) | 56.2 (10.11) | 56.5 (9.89) | |
| Median | 57.0 | 56.0 | 56.0 | |
| Range | 21 – 78 | 18 – 79 | 18 – 79 | |
| Age range, n (%) | | | | |
| 16[b]-64 | 236 (79.7) | 247 (81.8) | 483 (80.8) | |
| ≥65 | 60 (20.3) | 55 (18.2) | 115 (19.2) | |
| Sex, n (%) | | | | 0.6099 |
| Male | 104 (35.1) | 113 (37.4) | 217 (36.3) | |
| Female | 192 (64.9) | 189 (62.6) | 381 (63.7) | |
| Race, n (%) | | | | 0.1653 |
| White | 274 (92.6) | 268 (88.7) | 542 (90.6) | |
| Black/African American | 22 (7.4) | 32 (10.6) | 54 (9.0) | |
| American Indian/Alaska Native | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) | |
| Asian | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.2) | |
| Native Hawaiian/Other Pacific Islander | 0 | 0 | 0 | |
| Other | 0 | 0 | 0 | |
| Ethnicity, n (%) | | | | 0.2017 |
| Hispanic or Latino | 8 (2.7) | 15 (5.0) | 23 (3.8) | |
| Not Hispanic or Latino | 288 (97.3) | 287 (95.0) | 575 (96.2) | |
| Height (cm) | (N=295) | (N=302) | (N=597) | 0.8566 |
| Mean (SD) | 169.266 (10.0404) | 168.861 (9.5359) | 169.061 (9.7823) | |
| Median | 167.640 | 167.640 | 167.640 | |
| Range | 142.24 – 200.66 | 132.72 – 193.04 | 132.72 – 200.66 | |

**表 2.7.6.4-6　人口統計学的データ（安全性解析対象集団）　2/2**

| Demographic Characteristic | Treatment Group: PICOPREP N = 296 | Treatment Group: HalfLytely N = 302 | Total N = 598 | p-value[a] |
|---|---|---|---|---|
| Weight (kg) | (N=295) | (N=302) | (N=597) | 0.9067 |
| Mean (SD) | 83.960 (18.6774) | 84.352 (19.2454) | 84.159 (18.9520) | |
| Median | 81.820 | 81.820 | 81.820 | |
| Range | 50.00 – 160.00 | 48.73 – 153.73 | 48.73 – 160.00 | |
| Body Mass Index (kg/m$^2$) | (N=295) | (N=302) | (N=597) | 0.9287 |
| Mean (SD) | 29.185 (5.3209) | 29.541 (6.1688) | 29.365 (5.7634) | |
| Median | 28.858 | 28.572 | 28.736 | |
| Range | 17.53 – 45.46 | 16.80 – 51.32 | 16.80 – 51.32 | |

SD=標準偏差

a.　平均値の投与群間比較は Wilcoxon 順位和検定に基づく。被験者の割合の投与群間比較は Fisher の正確検定に基づく。

b.　集計上の年齢カテゴリは 16～64 歳であるが、本試験では 18 歳以上を対象としており、実際に 18 歳未満の被験者はいなかった。

5.3.5.1-3 Table 7-4 から引用

投与群によらず、安全性解析対象集団の被験者の大半が病歴を有していた（PICOPREP 投与群 99.0%、HalfLytely 投与群 98.7%）。多く報告された病歴は、胃腸系（PICOPREP 投与群 74.7%、HalfLytely 投与群 73.2%）、腎／生殖器泌尿器系（PICOPREP 投与群 62.2%、HalfLytely 投与群 58.9%）、筋骨格系（PICOPREP 投与群 59.8%、HalfLytely 投与群 62.3%）及び心血管系（PICOPREP 投与群 59.1%、HalfLytely 投与群 57.0%）であった。

スクリーニング時の身体検査で、両投与群の各 1 例に臨床的に問題と判断される異常所見が認められた。PICOPREP 投与群 1 例では右足に 2+の浮腫が認められ、HalfLytely 投与群 1 例では便潜血検査が陽性であった。

安全性解析対象集団のうち、本試験開始前に少なくとも 1 剤を投与されていた被験者の割合は、PICOPREP 投与群 19.9%、HalfLytely 投与群 16.6%であった。比較的多く投与されていた前治療薬は、アスピリン（3.3%）、マルチビタミン剤（1.8%）、魚油（1.7%）、鉄剤（1.7%）、hydrocodone／アセトアミノフェン配合剤（1.3%）、アスコルビン酸（1.0%）、イブプロフェン（1.0%）、アセトアミノフェン／propoxyphene 配合剤（1.0%）、カルシウム（0.8%）、hydrocodone（0.8%）、マクロゴール（0.7%）及びビタミン D（0.7%）であった。

安全性解析対象集団の全ての被験者が、併用薬を少なくとも 1 剤投与された。治験薬投与開始後に投与された薬剤として最も多く報告されたものは、内視鏡検査のために通常投与される鎮静剤及び鎮痛剤であった。

## 4.2.4　曝露状況及び服薬遵守状況

本試験では、治験薬はいずれも内視鏡検査前日の 1 日間投与であり、曝露日数は算出しなかった。

被験者日誌による治験薬の服薬記録の要約を表 2.7.6.4-7 に示す。

処方された治験薬を全て服薬した被験者の割合は、HalfLytely 投与群よりも PICOPREP 投与群で高かった。被験者日誌によると、PICOPREP 投与群では、処方された治験薬を全て服薬した被験者の割合は 99.7%以上であり、各回の治験薬服薬後に指示された回数の飲料を飲用した被験者の割合は 100%であった。HalfLytely 投与群では、処方された治験薬を全て服薬した被験者は 95.2%であった。

**表 2.7.6.4-7　被験者日誌による治験薬の服薬記録の要約（安全性解析対象集団）**

| Treatment Group | Time Schedule | Question Related to Study Drug | Responses | | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | | Yes n (%) | No n (%) | Total n (%) |
| PICOPREP N = 296 | Day before procedure: first pouch between 4:00 PM and 6:00 PM | Did you drink all the study medication? | 292 (100) | 0 | 292 (100) |
| | | Did you drink all 5 glasses of liquid? | 292 (100) | 0 | 292 (100) |
| | Day before procedure: second pouch between 10:00 PM and 12:00 AM | Did you drink all the study medication? | 288 (99.7) | 1 (0.3) | 289 (100) |
| | | Did you drink all 3 glasses of liquid? | 288 (100) | 0 | 288 (100) |
| HalfLytely N = 302 | Day before procedure | Did you drink all the study medication? | 278 (95.2) | 14 (4.8) | 292 (100) |

5.3.5.1-3 Table 8-1 から引用

治験薬の服薬遵守状況は、被験者日誌の記録から確認した。PICOPREP 投与群の 96.6%及び HalfLytely 投与群の 93.4%の被験者が、治験コーディネーターに指定された時間の± 30 分以内に治験薬の服薬を開始した。

## 4.2.5　有効性の結果

### 4.2.5.1　主要評価項目

有効性の主要評価項目を、Aronchick スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率とし、Visit 3 での大腸内視鏡検査時の盲検評価者による評価で、Aronchick スケールの Excellent 及び Good に分類された被験者（有効例）の割合と定義した。

主要評価項目の非劣性解析の結果を表 2.7.6.4-8 に示す。PICOPREP 投与群の Aronchick スケールに基づく全般的腸管洗浄度の有効率は HalfLytely 投与群よりも高く、ITT 解析対象集団で 83.0%対 79.7%、PP 解析対象集団で 83.1%対 79.3%であった。全般的腸管洗浄度の有効率の投与群間差（PICOPREP 投与群－HalfLytely 投与群）の片側 97.5%信頼区間の下限値は、ITT 解析対象集団で-2.9%、PP 解析対象集団で-2.8%であり、いずれの解析対象集団でも-9%を上回ったことから、PICOPREP の対照薬に対する非劣性が示された。

有効率の投与群間差（オッズ比）は、いずれの解析対象集団でも、治験実施医療機関の間で同様であった〔治験実施医療機関の間の Breslow-Day 検定（両側 p 値）、ITT 解析対象集団で p=0.6514、PP 解析対象集団で p=0.3375〕。

**表 2.7.6.4-8　Visit 3 での大腸内視鏡検査時の盲検評価者による Aronchick スケールに基づく全般的腸肝洗浄度の有効率の非劣性解析（ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団）**

| Analysis Set | Statistic | PICOPREP | HalfLytely | Treatment Difference: PICOPREP minus HalfLytely | 1-Sided 97.5% CI |
|---|---|---|---|---|---|
| Intent-to-Treat | N | 294 | 300 | | |
| | Responders[a], n (%) | 244 (83.0) | 239 (79.7) | 3.3 | -2.9[b] |
| Per Protocol | N | 260 | 280 | | |
| | Responders[a], n (%) | 216 (83.1) | 222 (79.3) | 3.8 | -2.8[b] |

CI=信頼区間、N=解析対象例数
a.　Aronchick スケールの Excellent 及び Good に分類された被験者（有効例）
b.　PICOPREP 投与群の HalfLytely 投与群に対する非劣性を示す。
5.3.5.1-3 Table 9-1 から引用

## 4.2.5.2　副次評価項目

### 4.2.5.2.1　Ottawaスケールに基づく上行結腸の洗浄度

有効性の重要な副次評価項目を Ottawa スケールに基づく上行結腸洗浄度の有効率とし、Visit 3 での大腸内視鏡観察時の盲検評価者による評価で、Ottawa スケールの Excellent、Good 及び Fair（それぞれスコア 0、1 及び 2）に分類された被験者（有効例）の割合と定義した。

Ottawa スケールに基づく上行結腸洗浄度の有効率の非劣性解析の結果を表 2.7.6.3-9 に示す。

ITT 解析対象集団では、Ottawa スケールに基づく上行結腸洗浄度の有効率は、PICOPREP 投与群 81.3%、HalfLytely 投与群 84.0%であり、有効率の投与群間差の片側 97.5%信頼区間の下限値が-9%を上回ったことから、PICOPREP の対照薬に対する非劣性が示された。PP 解析対象集団では、Ottawa スケールに基づく上行結腸洗浄度の有効率は、PICOPREP 投与群 81.2%、HalfLytely 投与群 84.6%であった。

**表 2.7.6.4-9　Visit 3 での大腸内視鏡検査時の盲検評価者による Ottawa スケールに基づく上行結腸洗浄度の有効率の非劣性解析（ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団）**

| Population | PICOPREP n/N (%) | HalfLytely n/N (%) | Treatment Difference: PICOPREP – HalfLytely | 1-Sided 97.5% CI |
|---|---|---|---|---|
| Intent-to-Treat Responders[a] | 239/294 (81.3) | 252/300 (84.0) | -2.7 | -8.8[b] |
| Per Protocol Responders[a] | 211/260 (81.2) | 237/280 (84.6) | -3.5 | -9.8 |

CI=信頼区間、n=有効例数、N=解析対象例数、%=(n/N)×100
注：　ITT 解析対象集団を対象とした解析では、洗浄効果が不明であった PICOPREP 投与群の 2 例を無効例に分類した。
a.　Ottawa スケールの Excellent、Good 及び Fair に分類された被験者（有効例）
b.　PICOPREP 投与群の HalfLytely 投与群に対する非劣性を示す。
5.3.5.1-3 Table 9-3 から引用

### 4.2.5.2.2 Ottawaスケールによるその他の評価

#### 4.2.5.2.2.1 Ottawaスケールに基づく大腸部位別腸管洗浄度

Ottawa スケールに基づく大腸部位別〔上行結腸、中位結腸（横行結腸・下行結腸）、直腸-S 状結腸〕の腸管洗浄度の有効率の非劣性解析結果を表 2.7.6.3-10 に示す。

PICOPREP 投与群の Ottawa スケールに基づく中位結腸（横行結腸・下行結腸）及び直腸-S 状結腸の洗浄度の有効率は HalfLytely 投与群よりも高く、中位結腸（横行結腸・下行結腸）について ITT 解析対象集団で 93.2%対 88.7%、PP 解析対象集団で 95.0%対 88.9%であり、直腸-S 状結腸について ITT 解析対象集団で 92.2%対 89.0%、PP 解析対象集団で 93.5%対 89.6%であった。これら二つの大腸部位の有効率の投与群間差の片側 97.5%信頼区間の下限値がいずれの解析対象集団でも-9%を上回ったことから、PICOPREP の対照薬に対する非劣性が示された。さらに、PP 解析対象集団では、中位結腸（横行結腸・下行結腸）について有効率の片側 97.5%信頼区間の下限値が 0%を上回ったことから、中位結腸（横行結腸・下行結腸）の洗浄効果における PICOPREP の対照薬に対する優越性が示された。

また、ITT 解析対象集団を対象として、Ottawa スケールに基づく 3 つの大腸部位を通した全体的な腸管洗浄度の有効率を評価した結果、PICOPREP 投与群と HalfLytely 投与群の有効率は 78.9%対 78.0%と同様であり、この有効率の片側 97.5%信頼区間の下限値が-9%を上回ったことから、PICOPREP の対照薬に対する非劣性が示された。

**表 2.7.6.4-10 Visit 3 での大腸内視鏡検査時の盲検評価者による 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（ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団）**

| Population | Area of Colon | PICOPREP n/N (%) | HalfLytely n/N (%) | PICOPREP minus HalfLytely | 1-Sided 97.5% CI |
|---|---|---|---|---|---|
| Intent-to-Treat Responders[a] | | | | | |
| | Ascending colon | 239/294 (81.3) | 252/300 (84.0) | -2.7 | -8.8[b] |
| | Mid colon | 274/294 (93.2) | 266/300 (88.7) | 4.5 | -0.1[b] |
| | Recto-sigmoid colon | 271/294 (92.2) | 267/300 (89.0) | 3.2 | -1.5[b] |
| | Overall: Ascending, mid, and recto-sigmoid colon | 232/294 (78.9) | 234/300 (78.0) | 0.9 | -5.7[b] |
| Per Protocol Responders[a] | | | | | |
| | Ascending colon | 211/260 (81.2) | 237/280 (84.6) | -3.5 | -9.8 |
| | Mid colon | 247/260 (95.0) | 249/280 (88.9) | 6.1 | 1.5[c] |
| | Recto-sigmoid colon | 243/260 (93.5) | 251/280 (89.6) | 3.8 | -0.8[b] |

CI=信頼区間、n=有効例数、N=解析対象例数、%=(n/N)×100

注： ITT 解析対象集団を対象とした解析では、上行結腸、中位結腸（横行結腸・下行結腸）について洗浄効果が不明であった PICOPREP 投与群の 1 例、並びに上行結腸、中位結腸（横行結腸・下行結腸）及び直腸-S 状結腸について洗浄効果が不明であった PICOPREP 投与群の 1 例を無効例に分類した。

a. Ottawa スケールの Excellent、Good 及び Fair に分類された被験者（有効例）

b. PICOPREP 投与群の HalfLytely 投与群に対する非劣性を示す。

c. PICOPREP 投与群の HalfLytely 投与群に対する非劣性かつ優越性を示す。

5.3.5.1-3 Table 9-4 から引用

#### 4.2.5.2.2.2 Ottawaスケールの全般的残渣量評価

Ottawa スケールを用いて全般的残渣量を評価した結果、スコア（0=少量、1=中等量、2=多量）別の被験者の割合は、両投与群間でおおむね同程度であり、ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団のいずれの解析対象集団でも、統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.3-11）。

**表 2.7.6.4-11 Visit 3 での大腸内視鏡検査時の盲検評価者による Ottawa スケールの全般的残渣量スコア別の被験者の内訳（ITT 解析対象集団及び PP 解析対象集団）**

| | | Number (%) of Subjects | | |
|---|---|---|---|---|
| **Analysis Set** | **Fluid Assessment Category** | **PICOPREP** | **HalfLytely** | **Wilcoxon Rank Sum Test p-value** |
| Intent-to-Treat | | N=292 | N=300 | 0.0710 |
| | Small | 180 (61.6) | 163 (54.3) | |
| | Moderate | 99 (33.9) | 120 (40.0) | |
| | Large | 13 (4.5) | 17 (5.7) | |
| Per Protocol | | N=260 | N=280 | 0.1507 |
| | Small | 157 (60.4) | 153 (54.6) | |
| | Moderate | 92 (35.4) | 110 (39.3) | |
| | Large | 11 (4.2) | 17 (6.1) | |

N=解析対象例数
5.3.5.1-3 Table 9-5 から引用

#### 4.2.5.2.2.3 Ottawaスケールの合計スコア

Ottawa スケールの合計スコアは、大腸部位別〔上行結腸、中位結腸（横行結腸・下行結腸）、直腸-S 状結腸〕の腸管洗浄度の各スコア（0～4）と全般的残渣量のスコア（0=少量、1=中等量、2=多量）を加算したスコアであり、スコアが低いほど腸管洗浄効果が高かったことを示す。ITT 解析対象集団の Visit 3 での Ottawa スケールの合計スコアの平均値は、PICOPREP 投与群で 4.2、HalfLytely 投与群で 4.8 であり、臨床的にも統計学的（Wilcoxon 順位和検定、p=0.0086）にも、HalfLytely 投与群よりも PICOPREP 投与群の腸管洗浄効果が高かったことが示された。

### 4.2.5.2.3 治験薬の受容性に関する被験者質問票調査

大腸内視鏡検査当日の大腸内視鏡検査前に、被験者質問票を用いて、被験者による治験薬の受容性を調査した。

治験薬の受容性に関する被験者の回答は、調査した項目のいずれについても、臨床的に明らかに、かつ、一貫して、対照薬よりも PICOPREP に対して好ましい回答であった。PICOPREP 投与群の被験者は HalfLytely 投与群の被験者よりも高い割合で、治験薬は飲みやすかった又は非常に飲みやすかったと回答し（87.4%対 37.2%）、治験薬の味は良い又は大変良いと回答した（73.7%対 27.9%）。同様に、PICOPREP 投与群の被験者は HalfLytely 投与群の被験者よりも高い割合で、治験薬の全般的な印象は大変良いと回答し（45.5%対 19.1%）、今後の大腸内視鏡検査でも同じ処方を医師に依頼したいと回答した（93.2%対 59.4%）。

## 4.2.6 安全性の結果

### 4.2.6.1 有害事象

以下、有害事象とは、治験薬投与期間中に発現した有害事象（TEAEs）を指す。

#### 4.2.6.1.1 有害事象の内容と発現率

安全性解析対象集団の有害事象の概要を表 2.7.6.4-12 に示す。

安全性解析対象集団の有害事象の発現率は PICOPREP 投与群 73.6%、HalfLytely 投与群 79.8%、副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象、Adverse Drug Reactions: ADRs）の発現率は PICOPREP 投与群 11.1%、HalfLytely 投与群 9.6%であり、いずれも投与群間で同程度であった。高度の有害事象を発現した被験者は、PICOPREP 投与群の 5 例（1.7%）及び HalfLytely 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、PICOPREP 投与群の 2 例（0.7%）及び HalfLytely 投与群の 1 例（0.3%）に発現した。有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は、HalfLytely 投与群の 1 例（0.3%）であった。重篤な有害事象及び治験薬の投与中止に至った有害事象の発現率は、PICOPREP 投与群及び HalfLytely 投与群ともに低く、投与群間で同程度であり、臨床的に意味のある差は認められなかった。

**表 2.7.6.4-12 有害事象の概要（安全性解析対象集団）**

| Category | PICOPREP N = 296 n (%) | HalfLytely N = 302 n (%) |
|---|---|---|
| Any TEAE | 218 (73.6) | 241 (79.8) |
| Incidence of deaths | 0 | 0 |
| Incidence of SAEs | 2 (0.7)[a] | 1 (0.3) |
| Incidence of TEAEs leading to discontinuation of study drug | 0[b] | 1 (0.3) |
| Incidence of severe TEAEs | 5 (1.7) | 6 (2.0) |
| Incidence of ADRs[c] | 33 (11.1) | 29 (9.6) |

ADR=副作用、SAE=重篤な有害事象、TEAE=有害事象
注： 同じカテゴリの有害事象を複数件発現した被験者は、そのカテゴリで 1 例として集計した。
a. PICOPREP 投与群では、この 2 例とは別の 1 例が本試験参加後に重篤な有害事象を発現したが、治験データベースには登録されなかった（試験参加後約 4 ヵ月の時点で肝臓の腺癌と診断された）。
b. PICOPREP 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。
c. 治験薬との因果関係は、治験責任医師により「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（ADRs）として集計した。
5.3.5.1-3 Table 10-1 から引用

有害事象を表 2.7.6.4-13 に示す。

PICOPREP 投与群でよくみられた有害事象は、大腸内視鏡検査の所見として報告されたものであり、発現率の高い順に、痔核（28.7%）、憩室（21.3%）、大腸腺腫（15.9%）及び結腸ポリープ（12.5%）であった。大腸内視鏡所見以外の有害事象のうち、PICOPREP 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。

ほとんどの有害事象の重症度は軽度又は中等度であった。PICOPREP 投与群では高度の有害事象は 5 例（1.7%）に発現し、その内訳は、憩室及び瘢痕（結腸瘢痕組織）1 例、結腸癌、吻合合併症及び脱水 1 例、急性冠動脈症候群 1 例、食道炎 1 例、頭痛 1 例であった。頭痛を除いて、いずれも治験薬との因果関係は「unrelated」又は「unlikely」と判定された。HalfLytely 投与群では高度の有害事象は 6 例（2.0%）に発現し、その内訳は、イレウス、処置による疼痛、節足動物咬傷、副鼻腔炎、浮動性めまい、憩室の各 1 例であった。浮動性めまいを除いて、いずれも治験薬との因果関係は「unrelated」又は「unlikely」と判定された。

**表 2.7.6.4-13 有害事象（いずれかの投与群で発現率 2%以上）（安全性解析対象集団）**

| Preferred Term | PICOPREP N = 296 n (%) | HalfLytely N = 302 n (%) |
|---|---|---|
| Any treatment-emergent adverse event | 218 (73.6) | 241 (79.8) |
| 痔核 | 85 (28.7) | 81 (26.8) |
| 憩室 | 63 (21.3) | 85 (28.1) |
| 大腸腺腫 | 47 (15.9) | 57 (18.9) |
| 結腸ポリープ | 37 (12.5) | 47 (15.6) |
| 腸憩室 | 27 (9.1) | 23 (7.6) |
| 悪心 | 11 (3.7) | 16 (5.3) |
| 直腸ポリープ | 13 (4.4) | 14 (4.6) |
| 頭痛 | 10 (3.4) | 10 (3.3) |
| 嘔吐 | 6 (2.0) | 8 (2.6) |
| 胃腸粘膜障害 | 4 (1.4) | 7 (2.3) |
| 鼻咽頭炎 | 1 (0.3) | 6 (2.0) |

注： 同じカテゴリの有害事象を複数件発現した被験者は、そのカテゴリで 1 例として集計した。
事象名：MedDRA version 13.0
5.3.5.1-3 Table 10-2 から引用

副作用を表 2.7.6.4-14 に示す。

副作用のうち、PICOPREP 投与群での発現率が 1%超であった事象は、悪心（3.0%）、嘔吐（1.4%）及び頭痛（2.7%）のみであった。副作用の個々の事象の発現率は、投与群間でおおむね同程度であった。

**表 2.7.6.4-14 副作用（いずれかの投与群で発現率 1%超）（安全性解析対象集団）**

| Preferred Term | PICOPREP N = 296 n (%) | HalfLytely N = 302 n (%) |
|---|---|---|
| Any adverse drug reaction[a] | 33 (11.1) | 29 (9.6) |
| 悪心 | 9 (3.0) | 13 (4.3) |
| 嘔吐 | 4 (1.4) | 6 (2.0) |
| 頭痛 | 8 (2.7) | 5 (1.7) |

注： 同じ基本語の有害事象を複数件発現した被験者は、その基本語で 1 例として集計した。
a. 治験薬との因果関係は、治験責任医師により「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（ADRs）として集計した。
事象名：MedDRA version 13.0
5.3.5.1-3 Table 10-3 から引用

### 4.2.6.1.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験中に死亡した被験者はいなかった。

重篤な有害事象の一覧を表 2.7.6.4-15 に示す。

重篤な有害事象は、PICOPREP 投与群では、結腸癌、吻合合併症及び脱水 1 例、急性冠動脈症候群 1 例であり、HalfLytely 投与群ではイレウス 1 例であった。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た。いずれの転帰も回復であった。

なお、PICOPREP 投与群では、表 2.7.6.4-15 に示した被験者とは別の 1 例が本試験参加後に重篤な有害事象を発現したが、治験データベースには登録されなかった。この被験者は、ベースライン時には肝機能検査値が正常であったが、Visit 3～5 に軽度のガンマグルタミルトランスペプチダーゼ（GGT）高値、Visit 6 以降は中等度のアラニンアミノトランスフェラーゼ（ALT）、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ（AST）及び GGT 高値が継続した後、試験参加後約 4 ヵ月の時点で臨床的に問題となる上昇が認められ、MRI 検査の結果、肝臓の腺癌と診断された。治験薬との因果関係は「unlikely」と判定された。

**表 2.7.6.4-15　重篤な有害事象一覧（安全性解析対象集団）**

| Subject | Age/ Sex/ Race | Preferred Term | Start Day | Stop Day | Intensity/ Relationship | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PICOPREP | | | | | | |
| 212-014 | 57/F/ White | 結腸癌 | 2 | 16 | Severe/ Unrelated | Recovered with sequelae |
| | | 吻合合併症 | 20 | 20 | Severe/ Unrelated | Recovered |
| | | 脱水 | 22 | 24 | Severe/ Unrelated | Recovered |
| 212-043 | 63/F/ White | 急性冠動脈症候群 | 13 | 16 | Severe/ Unrelated | Recovered with sequelae |
| HalfLytely | | | | | | |
| 207-056 | 58/M/ White | イレウス | 2 | 5 | Severe/ Unlikely | Recovered |

F=女性、M=男性
事象名：MedDRA version 13.0
5.3.5.1-3 Table 10-4 から引用

### 4.2.6.1.3　投与中止に至った有害事象及び他の重要な有害事象

有害事象により治験薬の投与中止に至った被験者は、HalfLytely 投与群の 1 例（0.3%）のみであり（表 2.7.6.4-12）、有害事象により試験を中止した被験者は、PICOPREP 投与群 1 例（0.3%）及び HalfLytely 投与群 1 例（0.3%）であった（表 2.7.6.4-3）。

試験の中止に至った有害事象一覧を表 2.7.6.4-16 に示す。PICOPREP 投与群の 1 例は、嘔吐、胃炎及び食道炎により試験を中止した。この 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。HalfLytely 投与群の 1 例は、嘔吐、浮動性めまい、片頭痛及び失神により試験を中止した。

その他の重要な有害事象は認められなかった。

**表 2.7.6.4-16　試験の中止に至った有害事象一覧（安全性解析対象集団）**

| Subject | Age / Sex / Race | Preferred Term | Start Day | Stop Day | Intensity/ Relationship | Outcome |
|---|---|---|---|---|---|---|
| PICOPREP | | | | | | |
| 204-038[a] | 60/F/ White | 嘔吐 | 1 | 2 | Mild/ Possible | Recovered |
| | | 胃炎 | 2 | 2 | Mild/ Unrelated | Recovered |
| | | 食道炎 | 2 | Ongoing | Mild/ Unrelated | Not yet recovered |
| HalfLytely | | | | | | |
| 212-081 | 31/F/ White | 嘔吐 | 1 | 2 | Mild/ Possible | Recovered |
| | | 浮動性めまい | 1 | 2 | Mild/ Possible | Recovered |
| | | 片頭痛 | 1 | 2 | Mild/ Possible | Recovered |
| | | 失神 | 1 | 1 | Mild/ Unlikely | Recovered |

F=女性
注： 治験薬投与開始日（大腸内視鏡検査前日）を Day 1 とした。
a.　この被験者は、有害事象による治験薬の投与中止例には該当しなかった。
事象名：MedDRA version 13.0
5.3.5.1-3 Table 10-5 から引用

### 4.2.6.2　臨床検査値

血液学的検査、血液凝固検査、血液生化学的検査及び尿検査について、規定の各評価日でのベースラインからの平均変化量はおおむね小さく、投与群間で同程度であった。

ベースラインで基準値範囲内であったが、Visit 3 で基準値範囲外へと変化した臨床検査値は、腸管洗浄処置により予測される変化であった。PICOPREP がマグネシウムを含むため、Visit 3 でマグネシウム値が基準値上限を超えた被験者の割合は、PICOPREP 投与群で 8.7%、HalfLytely 投与群で 0.3%であった。尿検査パラメータを評価した結果、Visit 3 の時点で尿 pH が異常値へと変化した被験者の割合は、PICOPREP 投与群（29.4%）で HalfLytely 投与群（5.9%）よりも高く、マグネシウム排泄量の増加と関連すると考えられた。これらのパラメータの変化は Visit 4 までに消失し、Visit 4、5 及び 6 の臨床検査値は投与群間でおおむね同様であった。マグネシウム値以外の臨床検査項目では、顕著な異常値の発現率は低く、いずれの Visit でも投与群間で同程度であった。

### 4.2.6.3　バイタルサイン等

バイタルサインデータを評価した結果、PICOPREP 投与群及び HalfLytely 投与群ともに、治験薬投与後の臥位若しくは立位血圧又は脈拍数に、臨床的に意味のある変化は認められなかった。

心電図データを評価した結果、心拍数に問題となる変化は認められなかった。PR 間隔及び QRS 間隔の測定結果から、PICOPREP は、房室伝導又は心臓の脱分極に影響を及ぼす徴候を示さなかった。QTcF に問題となる変化が認められなかったことから、PICOPREP は、心臓の再分極に臨床的に問題となる影響を及ぼさなかった。臨床的に問題となる波形の変化は認められなかった。

## 4.3 結論

- 本試験の結果、大腸内視鏡検査前処置剤として、PICOPREP は有効かつ安全で受容性が良好であることが示された。
- Aronchick スケールに基づく評価の結果、大腸内視鏡検査前処置での全般的腸管洗浄効果について、PICOPREP は HalfLytely に対して非劣性であった。
- Ottawa スケールに基づく評価の結果、大腸内視鏡検査前処置での上行結腸洗浄効果について、PICOPREP は HalfLytely に対して非劣性であった。
- Ottawa スケールに基づく評価の結果、中位結腸（横行結腸・下行結腸）及び直腸-S 状結腸の洗浄効果並びに 3 つの大腸部位〔上行結腸、中位結腸（横行結腸・下行結腸）、直腸-S 状結腸〕を通しての腸管洗浄効果について、PICOPREP は HalfLytely に対して非劣性であった。
- PICOPREP 投与群の被験者は HalfLytely 投与群の被験者よりも高い割合で、治験薬は飲みやすかった又は非常に飲みやすかったと回答し（87.4%対 37.2%）、治験薬の味は良い又は大変良いと回答した（73.7%対 27.9%）。同様に、PICOPREP 投与群の被験者は HalfLytely 投与群の被験者よりも高い割合で、治験薬の全般的な印象は大変良いと回答し（45.5%対 19.1%）、今後の大腸内視鏡検査でも同じ処方を医師に依頼したいと回答した（93.2%対 59.4%）。
- PICOPREP に起因する安全性上の懸念又は新たな有害事象は認められなかった。
- 臨床検査値、心電図又は身体所見（体位性変化に関する脈拍数及び血圧の反復測定を含む）に臨床的に問題となる変化は認められなかった。

# 5　中国第Ⅲ相臨床試験［FE999169 CS02：参考資料 5.3.5.1-4］

標題：A multi-center, randomized, single-blind clinical trial of the efficacy and safety of PICOPREP and polyethylene glycol-electrolyte 4000 powder for oral solution (PEG-ELS) for the bowel preparation prior colonoscopy
大腸内視鏡検査前の腸管洗浄を目的とした PICOPREP（FE 999169 配合内用剤）及びマクロゴール 4000 と電解質を含有する経口液剤の粉末（PEG-ELS）の有効性及び安全性を検討する、多施設共同、無作為化、単盲検臨床試験

## 5.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1 に、観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.5-2 に示す。

**表 2.7.6.5-1　試験方法の概要　1/5**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 主目的<br>• 大腸内視鏡検査前の腸管洗浄で、Ottawa スケールのスコアを用いて PICOPREP〔Ferring Pharmaceuticals (China) Co., Ltd〕が PEG-ELS（Hengkang Zhengqing、Jiangxi Hygecon Ltd.、以下、Hengkang Zhengqing）に対して非劣性であることを示す。<br>副次目的<br>• 大腸内視鏡検査前に治験実施医療機関にて実施する、被験者質問票調査によって、PICOPREP の受容性を Hengkang Zhengqing を対照として評価する。<br>• Ottawa スケールに基づき、上行結腸、横行結腸・下行結腸、及び直腸-S 状結腸の洗浄における PICOPREP の有効性を Hengkang Zhengqing を対照として評価する。<br>• 腸管洗浄後、大腸内視鏡検査を完了した割合を示す。<br>• Ottawa スケールのスコアを定量的評価基準として用い、実臨床における大腸内視鏡検査の成功割合を示す。<br>• 腸管洗浄が不十分なために大腸内視鏡検査の再検査を必要とする被験者の割合を投与群間で比較する。<br>• 有害事象、臨床検査値及び身体所見の収集により、腸管洗浄レジメンの安全性及び忍容性を評価する。 |
| 開発のフェーズ | 第Ⅲ相 |
| 試験デザイン | 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 |
| 対象 | 大腸内視鏡検査を必要とする患者 |
| 選択基準 | 以下の全ての基準に合致する患者を本試験の適格な患者とした。<br>1. 同意文書に署名し、口頭で本試験及び治験手順について説明を受けている患者<br>2. 中華人民共和国の国民である者<br>3. 18 歳以上 70 歳以下の男性又は女性<br>4. 大腸内視鏡検査が必要とされる患者<br>5. 試験中に指示を遵守し、全ての治験の手順を完了する能力のある患者 |

**表 2.7.6.5-1　試験方法の概要　2/5**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 除外基準 | 以下の基準に一つでも抵触した患者は本試験から除外した。<br>1. 妊娠している、授乳中若しくは妊娠を望む女性、又は妊娠可能な女性で効果的な避妊（子宮内避妊器具、経口避妊薬又はその他の避妊方法）を行わない者<br>2. リチウムを併用している患者<br>3. 治験薬の成分に対するアレルギーがある患者<br>4. 消化管疾患（活動性潰瘍、胃流出路閉塞、胃内容物停留、腸閉塞）の既往がある患者<br>5. スクリーニング時に結腸の疾患（中毒性巨大結腸症、中毒性結腸炎、特発性偽性腸閉塞、胃内容物停留、腸閉塞、腸運動低下）がある患者<br>6. 活動性（急性／高度／コントロール不良）の炎症性腸疾患（IBD）がある患者<br>7. 急性の腹部疾患（急性腸閉塞、腸穿孔、憩室炎又は虫垂炎 など）がある患者<br>8. 腹水がある患者<br>9. 以前に上部消化管手術（胃切除、胃緊縛術、胃バイパス術）を受けたことがある患者<br>10. 以前に大腸の手術を受けたことがある患者（虫垂切除、痔核手術、内視鏡的処置は除く）<br>11. コントロール不良の狭心症の既往がある、及び／又は過去 3 ヵ月以内に心筋梗塞、うっ血性心不全又はコントロール不良の高血圧症を発症した患者<br>12. 高度の肝機能障害がある患者（本試験に参加する被験者は、アラニンアミノトランスフェラーゼ値、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ値、総ビリルビン値が基準値上限の 2 倍を超えないこととした）<br>13. 腎機能障害がある患者（本試験に参加する被験者は、血清クレアチニン値、血中尿素窒素値が基準値上限の 1.5 倍を超えないこととした）<br>14. インスリン治療を受けている糖尿病患者<br>15. 過去 3 ヵ月の間に他の治験に参加した患者<br>16. 法的行為能力がない、治験の要件を満たさない若しくは実施できない、又は治験実施計画書を遵守できないことが既知である若しくは疑われる患者 |
| 被験者数 | 目標被験者数：300 例（各投与群 150 例）<br>投与被験者数：295 例（PICOPREP 投与群 146 例、Hengkang Zhengqing 投与群 149 例）<br><br>被験者数の設定根拠：<br>PICOPREP 投与群及び Hengkang Zhengqing 投与群の両投与群の Ottawa スケールのスコアを 4.8 ± 3.0（平均値 ± 標準偏差）、非劣性限界値を 1.2、検出力 90%、片側有意水準 0.025 と仮定したとき、必要な被験者数は各投与群 133 例と算出された。さらに、仮定からの逸脱を 15%とし、全体として 300 例（各投与群薬 150 例）を目標被験者数とした。 |
| 治験薬 | 被験薬：PICOPREP<br>• 1 箱の包装に 2 包の経口液剤用の粉末が入る。<br>• 1 包中に有効成分としてピコスルファートナトリウム水和物 10 mg、酸化マグネシウム 3.5 g、無水クエン酸 12 g を含有する。<br>対照薬：Hengkang Zhengqing<br>• 1 箱の包装に A、B 及び C と表示された 3 包が入る。<br>• 有効成分としてポリエチレングリコール 4000 59 g、塩化ナトリウム 1.46 g、無水硫酸ナトリウム 5.68 g、塩化カリウム 0.74 g、炭酸水素ナトリウム 1.68 g を含有する。 |

**表 2.7.6.5-1　試験方法の概要　3/5**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 投与方法 | PICOPREP 投与群：1 箱（2 包）<br>大腸内視鏡検査前日の夜 20 時～21 時の間（± 0.5 時間）に PICOPREP 1 包目を投与した。また、大腸内視鏡検査前 4～6 時間に PICOPREP 2 包目を投与した。<br>PICOPREP 1 包は 150 mL の水に溶解し、2～3 分間撹拌後、少しの間静置してから飲用することとした。<br>被験者は、1 包目服用後から就寝までの間に水を 1500～2000 mL 飲用することとした。大腸内視鏡検査当日の起床後から 2 包目服用前までの間は、脱水予防のため、水を 1 時間ごとに 250 mL 飲用することを推奨した。また、2 包目投与後に水を 750 mL 飲用することとした。<br>大腸内視鏡検査前 2 時間は飲料の摂取を禁止とした。ただし、鎮静剤を必要とする被験者は、2 包目を大腸内視鏡検査の 6 時間前に服用し、検査前 4 時間は飲料の摂取を禁止とした。<br><br>Hengkang Zhengqing 投与群：2 箱（各箱 3 包）<br>大腸内視鏡検査当日、検査の 4 時間前に Hengkang Zhengqing を投与した。2 箱（6 包）全てを 2000 mL の容器に入れ、約 1000 mL の水を加えて粉末が完全に溶解するまでゆっくり撹拌（又は強く撹拌）した。溶解液は無色透明であることとした。完全に溶解した後 2000 mL となるまで水を加え、3～4 回振とうした。初回は 600～1000 mL を服用し、その後、全て服用するまで又は排泄物が透明な液体になるまで、1 回量を 250 mL として 10～15 分間隔で服用した。<br>大腸内視鏡検査前 2 時間は飲料の摂取を禁止した。ただし、鎮静剤を必要とする被験者は、Hengkang Zhengqing を大腸内視鏡検査の 6 時間前に投与し、検査前の 4 時間は飲料の摂取を禁止とした。<br><br>いずれの投与群でも、大腸内視鏡検査前日は低残渣食のみ摂取可、大腸内視鏡検査当日は絶食（飲料を除く）とした。 |
| 試験期間 | 大腸内視鏡検査（Visit 3）までスクリーニング Visit から 21 日以内、無作為化（Visit 2）から 13 日以内 |
| 併用禁止薬・<br>併用禁止療法 | 治験依頼者が許可した場合を除き、消化管に影響を与える薬剤（消化管運動促進剤、エリスロマイシン類の抗生物質、瀉下薬及びその他の便秘薬を含む）の試験中の使用を禁止した。 |
| 有効性評価 | 主要評価項目<br>• 大腸内視鏡検査時に治験責任医師が評価した、Ottawa スケールの合計スコア<br><br>副次評価項目<br>• 大腸内視鏡検査前に治験実施医療機関にて実施した、被験者質問票調査による腸管洗浄の受容性の評価<br>• 大腸部位別〔上行結腸、中位結腸（横行結腸・下行結腸）及び直腸-S 状結腸〕の Ottawa スケールのスコア<br>• 腸管洗浄後、大腸内視鏡検査を完了した割合（大腸内視鏡検査が回盲部に到達した割合）<br>• Ottawa スケールを基準として用いた際の実臨床における大腸内視鏡検査の成功割合（臨床診断に十分な腸管洗浄）<br>• 腸管洗浄が不十分なために、大腸内視鏡検査の再検査を必要とした被験者の割合 |
| 安全性評価 | 有害事象、身体検査、バイタルサイン（体重、血圧及び脈拍数）、心電図、臨床検査値及び尿検査値 |

**表 2.7.6.5-1　試験方法の概要　4/5**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 薬物動態又は<br>薬力学的評価 | 検討しなかった。 |
| 統計手法 | 1.　解析対象集団<br>Intent-to-treat（ITT）解析対象集団：計画どおりに無作為化された全ての被験者。<br>最大解析対象集団（Full Analysis Set; FAS）：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。<br>治験実施計画書に適合した（Per Protocol: PP）解析対象集団：FAS のうち、試験の各 Visit を完了し、治験実施計画書からの重大な逸脱がない被験者。<br>規定された時間間隔で治験薬を服用しなかった被験者も、PP 解析対象集団から除外した。被験者は実際の投与に基づき解析された。<br>安全性解析対象集団：治験薬が 1 包以上投与された全ての被験者。解析は、実際の投与に基づいて行った。<br><br>2.　解析方法<br>有効性評価項目は、FAS 及び PP 解析対象集団の両解析対象集団について解析した。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扱った。<br>有効性の主要評価項目は、Ottawa スケールの合計スコアとした。非劣性解析は、Hengkang Zhengqing 投与群と PICOPREP 投与群の Ottawa スケールスコアを、薬剤及び施設を因子とした共分散解析（ANCOVA）を用い、施設間及び投与群間の差を考慮して比較した。PICOPREP の Hengkang Zhengqing に対する非劣性の評価のため、Ottawa スケールスコアの投与群間差の最小二乗平均値の両側 95%CI を算出した。投与群間差の両側 95%CI の上限値が非劣性限界値である 1.2 を下回った場合、非劣性が検証されたとした。<br>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 PICOPREP の Hengkang Zhengqing に対する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。<br>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。<br>副次評価項目である、腸管洗浄に対する被験者の受容性、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）の洗浄度の比較は、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での比較には、$\chi^2$検定又は Fisher の正確検定のうち適切な方法を用いた。<br>Ottawa スケールを用い、実臨床における大腸内視鏡検査の成功割合（治験責任医師により臨床診断に十分な腸管洗浄と判断されたもの）について、Ottawa スケールの合計スコアを説明変数、腸管洗浄の適切性を応答変数としたロジスティック回帰モデルを作成し、受信者動作特性（ROC）曲線により大腸内視鏡検査が臨床的に成功するか否かの判断の指標となる、Ottawa スケールの合計スコアのカットオフ値（整数）を選択した。<br>安全性評価項目は、安全性解析対象集団を用いて行った。<br>有害事象は投与群別に集計した。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。<br>身体所見、臨床検査値及び尿検査結果は、投与群別に集計した。バイタルサインは、各 Visit でのベースラインからの変化量を投与群別及び Visit 別に記述等計量を用いて要約し、対応のある t 検定で評価した。心電図は投与群別及び Visit 別に記述等計量を用いて要約した。 |

**表 2.7.6.5-1　試験方法の概要　5/5**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 実施国及び<br>実施医療機関数 | 中国<br>7 施設 |
| 実施期間 | 2011 年 1 月 26 日～2011 年 7 月 13 日 |

**表 2.7.6.5-2　観察・検査及び評価スケジュール**

| | **Visit 1<br>スクリーニング** | **Visit 2<br>無作為化** | **Visit 3<br>大腸内視鏡検査** | **Visit 4<br>規定外 [c]** |
|---|---|---|---|---|
| 同意取得 | X | | | |
| 選択基準／除外基準 | X | X | | |
| 被験者背景 | X | | | |
| 病歴 | X | | | |
| 喫煙及びアルコール摂取 | X | | | |
| 体重 | X | | X | X |
| 身長 | X | | | |
| 身体検査 | X | | X | X |
| 心電図検査 | X | | X | X |
| バイタルサイン | X | X | X | X |
| 併用薬 | X | X | X | X |
| 無作為化 | | X | | |
| 有害事象の報告 | | X | X | X |
| 治験薬の受容性に関する被験者質問票調査 | | | X | |
| 被験者日誌の提供 | | X | | |
| 被験者日誌の回収・確認 | | | X | |
| 大腸内視鏡検査 | | | X | |
| Ottawa スケールのスコア評価 | | | X | |
| 臨床検査—血液学的検査 | X | | X | X[b] |
| 臨床検査—血液生化学的検査 | X | | X | X[b] |
| 臨床検査—尿検査 | X | | X | X[b] |
| 妊娠尿検査 [a] | X | | | |

a.　妊娠可能な女性のみ実施
b.　必要な場合のみ（治験責任医師の判断による）
c.　Visit 3 後に有害事象を発現した被験者のみ（必須の安全性フォローアップ Visit ではない）
5.3.5.1-4 Table 7-1 から作成

## 5.2 試験成績

### 5.2.1 被験者の内訳

被験者の内訳を表 2.7.6.5-3 に示す。

全体として 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：PICOPREP 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 295 例（98.3%）に治験薬が投与され（安全性解析対象集団）、290 例（96.7%）においてベースライン後の有効性評価項目のデータが得られた。全体として 10 例が試験を中止（脱落）したが、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

**表 2.7.6.5-3 被験者の内訳**

| Category | Hengkang Zhengqing N (%) | PICOPREP N (%) | Total N (%) |
|---|---|---|---|
| Randomised (ITT) | 150 (100%) | 150 (100%) | 300 (100%) |
| Safety Set | 149 (99.3%) | 146 (97.3%) | 295 (98.3%) |
| Completed (FAS) | 146 (97.3%) | 144 (96.0%) | 290 (96.7%) |
| Discontinued | 4 (2.7%) | 6 (4.0%) | 10 (3.3%) |
| Lost to follow-up | 0 | 2 | 2 |
| Subject withdrew consent | 0 | 1 | 1 |
| Other | 4 | 3 | 7 |
| Per Protocol (PP) Set | 143 (95.3%) | 138 (92.0%) | 281 (93.7%) |

ITT=Intent-to-treat 解析対象集団、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
5.3.5.1-4 Table 9-1 から引用

### 5.2.2 解析対象集団

無作為割付けされた 300 例を ITT 解析対象集団とした。このうち、PICOPREP 投与群 4 例（追跡不能 2 例、同意撤回 1 例及びその他 1 例）及び Hengkang Zhengqing 投与群の 1 例（治験薬投与前の重篤な有害事象）は、治験薬が投与されなかった又は投与を確認できなかったため、安全性解析対象集団から除外した。したがって、安全性解析対象集団は 295 例（PICOPREP 投与群 146 例、Hengkang Zhengqing 投与群 149 例）であった。安全性解析対象集団のうち 5 例（PICOPREP 投与群 2 例、Hengkang Zhengqing 投与群 3 例）で主要評価項目の有効性データが得られず、FAS から除外した。FAS 290 例（PICOPREP 投与群 144 例、Hengkang Zhengqing 投与群 146 例）のうち、治験実施計画書からの重大な逸脱（治験薬及び水の飲用量不足、水の飲用量不足、食事制限の不遵守）が認められた 9 例（PICOPREP 投与群 6 例、Hengkang Zhengqing 投与群 3 例）を PP 解析対象集団から除外したため、PP 解析対象集団は 281 例（PICOPREP 投与群 138 例、Hengkang Zhengqing 投与群 143 例）であった。

### 5.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

ITT 解析対象集団を対象としてベースライン時の人口統計学的データを表 2.7.6.5-4 に示す。

ITT 解析対象集団全体の平均年齢は約 47 歳（範囲：20～69 歳）であり、女性が約半数であった。ITT 解析対象集団の BMI の平均値は 23 kg/m$^2$ であり、基準値範囲（20～25 kg/m$^2$）内であった。

ベースライン時の人口統計学的データの特性について、投与群間で臨床的に意味のある差はなかった。

**表 2.7.6.5-4　人口統計学的データ（ITT 解析対象集団）**

| Variable | Hengkang Zhengqing | PICOPREP | Total |
|---|---|---|---|
| Age (Year) | | | |
| N (Missing) | 150 (0) | 150 (0) | 300 (0) |
| Mean (SD) | 47.2 (12.6) | 46.4 (12.9) | 46.8 (12.7) |
| Min, Max | 21, 69 | 20, 69 | 20, 69 |
| Md (Q3-Q1) | 48.0 (20.0) | 48.0 (21.0) | 48.0 (20.0) |
| Gender | | | |
| Male | 77 (51.3%) | 64 (42.7%) | 141 (47.0%) |
| Female | 73 (48.7%) | 86 (57.3%) | 159 (53.0%) |
| Height (cm) | | | |
| N (Missing) | 150 (0) | 150 (0) | 300 (0) |
| Mean (SD) | 164.8 (8.04) | 164.6 (8.23) | 164.7 (8.12) |
| Min, Max | 147, 181 | 145, 183 | 145, 183 |
| Md (Q3-Q1) | 165.0 (14.0) | 163.0 (14.0) | 164.0 (14.0) |
| Weight (kg) | | | |
| N (Missing) | 150 (0) | 150 (0) | 300 (0) |
| Mean (SD) | 62.9 (10.9) | 62.4 (10.2) | 62.6 (10.5) |
| Min, Max | 39, 95 | 42, 86.5 | 39, 95 |
| Md (Q3-Q1) | 62.8 (15.0) | 62.0 (15.5) | 62.0 (15.0) |
| BMI (kg/m$^2$) | | | |
| N (Missing) | 150 (0) | 150 (0) | 300 (0) |
| Mean (SD) | 23.1 (2.8) | 22.9 (2.7) | 23.0 (2.8) |
| Min, Max | 16.8, 30.7 | 17.0, 30.5 | 16.8, 30.7 |
| Md (Q3-Q1) | 22.7 (4.0) | 22.8 (3.4) | 22.7 (3.7) |

SD=標準偏差、Min=最小値、Max=最大値、Md=中央値、Q3-Q1=四分位範囲
5.3.5.1-4 Table 9-3 から引用

ベースライン時の平均血圧（収縮期／拡張期）、脈拍数及び呼吸数並びに身体所見に投与群間で臨床的に問題となる差はみられなかった。

ITT 解析対象集団全体で多く報告された病歴は、器官別大分類別で胃腸障害（13.3%）、血管障害（7.3%）及び臨床検査（5.0%）であった。病歴として便秘が報告された被験者の割合は、PICOPREP 投与群 6.0%と Hengkang Zhengqing 投与群 8.0%で同程度であり、罹病期間の中央値は 5～7 年であった。

女性被験者の約半数は妊娠が可能であったが、スクリーニング時に妊娠している女性はいなかった。

ITT 解析対象集団全体で多く報告された併用薬は、ATC 分類の第 2 レベルで麻酔剤及び麻酔補助剤（39%）、中枢神経系に作用する薬剤（28%）及び自律神経系に作用する薬剤（14%）であった。これらの大部分は鎮静剤又は筋弛緩剤であり、内視鏡術に関連したものであった。

### 5.2.4 曝露状況及び服薬遵守状況

安全性解析対象集団の曝露状況を表 2.7.6.5-5 に示す。

治験薬の服用量（mL）及び服用した治験薬の割合（%）の最大値から過量投与は示唆されなかったが、治験薬粉末溶解に過量の水を用いた被験者が認められた。

**表 2.7.6.5-5 治験薬の曝露状況及び服薬遵守状況：服用量（安全性解析対象集団）**

| Variable | Hengkang Zhengqing | PICOPREP |
|---|---|---|
| Total volume of IMP consumed (mL) | | |
| N (Missing) | 149 (0) | 146 (0) |
| Mean (SD) | 1975.5 (180.0) | 300.7 (18.6) |
| Min, Max | 100, 2100 | 150, 400 |
| Md (Q3-Q1) | 2000.0 (0.0) | 300.0 (0.0) |
| Fraction of volume of IMP consumed (%) | | |
| N (Missing) | 149 (0) | 146 (0) |
| Mean (SD) | 98.8 (9.0) | 100.2 (6.2) |
| Min, Max | 5, 105 | 50, 133.3 |
| Md (Q3-Q1) | 100.0 (0.0) | 100.0 (0.0) |
| Total volume of IMP and fluid intake (mL) | | |
| N (Missing) | 149 (0) | 146 (0) |
| Mean (SD) | 2213.6 (465.5) | 3283.0 (686.5) |
| Min, Max | 200, 4250 | 900, 5850 |
| Md (Q3-Q1) | 2000.0 (250.0) | 3275.0 (900.0) |

IMP=治験薬、SD=標準偏差、Min=最小値、Max=最大値、Md=中央値、Q3-Q1=四分位範囲
5.3.5.1-4 Table 10-1 から引用

安全性解析対象集団について、投与群ごとの治験薬の服薬遵守状況を表 2.7.6.5-6 に示す。

治験薬の服用量及び飲料全般の摂取量に対する指示を遵守しなかった被験者は少なく、全体の約 2%であった。同様に、大腸内視鏡検査前の食事制限を遵守しなかった被験者もほとんどみられず、服薬遵守状況に投与群間で大きな差はなかった。

**表 2.7.6.5-6　被験者日誌による治験薬の服薬記録の要約（安全性解析対象集団）**

| Variable | Hengkang Zhengqing | PICOPREP |
|---|---|---|
| IMP and fluid intake volume met study requirements | | |
| Yes* | 146 (98.0%) | 143 (98.0%) |
| No | 3 (2.0%) | 3 (2.0%) |
| Total | 149 | 146 |
| Complied with dietary restriction requirements | | |
| Yes* | 146 (98.0%) | 142 (97.3%) |
| No | 3 (2.0%) | 4 (2.7%) |
| Total | 149 | 146 |

IMP=治験薬
*　解析報告書（5.3.5.1-4 Appendix A9-2 Table 9.1.6.2）では、「Yes」と「No」が誤って逆に記載されていた。
5.3.5.1-4 Table 10-2 から引用

## 5.2.5　有効性の結果

### 5.2.5.1　主要評価項目

有効性の主要評価項目は Ottawa スケールの合計スコアとした。PICOPREP 投与群と Hengkang Zhengqing 投与群の投与群間差の非劣性解析の結果（FAS 及び PP 解析対象集団）を表 2.7.6.5-7 に示す。

有効性の主要解析である PICOPREP の Hengkang Zhengqing に対する非劣性解析において、投与群間差（PICOPREP 投与群 – Hengkang Zhengqing 投与群）の最小二乗平均値の両側 95%信頼区間の上限値は、FAS で 0.38、PP 解析対象集団で 0.34 であった。いずれも事前に規定した非劣性限界値 1.2 を下回り、PICOPREP の Hengkang Zhengqing に対する非劣性が示された。なお、FAS と PP 解析対象集団の解析結果は同等に重視した。

FAS を対象として同じモデルを用いた際の投与群間差（PICOPREP 投与群 − Hengkang Zhengqing 投与群）の最小二乗平均値の両側 95%信頼区間の上限値は、事前に定義した優越性限界値 0 を上回った。この結果は PP 解析対象集団でも確認された。したがって、PICOPREP の Hengkang Zhengqing に対する優越性は示されなかった。

**表 2.7.6.5-7　有効性の主要評価項目についての非劣性解析（FAS 及び PP 解析対象集団）**

| Variable | FAS | | | PP | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | LSMEAN | 95% CIL | 95% CIU | LSMEAN | 95% CIL | 95% CIU |
| Total Ottawa Scale score | | | | | | |
| PICOPREP | 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 |
| PICOPREP – Hengkang Zhengqing | -0.16 | -0.69 | 0.38 | -0.20 | -0.75 | 0.34 |

CIL=下側信頼区間、CIU=上側信頼区間、LSMEAN=最小二乗平均値、FAS=最大解析対象集団、PP=治験実施計画書に適合した解析対象集団
5.3.5.4-1 Table 11-2 から引用

FAS 及び PP 解析対象集団を対象とした、投与群間差（PICOPREP 投与群 − Hengkang Zhengqing 投与群）の最小二乗平均値の ANCOVA モデルによる解析結果を表 2.7.6.5-8 に示す。このモデルでは、FAS 及び PP 解析対象集団のいずれの場合も、「施設」が統計学的に有意な因子であった（ANCOVA、p<0.0001）。

**表 2.7.6.5-8　有効性の主要評価項目についての ANCOVA の解析結果（FAS 及び PP 解析対象集団）**

| Variable | Factors | FAS | | PP | |
|---|---|---|---|---|---|
| | | F | P | F | P |
| Total Ottawa Scale score | Treatment | 0.33 | 0.5675 | 0.53 | 0.4676 |
| | Centre | 6.40 | <.0001 | 6.11 | <.0001 |

FAS=最大解析対象集団、PP=治験実施計画書に適合した解析対象集団
5.3.5.4-1 Table 11-3 から引用

### 5.2.5.2　副次評価項目

有効性の副次評価項目は FAS を対象として解析し、PP 解析対象集団での解析は補足的に扱った。

#### 5.2.5.2.1　治験薬の受容性（被験者質問票調査）

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、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）についての被験者質問票を被験者に全て記入するよう依頼した。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。

FAS 及び PP 解析対象集団の全ての被験者が被験者質問票を記入し、腸管洗浄を行った。また、全ての被験者質問票の項目に欠測値はなかった。

FAS を対象とした場合、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、PICOPREP は Hengkang Zhengqing と比較して統計学的に有意に優れていた。また PICOPREP では Hengkang Zhengqing と比較して、悪心、嘔吐及び全身倦怠の発現率が低く、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率（発現した場合は重症度別による）に、投与群間で統計学的に有意な差は認められなかったが、中等度の腹部膨満感を発現した

被験者は、PICOPREP 投与群（0.7%）よりも Hengkang Zhengqing 投与群（8.9%）で多かった。PP 解析対象集団でも FAS と同様の結果が得られた。

#### 5.2.5.2.2　大腸部位別のOttawaスケールのスコア

Ottawa スケール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）の洗浄率の順位和検定の結果を表 2.7.6.5-9 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、投与群間で統計学的に有意な差はなかった。全般的残渣量のスコアは、Hengkang Zhengqing 投与群の方が高い傾向が認められたが、統計学的に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 2.7.6.5-9　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）**

| Variable (Colon Segment) | FAS | | PP | |
|---|---|---|---|---|
| | Statistics (Rank Sum Test) | P | Statistics (Rank Sum Test) | P |
| 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
5.3.5.4-1 Table11-8 から引用

#### 5.2.5.2.3　大腸内視鏡検査を完了した被験者の割合

大腸内視鏡検査を完了（すなわち、内視鏡が回盲弁まで到達する）した被験者の割合を表 2.7.6.5-10 に示す。FAS 及び PP 解析対象集団の全ての被験者が大腸内視鏡検査を完了した。

本解析では、大腸内視鏡検査前に試験を中止した被験者 6 例は ITT 解析対象集団に含めなかった（治験薬を服用せず安全性解析対象集団から除外された 5 例、腸管洗浄を忍容できず FAS から除外された 1 例）。ITT 解析対象集団で大腸内視鏡検査を完了しなかった被験者はわずかで、PICOPREP 投与群及び Hengkang Zhengqing 投与群で各 2 例と同程度であった（Fisher の正確検定、p=1.000）。

**表 2.7.6.5-10 大腸内視鏡検査を完了した被験者（ITT、FAS 及び PP 解析対象集団）**

| Variable | ITT | | FAS | | PP | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Hengkang Zhengqing | PICOPREP | Hengkang Zhengqing | PICOPREP | Hengkang Zhengqing | PICOPREP |
| Colonoscopy completed | | | | | | |
| No | 2 (1.4%) | 2 (1.4%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) |
| Yes | 146 (98.6%) | 144 (98.6%) | 146 (100%) | 144 (100%) | 143 (100%) | 138 (100%) |
| Total | 148[a] | 146[a] | 146 | 144 | 143 | 138 |
| Fisher's exact test (P) | 1.000 | | – | | – | |

ITT=Intent-to-treat 解析対象集団、FAS=最大解析対象集団、PP=治験実施計画書に適合した解析対象集団
a. PICOPREP 投与群の 4 例及び Hengkang Zhengqing 投与群の 2 例は大腸内視鏡検査前に試験を中止したため、明らかな情報が収集できなかった。
5.3.5.4-1 Table11-9 から引用

### 5.2.5.2.4 Ottawaスケールのスコアによる実臨床における大腸内視鏡検査の成功割合の予測

大腸内視鏡検査時に腸管洗浄の全体的な質について「臨床診断のための腸管洗浄として十分」であるかどうかを盲検評価者が（はい／いいえ）で評価した。臨床診断のための腸管洗浄として「十分」又は「不十分」と評価された被験者の Ottawa スケールの合計スコアの要約を表 2.7.6.5-11 に示す。

腸管洗浄が「不十分」である被験者の Ottawa スケールの合計スコアの平均値は、各投与群（PICOPREP 投与群 5 例、Hengkang Zhengqing 投与群 9 例）で 9～10 であり、腸管洗浄が「十分」である被験者（4.5～4.6）の約 2 倍であった。腸管洗浄が「不十分」である被験者の Ottawa スケールの合計スコアはいずれも 8 以上であったが、腸管洗浄が「十分」である被験者の中には 10 のスコアを示す者もいた。

**表 2.7.6.5-11 臨床診断を目的とした腸管洗浄の適切性別の Ottawa スケールの合計スコア（FAS、PP 解析対象集団）**

| Variable | FAS | | PP | |
|---|---|---|---|---|
| | Hengkang Zhengqing | PICOPREP | Hengkang Zhengqing | PICOPREP |
| Total Ottawa Scale score | | | | |
| Adequate bowel preparation | | | | |
| N (Missing) | 137 (0) | 139 (0) | 134 (0) | 133 (0) |
| Mean (SD) | 4.63 (2.20) | 4.54 (2.27) | 4.63 (2.20) | 4.51 (2.25) |
| Min, Max | 0, 10 | 0, 10 | 0, 10 | 0, 10 |
| Md (Q3-Q1) | 4.0 (3.0) | 5.0 (3.0) | 4.0 (3.0) | 5.0 (3.0) |
| Inadequate bowel preparation | | | | |
| N (Missing) | 9 (0) | 5 (0) | 9 (0) | 5 (0) |
| Mean (SD) | 9.22 (1.20) | 10.00 (2.35) | 9.22 (1.20) | 10.00 (2.35) |
| Min, Max | 8, 12 | 8, 13 | 8, 12 | 8, 13 |
| Md (Q3-Q1) | 9.0 (0.0) | 9.0 (4.0) | 9.0 (0.0) | 9.0 (4.0) |

SD=標準偏差、Min=最小値、Max=最大値、Md=中央値、Q3-Q1=四分位範囲、FAS=最大解析対象集団、PP=治験実施計画書に適合した解析対象集団
5.3.5.4-1 Table11-10 から引用

Ottawa スケールの合計スコアと臨床診断のための腸管洗浄として「不十分」と判定される場合とを関連付けるため、Ottawa スケールの合計スコアを説明変数とし、実臨床における大腸内視鏡検査の成功割合（腸管洗浄の適切性）を応答変数としたロジスティックモデルを用い、解析した。FAS 及び PP 解析対象集団のいずれも ROC 曲線に基づく感度及び特異度の解析により、臨床診断のための腸管洗浄が「不十分」と判断される場合の予測因子として、カットオフ値を Ottawa スケールの合計スコア 7 以上とした際、感度及び特異度が最も高いことが示された。また、カットオフ値が 6、8、5 の順に予測因子としての感度及び特異度は低下した（表 2.7.6.5-12）。

**表 2.7.6.5-12 適切な腸管洗浄を予測する Ottawa スケールスコアでのカットオフ値の感度及び特異度（FAS、PP 解析対象集団）**

| | Total Ottawa Scale Score Cutoff | Number of Correctly Predicted Events[a] | Number of Correctly Predicted Nonevents | Number of Nonevents Predicted as Events | Number of Events Predicted as Nonevents | Sensitivity | Specificity |
|---|---|---|---|---|---|---|---|
| FAS | 7 | 255 | 14 | 0 | 21 | 0.924 | 1 |
| | 6 | 215 | 14 | 0 | 61 | 0.779 | 1 |
| | 8 | 267 | 10 | 4 | 9 | 0.967 | 0.714 |
| | 5 | 168 | 14 | 0 | 108 | 0.609 | 1 |
| PP | 7 | 248 | 14 | 0 | 19 | 0.929 | 1 |
| | 6 | 209 | 14 | 0 | 58 | 0.783 | 1 |
| | 8 | 258 | 10 | 4 | 9 | 0.966 | 0.714 |
| | 5 | 164 | 14 | 0 | 103 | 0.614 | 1 |

FAS=最大解析対象集団、PP=治験実施計画書に適合した解析対象集団
a. Event：診断に適切な腸管洗浄、nonevent：不適切な腸管洗浄
5.3.5.4-1 Table11-11 から引用

### 5.2.5.2.5 腸管洗浄が不十分なために大腸内視鏡検査の再検査を必要とした被験者の割合

PICOPREP 投与群の 5 例（FAS で 3.5%、PP 解析対象集団で 3.6%）、Hengkang Zhengqing 投与群の 9 例（FAS で 6.2%、PP 解析対象集団で 6.3%）が、腸管洗浄が不十分なために大腸内視鏡検査の再検査を必要とした。投与群間で統計学的に有意な差は認められなかった（表 2.7.6.5-13）。

**表 2.7.6.5-13 腸管洗浄が不十分なために大腸内視鏡検査の再検査を必要とした被験者の割合（FAS、PP 解析対象集団）**

| Variable | FAS | | PP | |
|---|---|---|---|---|
| | Hengkang Zhengqing | PICOPREP | Hengkang Zhengqing | PICOPREP |
| Repeat Colonoscopy Required, n (%) | | | | |
| No | 137 (93.8%) | 139 (96.5%) | 134 (93.7%) | 133 (96.4%) |
| Yes | 9 (6.2%) | 5 (3.5%) | 9 (6.3%) | 5 (3.6%) |
| Total | 146 | 144 | 143 | 138 |
| Chi-square test (P) | 1.14 (p = 0.2849) | | 1.06 (p = 0.3037) | |

FAS=最大解析対象集団、PP=治験実施計画書に適合した解析対象集団
5.3.5.4-1 Table11-12 から引用

## 5.2.6 安全性の結果

### 5.2.6.1 有害事象

以下、有害事象とは、治験薬投与期間中に発現した有害事象（TEAEs）を指す。

#### 5.2.6.1.1 有害事象の内容と発現率

安全性解析対象集団の有害事象の概要を表 2.7.6.5-14 に示す。

安全性解析対象集団の有害事象の発現率は PICOPREP 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（Hengkang Zhengqing 投与群の 1 例が治験薬投与前に重篤な有害事象を発現したため試験を中止した）。

副作用（治験薬との因果関係が否定できない有害事象）の発現率は PICOPREP 投与群で約 52%、Hengkang Zhengqing 投与群で約 68%であった。

有害事象及び副作用の発現率が全般的に高かったが、これは、腸管洗浄の受容性を評価する被験者質問票調査の結果を有害事象の集計に含めたためであった。

**表 2.7.6.5-14 有害事象の概要（安全性解析対象集団）**

| AEs | Hengkang Zhengqing (N=149) | | PICOPREP (N=146) | | Total (N=295) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | n (%) | Events | n (%) | Events | n (%) | Events |
| Any Adverse Events | 128 (85.9%) | 238 | 96 (65.8%) | 166 | 224 (75.9%) | 404 |
| TEAEs | 128 (85.9%) | 238 | 96 (65.8%) | 164 | 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] | 102 (68.5%) | 174 | 77 (52.4%) | 105 | 179 (60.7%) | 279 |

AE=有害事象、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（ADRs）として集計した。
5.3.5.1-4 Table 12-1 から引用

いずれかの投与群で 5%以上に発現した有害事象を表 2.7.6.5-15 に示す。

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、PICOPREP 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 PICOPREP 投与群よりも Hengkang Zhengqing 投与群で非常に高かった。

これらの有害事象の基本語は、いずれも腸管洗浄の受容性を評価する被験者質問票調査で報告された有害事象等を MedDRA の基本語に読み替えたものであった。これらは腸管洗浄で比較的多く報告される有害事象であるが、被験者質問票に選択された事象の報告を促したことが、発現率に影響したと考えられた。

**表 2.7.6.5-15 有害事象（いずれかの投与群で発現率 5%以上）（安全性解析対象集団）**

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

事象名：MedDRA version 14.0
5.3.5.1-4 Table 12-2 から引用

有害事象の治験薬との因果関係別発現率を表 2.7.6.5-16 に示す。

全体的に、器官別大分類別で「胃腸障害」に分類された有害事象は、治験薬との因果関係が否定できないと判断される傾向がみられ、腹痛を除き、副作用の発現率は、治験薬との因果関係が否定された有害事象の発現率の約 2 倍であった。いずれの投与群でも悪心は全て治験薬との因果関係が否定できないと判断された。

また、器官別分類別で「胃腸障害」で副作用の発現率が高かった主な理由は、腸管洗浄の受容性を評価した被験者質問票調査で報告された有害事象等を有害事象の集計に含めたためと考えられた。

**表 2.7.6.5-16 有害事象の治験薬との因果関係別発現率（安全性解析対象集団） 1/2**

| System Organ Class<br>Preferred Term | Hengkang Zhengqing (N=149) | | PICOPREP (N=146) | | Total (N=295) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | related | unrelated | related | unrelated | related | unrelated |
| Total | 102 (68.5%) | 57 (38.3%) | 77 (52.7%) | 47 (32.2%) | 179 (60.7%) | 104 (35.2%) |
| 心臓障害 | 0 (0.0%) | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) | 2 (0.7%) |
| 上室性期外収縮 | 0 (0.0%) | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) | 2 (0.7%) |
| 胃腸障害 | 100 (67.1%) | 40 (26.8%) | 72 (49.3%) | 37 (25.3%) | 172 (58.3%) | 77 (26.1%) |
| 腹部膨満 | 51 (34.2%) | 23 (15.4%) | 43 (29.4%) | 22 (15.1%) | 94 (31.9%) | 45 (15.2%) |
| 悪心 | 73 (49.0%) | 0 (0.0%) | 29 (19.9%) | 0 (0.0%) | 102 (34.6%) | 0 (0.0%) |
| 腹痛 | 14 (9.4%) | 14 (9.4%) | 15 (10.3%) | 16 (11.0%) | 29 (9.8%) | 30 (10.2%) |
| 嘔吐 | 31 (20.8%) | 1 (0.7%) | 6 (4.1%) | 0 (0.0%) | 37 (12.5%) | 1 (0.3%) |
| 下腹部痛 | 0 (0.0%) | 5 (3.4%) | 0 (0.0%) | 4 (2.7%) | 0 (0.0%) | 9 (3.0%) |
| 肛門周囲痛 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) | 1 (0.3%) |
| 一般・全身障害および投与部位の状態 | 0 (0.0%) | 4 (2.7%) | 0 (0.0%) | 3 (2.0%) | 0 (0.0%) | 7 (2.4%) |
| 発熱 | 0 (0.0%) | 4 (2.7%) | 0 (0.0%) | 3 (2.0%) | 0 (0.0%) | 7 (2.4%) |
| 肝胆道系障害 | 0 (0.0%) | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.3%) |
| 黄疸 | 0 (0.0%) | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.3%) |
| 感染症および寄生虫症 | 0 (0.0%) | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.3%) |
| 細菌感染 | 0 (0.0%) | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.3%) |
| 臨床検査 | 4 (2.7%) | 4 (2.7%) | 9 (6.2%) | 8 (5.5%) | 13 (4.4%) | 12 (4.1%) |
| 血中ビリルビン増加 | 4 (2.7%) | 0 (0.0%) | 6 (4.1%) | 0 (0.0%) | 10 (3.4%) | 0 (0.0%) |
| 尿中赤血球陽性 | 0 (0.0%) | 2 (1.3%) | 0 (0.0%) | 4 (2.7%) | 0 (0.0%) | 6 (2.0%) |
| 尿中白血球陽性 | 0 (0.0%) | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) | 2 (0.7%) |
| トランスアミナーゼ上昇 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (1.4%) | 0 (0.0%) | 2 (0.7%) | 0 (0.0%) |
| 血中マグネシウム増加 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) | 1 (0.3%) | 0 (0.0%) |
| 心電図異常 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) | 1 (0.3%) |
| 心電図 QT 延長 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) | 1 (0.3%) |
| 白血球数増加 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) | 1 (0.3%) |
| 心電図異常 T 波 | 0 (0.0%) | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.3%) |

**表 2.7.6.5-16 有害事象の治験薬との因果関係別発現率（安全性解析対象集団） 2/2**

| System Organ Class<br>Preferred Term | Hengkang Zhengqing (N=149) | | PICOPREP (N=146) | | Total (N=295) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | related | unrelated | related | unrelated | related | unrelated |
| 代謝および栄養障害 | 1 (0.7%) | 3 (2.0%) | 2 (1.4%) | 0 (0.0%) | 3 (1.0%) | 3 (1.0%) |
| 電解質失調 | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) | 2 (1.3%) | 0 (0.0%) | 3 (1.0%) | 0 (0.0%) |
| 高カリウム血症 | 0 (0.0%) | 2 (1.3%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 2 (0.7%) |
| 低血糖症 | 0 (0.0%) | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.3%) |
| 神経系障害 | 0 (0.0%) | 2 (1.3%) | 1 (0.7%) | 2 (1.4%) | 1 (0.3%) | 4 (1.4%) |
| 浮動性めまい | 0 (0.0%) | 2 (1.3%) | 1 (0.7%) | 2 (1.4%) | 1 (0.3%) | 4 (1.4%) |
| 腎および尿路障害 [1] | 0 (0.0%) | 5 (3.4%) | 0 (0.0%) | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) | 6 (2.0%) |
| 尿路感染 | 0 (0.0%) | 5 (3.4%) | 0 (0.0%) | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) | 6 (2.0%) |
| 呼吸器、胸郭および縦隔障害 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.7%) | 0 (0.0%) | 1 (0.3%) |
| 口腔咽頭不快感 | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 0 (0.0%) | 1 (0.3%) |

1 MedDRA version 14.0 では基本語の尿路感染（urinary tract infection）に対応する器官別大分類は「感染症および寄生虫症（Infections and infestations）」であるが、治験総括報告書（5.3.5.1-4）では、この基本語は器官別大分類の「腎および尿路障害（Renal and urinary disorders）」に属する事象名として集計された。本項では治験総括報告書どおりに記載した。

事象名：MedDRA version 14.0
5.3.5.1-4 Table 12-3 から引用

副作用の重症度別発現率を表 2.7.6.5-17 に示す。

副作用の重症度は、大半が軽度と判定され、高度と判定された副作用はなかった。

**表 2.7.6.5-17 副作用の重症度別発現率（安全性解析対象集団）**

| System Organ Class<br>Preferred Term | Hengkang Zhengqing (N=149) | | PICOPREP (N=146) | | Total (N=295) | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | Mild | Moderate | Mild | Moderate | Mild | Moderate |
| Total | 98 (65.77%) | 5 (3.36%) | 77 (52.74%) | 0 (0.0%) | 175 (59.3%) | 5 (1.69%) |
| 胃腸障害 | 96 (64.43%) | 5 (3.36%) | 72 (49.32%) | 0 (0.0%) | 168 (56.95%) | 5 (1.69%) |
| 悪心 | 71 (47.65%) | 2 (1.34%) | 29 (19.86%) | 0 (0.0%) | 100 (33.9%) | 2 (0.68%) |
| 腹痛 | 49 (32.89%) | 2 (1.34%) | 43 (29.45%) | 0 (0.0%) | 92 (31.19%) | 2 (0.68%) |
| 嘔吐 | 29 (19.46%) | 2 (1.34%) | 6 (4.11%) | 0 (0.0%) | 35 (11.86%) | 2 (0.68%) |
| 下腹部痛 | 14 (9.40%) | 0 (0.0%) | 15 (10.27%) | 0 (0.0%) | 29 (9.83%) | 0 (0.0%) |
| 臨床検査 | 4 (2.68%) | 0 (0.0%) | 9 (6.16%) | 0 (0.0%) | 13 (4.41%) | 0 (0.0%) |
| 血中ビリルビン増加 | 4 (2.68%) | 0 (0.0%) | 6 (4.11%) | 0 (0.0%) | 10 (3.39%) | 0 (0.0%) |
| トランスアミナーゼ上昇 | 0 (0.00%) | 0 (0.0%) | 2 (1.37%) | 0 (0.0%) | 2 (0.68%) | 0 (0.0%) |
| 血中マグネシウム増加 | 0 (0.00%) | 0 (0.0%) | 1 (0.68%) | 0 (0.0%) | 1 (0.34%) | 0 (0.0%) |
| 代謝および栄養障害 | 1 (0.67%) | 0 (0.0%) | 2 (1.37%) | 0 (0.0%) | 3 (1.02%) | 0 (0.0%) |
| 電解質失調 | 1 (0.67%) | 0 (0.0%) | 2 (1.37%) | 0 (0.0%) | 3 (1.02%) | 0 (0.0%) |
| 神経系障害 | 0 (0.00%) | 0 (0.0%) | 1 (0.68%) | 0 (0.0%) | 1 (0.34%) | 0 (0.0%) |
| 浮動性めまい | 0 (0.00%) | 0 (0.0%) | 1 (0.68%) | 0 (0.0%) | 1 (0.34%) | 0 (0.0%) |

事象名：MedDRA version 14.0
5.3.5.1-4 Table 12-4 から引用

### 5.2.6.1.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

本試験中に死亡した被験者はいなかった。

本試験では、治験薬投与後に重篤な有害事象を発現した被験者はいなかった。

Hengkang Zhengqing 投与群に割付けられた 1 例が治験薬投与前に 2 件の重篤な有害事象（S 字結腸の穿孔及び急性びまん性腹膜炎）を発現し、試験を中止した。当該被験者は安全性解析対象集団に含めなかった。

### 5.2.6.1.3 投与中止に至った有害事象及び他の重要な有害事象

治験薬投与後に有害事象による試験中止に至った被験者はいなかったが、治験薬投与前に Hengkang Zhengqing 投与群の 1 例が 2 件の重篤な有害事象を発現し、試験を中止した（5.2.6.1.2 参照）。

その他の重要な有害事象は認められなかった。

### 5.2.6.2 臨床検査値

いずれの臨床検査パラメータでも基準値から異常値への変動に、投与群間で臨床的に問題となる差はみられなかった。

PICOPREP はマグネシウムを多量に含むにもかかわらず、PICOPREP 投与群で血清マグネシウム値が Visit 1 で基準値範囲内であり、Visit 3（治験薬投与後）で異常値へ変動した被験者は、ほとんどいなかった（6 例、4.2%）。また、異常値であった血清マグネシウム値は、いずれも臨床的に問題はないと判断された。Hengkang Zhengqing 投与群で血清マグネシウム値が基準値から異常値へ変動した被験者の割合は、PICOPREP 投与群と同程度（7 例、4.9%）であり、いずれも臨床的に問題はないと判断された。

安全性の臨床検査パラメータの異常値の大半が、臨床的に問題はないと判断された。PICOPREP 投与群でみられた Visit 3 の血清マグネシウム異常値（基準値上限を上回ったものの臨床的に問題はない）の範囲は 1.04～1.22 mmol/L であった。本試験では施設ごとの検査機関で臨床検査値を分析したため、安全性評価のための臨床検査値に対する基準値範囲が統一されていなかった。そのため、血清マグネシウムの基準値上限は 1.0～1.2 mmol/L と幅があった。

#### 5.2.6.3　バイタルサイン等

バイタルサインのいずれの項目でも、ベースライン又は治験薬投与後の平均値に、投与群間で臨床的に問題となる差はみられなかった。いずれの投与群でも体重の平均値が臨床的に問題とならない程度に減少したことを除き、バイタルサインの項目では、いずれの投与群でもベースラインから治験薬投与後の変化に統計学的又は臨床的に問題となる変化は認められなかった。

PICOPREP 又は Hengkang Zhengqing が房室伝導又は心臓の脱分極（PR 及び QRS 間隔により測定）又は心臓の再分極（QTcB 又は QTcF 間隔の有意な変動がないことで示される）に影響を及ぼす徴候は認められなかった。

心電図パラメータのいずれの項目でも、ベースラインから治験薬投与後の変化に、投与群間で臨床的に問題となる差は認められなかった。QTcB 又は QTcF が治験薬投与後にベースラインから 30 msec 以上増加した被験者が全体の約 10%に認められたものの、QTcB 又は QTcF が治験薬投与後に 480 msec 以上となった被験者はほとんどいなかった（各投与群 1 例、0.7%）。

いずれの投与群でも身体所見に臨床的に問題となる変動は認められなかった。

### 5.3　結論

Ottawa スケールに基づく評価の結果、PICOPREP の洗浄効果（全般的腸管洗浄度、大腸部位別の腸管洗浄度及び全般的残渣量）は Hengkang Zhengqing と比較して同程度であり、統計学的に PICOPREP は Hengkang Zhengqing に対して非劣性であった。

PICOPREP は Hengkang Zhengqing と比較して受容性が有意に高く、PICOPREP は被験者に好ましい腸管洗浄の選択肢と考えられた。

PICOPREP 服用後に副作用を発現した被験者は、Hengkang Zhengqing を服用した被験者と比較して有意に少なかった。

# 6　高齢者を対象とした海外第Ⅱ相臨床試験［C-01：参考資料 5.3.5.2-1］

標題：Safety, Efficacy, and Tolerance of PICO-SALAX for Colon Cleansing Prior to Colonoscopy in an Elderly Population
高齢者を対象とした大腸内視鏡検査前の腸管洗浄における PICO-SALAX（FE 999169 配合内用剤）の安全性、有効性及び受容性の検討試験

## 6.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に、観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.6-2 に示す。

**表 2.7.6.6-1　試験方法の概要　1/3**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 主目的<br>• 70 歳以上の患者を対象とし、腸管洗浄を目的とした PICO-SALAX の安全性を、循環動態、電解質及び補正 QT（QTc）間隔測定によって検証する。<br>副次目的<br>• 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を評価する。 |
| 開発のフェーズ | 第Ⅱ相 |
| 試験デザイン | 前向き、観察試験 |
| 対象及び主な組入れ基準 | 70 歳以上の男性及び女性で、外来での大腸内視鏡検査を予定しており、以下の除外基準に抵触しない者。<br>除外基準：うっ血性心不全の患者、腎機能不全〔糸球体濾過量（GFR）が 60 mL/min/1.73m$^2$ 未満〕の患者、イレウス又は腸閉塞がある患者、以前に直腸結腸の手術を受けたことがある患者、腹水がある患者、活動性の炎症性腸疾患がある患者、過去 6 ヵ月以内の心筋梗塞の患者、又は、不安定狭心症の患者。 |
| 被験者数 | 目標被験者数：50 例<br>組入れ被験者数：79 例<br>投与被験者数：50 例<br><br>被験者数の設定根拠：<br>本試験の対象とする高齢者集団の被験者数として 50 例は合理的であると判断し、設定した。 |
| 治験薬 | 被験薬：<br>• PICO-SALAX<br>1 包中にピコスルファートナトリウム水和物 10.0 mg、酸化マグネシウム 3.5 g 及び無水クエン酸 12.0 g を含有する粉末の 2 包からなる。<br>• Dulcolax（以下、ビサコジル）<br>1 錠中にビサコジル 5 mg を含有する。 |

**表 2.7.6.6-1　試験方法の概要　1/3**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 投与方法 | 大腸内視鏡検査の 3 日前の夜及び 2 日前の夜に、2 夜連続して、ビサコジル 5 mg 錠 2 錠を服用した。<br>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 PICO-SALAX 1 包目、22 時に PICO-SALAX 2 包目を投与した。<br>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 PICO-SALAX 1 包目、検査当日の 6 時に PICO-SALAX 2 包目を投与した。<br>PICO-SALAX は比較的少量（150～200 mL）の水に 1 包を溶解することとした。被験者は検査前日に Gatorade を含む透明な飲料を最大 4 L 飲用し、透明な飲料のみ検査の 2 時間前まで飲用できることとした。 |
| 試験期間 | 大腸内視鏡検査の 3 日前（ビサコジル投与 1 夜目）から大腸内視鏡検査後 24 時間（安全性評価の心電図検査及び臨床検査実施）までとした |
| 併用禁止薬・<br>併用禁止療法 | 特に定義しなかった。 |
| 有効性評価 | 主要評価項目：<br>• 内視鏡検査医による Ottawa スケール及び Aronchick スケールを用いて評価した腸管洗浄効果<br><br>副次評価項目：<br>• 被験者質問票を用いた、被験者による腸管洗浄に対する受容性の評価<br>評価項目：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（重み付けした 5 段階のリッカート尺度を用いた）。 |
| 安全性評価 | 有害事象、体重の変化、バイタルサイン（体位性の変動を含む）、心電図 QTc 間隔及び臨床検査値（血算、電解質、クレアチニン、尿素、カルシウムイオン、マグネシウム、リン酸、INR、尿浸透圧及び比重） |
| 薬物動態又は<br>薬力学的評価 | 検討しなかった。 |
| 統計手法 | 解析対象集団<br>本試験では、解析対象集団は特に定義しなかった。<br><br>解析方法<br>臨床検査（血液検査及び尿検査）及び循環動態の測定値について、平均値、SD、最大値及び最小値を算出した。ベースライン値と大腸内視鏡検査日の値、及びベースライン値と大腸内視鏡検査後 24 時間の値とを t 検定で比較し、平均値、標準誤差及び 95% CI を算出した。<br>心電図は盲検評価者が解析した。QTc については、各心電図の 12 誘導の平均及び 12 誘導の最大値を算出した。Bazett 式及び Fredericia 式により補正した QT 間隔（QTc）の最大値を解析に用いた。QTc の統計解析には、対応のある t 検定を用いて、ベースラインデータと他の 3 時点のデータを比較した。被験者数が少ないため、検定結果の確認にはノンパラメトリックな Wilcoxon の符号順位検定を用いた。カテゴリー解析にて、>450、>480 及び>500 ms の QTc 値、並びにベースラインからの QTc 延長が 30 ms 超及び 60 ms を評価した。<br>Ottawa スケールスコアは、合計スコア〔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）〕及び腸管の各部位（左、中位及び右）の平均値と SD で示した。Aronchick スケールスコア〔1（Excellent）、2（Good）、3（Fair）、4（Poor）、5（Inadequate）〕は平均値と SD で示した。 |

**表 2.7.6.6-1　試験方法の概要　1/3**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 実施国及び<br>実施医療機関数 | カナダ<br>1 施設 |
| 実施期間 | 2008 年 8 月 20 日～2010 年 7 月 23 日 |

**表 2.7.6.6-2　観察・検査及び評価スケジュール**

| Visit | 初回 Visit | 大腸内視鏡検査日 | 大腸内視鏡検査後 24 時間 |
|---|---|---|---|
| 同意取得 | X | | |
| 病歴 | X | | |
| 併用薬 | X | | |
| 被験者背景 | X | | |
| 被験者日誌の提供 | X | | |
| 身体検査 | X | X | |
| 心電図検査 | X | X | X |
| 臨床検査 | X | X | X |
| 被験者質問票の記載 | | X | |
| 内視鏡検査医による評価 | | X | |

5.3.5.2-1 Table 0-1 から作成

## 6.2　試験成績

### 6.2.1　被験者の内訳

全体として 79 例の被験者が組み入れられ、このうち 50 例が試験を完了した。試験を中止した 29 例の中止理由別の内訳は、除外基準に抵触（ベースラインの GFR 値が低かったため）が 11 例、同意撤回が 8 例、治験実施計画書からの重大な逸脱が 10 例（対象年齢を 75 歳以上から 70 歳以上に引き下げる改訂を倫理委員会に申請する前に組み入れられた 70～74 歳の被験者 4 例、同改訂を倫理委員会が承認する前に組入れられた 70～74 歳の被験者 3 例、PICO-SALAX の代わりに Colyte を服用した被験者 1 例、ビサコジル及び PICO-SALAX を各 1 回しか服用しなかった被験者 1 例、詳細不明の被験者 1 例）であった。

### 6.2.2　解析対象集団

本試験では、解析対象集団は特に定義しなかった。試験を完了した 50 例のうち 49 例（男性 25 例、女性 24 例）のデータを解析に用いた。試験を完了した 50 例のうち残り 1 例は、試験後 7 ヵ月に死亡し、当局による調査に対する同意が取得できなかったため、解析から除外した。

### 6.2.3　人口統計学的データ及び他の基準値の特性

解析対象とした 49 例のうち、男性は 25 例、女性は 24 例であり、全ての被験者が年齢 70 歳以上（範囲：70～85 歳）であった。49 例のうち 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 例のうち 9 例は糖尿病であった。

### 6.2.4　曝露状況及び服薬遵守状況

治験薬の服薬遵守状況は、被験者日誌の記録から確認した。

被験者日誌に記載不備が認められた被験者は 9 例であった。服薬に関連して治験実施計画書からの重大な逸脱が認められた被験者は 2 例であった（PICO-SALAX の代わりに Colyte を服用した被験者 1 例、ビサコジル及び PICO-SALAX を各 1 回しか服用しなかった被験者 1 例）。

## 6.2.5 有効性の結果

### 6.2.5.1 主要評価項目

腸管洗浄効果について、Ottawa スケールの合計スコア〔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）〕の平均値は 4.9、Aronchick スケールのスコアの平均値は 2.0（「Good」に相当）であった。

### 6.2.5.2 副次評価項目

被験者の大半が、治験薬の味は良い又は大変良いと回答し、平均スコアは「良い」に相当した。治験薬の飲みやすさについての平均スコアは 2.0 であり、「飲みやすい」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。

## 6.2.6 安全性の結果

### 6.2.6.1 有害事象

医師又は看護師は内視鏡検査時に有害事象について被験者に質問したが、臨床的に問題と判断された有害事象の報告はなかった。本試験中に死亡、重篤な有害事象又は治験薬の投与中止に至った有害事象を発現した被験者はいなかった。

### 6.2.6.2 臨床検査値

個々の被験者の生理学的又は生化学的パラメータに、臨床的に問題となる変動は認められなかった。大腸内視鏡検査日のナトリウム値が、1 例で低値（126 mmol/L、基準値下限：133 m mol/L）であったが、症状を伴わなかった。

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、その変化量は臨床的に問題となる程度ではなく（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。変化量の最大値は 7 mmol/L であった。

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）。

#### 6.2.6.3　バイタルサイン等

大腸内視鏡検査日のバイタルサインをベースラインと比較すると、仰臥位脈拍数は平均で 4.4 beats/min 増加し、立位脈拍数は約 10 beats/min 増加した。収縮期血圧には臨床的に問題となる平均値の変動は認められなかった。

QTc の評価では、いずれの評価時点でも、Fredericia 式を用いた最大 QTc の平均値は 450 ms を超えなかった。Bazett 式を用いた最大 QTc の平均値は、452 ms であった。最大 QTc が 500 ms 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 例認められたものの、これらの被験者の QTc の平均値は基準値範囲内であった。

## 6.3　結論

PICO-SALAX は 70 歳以上の高齢者集団に対して安全で、受容性は良好であり、かつ有効であった。

# 7　電解質及び循環状態への影響を検討する海外第Ⅱ相臨床試験［C-02：参考資料 5.3.5.2-2］

標題：PICO-SALAX Colonic Preparation Study: Quantifying Electrolyte and Volume Status Changes
PICO-SALAX（FE 999169 配合内用剤）の大腸前処置試験：電解質及び循環動態の変化の定量化

## 7.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1 に、観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.7-2 に示す。

**表 2.7.6.7-1　試験方法の概要　1/2**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 主目的<br>• 大腸内視鏡検査の前処置で通常用いられている投与方法（透明な飲料に限る摂取規定、Pico-Salax 投与のタイミング、及び適切な水分補給の推奨）により PICO-SALAX を 2 包投与した際の血清中電解質及び血管内容積の変化の大きさ並びに経時推移を評価する。 |
| 開発のフェーズ | 第Ⅱ相 |
| 試験デザイン | 非盲検、単群試験 |
| 対象及び主な組入れ基準 | 45 歳を超える健康な男性及び妊娠していない女性（待機的な大腸内視鏡検査を受ける典型的な患者の人口統計学的特性として規定） |
| 被験者数 | 目標被験者数：20 例<br>組入れ被験者数：21 例（男性 7 例、女性 14 例）<br>投与被験者数：20 例（男性 7 例、女性 13 例）<br><br>被験者数の設定根拠：<br>健康成人を対象とし、除外基準を最小限とした試験であることから、スクリーニング脱落の割合は非常に低いと予測された。男性及び女性の両性別を含む 20 例であれば、患者集団を代表する構成となると推定した。 |
| 治験薬 | 被験薬：PICO-SALAX<br>1 包中にピコスルファートナトリウム水和物 10.0 mg、酸化マグネシウム 3.5 g 及び無水クエン酸 12.0 g を含有する。 |
| 投与方法 | カナダでの PICO-SALAX の添付文書に従って、PICO-SALAX 2 包を投与した。<br>1 包目を 8 時に投与し（投与 0 時間）、透明な流動食を摂取することとした。<br>2 包目を 1 包目投与後 5 時間経過時に当たる 13 時に投与した（投与後 5 時間）。<br>透明な飲料は 1 日中自由に摂取可能とし、摂取量を記録した。糖質・電解質溶液（Gatorade）の摂取を奨励した。 |
| 試験期間 | 試験期間は 24 時間で、入院期間は前半の 12 時間とした。 |
| 併用禁止薬・<br>併用禁止療法 | カリウム及びカルシウムを含有するサプリメントを含め、併用薬の服薬は記録したが中止はしなかった。実情に即した自然な方法で薬剤を使用した。 |
| 有効性評価 | 検討しなかった。 |

**表 2.7.6.7-1　試験方法の概要　2/2**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 安全性評価 | 有害事象、体重、バイタルサイン（脈拍数、呼吸数、血圧及び体温；体位性の変動を含む）、標準 12 誘導心電図、臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、尿検査）<br>体位変化に伴うバイタルサインの変動は仰臥位（5 分安静にした後）及び立位（起立 1 分後）を測定した。 |
| 薬物動態又は<br>薬力学的評価 | 検討しなかった。 |
| 統計手法 | 解析対象集団<br>本試験では、解析対象集団は特に定義しなかった。<br><br>解析方法<br>時点間の平均値データについては、Student-t 検定を用いて解析した。$p<0.05$ を有意と判断した。多重検定の補正は行わなかった。電解質濃度に有意な変動が認められれば、さらにパラメトリック及びノンパラメトリック検定を含む解析を実施した。<br>心電図は盲検評価者が評価した。Bazett 式により補正した QT（QTc）間隔の最大値を解析に用いた。QTc の統計解析には、対応のある t 検定を用いて、ベースラインと他の 3 時点のデータとを比較した。被験者数が少ないため、検定結果の確認にはノンパラメトリックな Wilcoxon 順位和検定を用いた。 |
| 実施国及び<br>実施医療機関数 | カナダ<br>1 施設 |
| 実施期間 | 2008 年 8 月 19 日～2008 年 9 月 15 日 |

**表 2.7.6.7-2　観察・検査及び評価スケジュール**

| **Event** | **スクリーニング<br>Visit 1** | **ベースライン<br>Visit 2<br>8:00** | **2h<br>10:00** | **4h<br>12:00** | **5h<br>13:00** | **7h<br>15:00** | **9h<br>17:00** | **12h<br>20:00** | **24h<br>Visit 3<br>8:00** |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| 同意取得 | X | | | | | | | | |
| 治験薬服用 | | X | | | X | | | | |
| 有害事象の評価 | | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 体重 | | X | | | X | | | X | X |
| 心電図検査 | | X | | | X | | | X | X |
| 血液学的検査 | X | X | | | X | | | X | X |
| 血液生化学的検査 | X | X | X | X | X | X | X | X | X |
| 飲料総摂取量の確認 | | | | X | | | | X | X |
| 尿検査 | X | X | | | X | | | X | |
| バイタルサイン | | X | X | X | X | X | X | X | X |

5.3.5.2-2 Table 5-1 から作成

## 7.2 試験成績

### 7.2.1 被験者の内訳

全体として、21 例（男性 7 例、女性 14 例）が試験に組み入れられた。このうち女性 1 例は、スクリーニング時に測定した臨床検査値に異常が認められ、その異常が臨床的に問題であると治験責任医師により判断されたため、スクリーニング中に試験中止となった。この 1 例を除く 20 例に治験薬が投与され、その全ての被験者が試験を完了した。

本試験では治験責任医師による同意文書の紛失が認められ、改訂した説明文書及び同意文書を用いて 20[redacted] 年に各被験者から再同意を取得した。また、治験責任医師によるスクリーニング時の原資料の紛失が認められた。スクリーニング時の心電図測定の未実施、被験者自身による体温測定の未実施、検査の欠測、被験者日誌の不備等の治験実施計画書からの逸脱が認められた。

### 7.2.2 解析対象集団

本試験では、解析対象集団は特に定義しなかった。

### 7.2.3 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

試験を完了した 20 例の被験者は、健康で、妊娠しておらず、45 歳を超えており、スクリーニング時の臨床検査値、心電図又はバイタルサインに、臨床的に問題となる異常はみられなかった。

### 7.2.4 曝露状況及び服薬遵守状況

治験実施医療機関で治験薬を投与し、服薬時間を記録することにより、治験薬の服薬遵守を確認した。治験実施計画書に規定したとおり、PICO-SALAX 1 包目を 8 時に投与し（投与 0 時間）、2 包目を 13 時に投与した（投与後 5 時間）。

### 7.2.5 安全性の結果

#### 7.2.5.1 有害事象

いずれの評価時点でも、治験責任医師により有害事象と判断された臨床所見はなかった。また、試験中の各評価時点又は試験完了後に、被験者から有害事象として申告された事象はなかった。

したがって、本試験中の死亡、重篤な有害事象、PICO-SALAX の投与中止に至った有害事象又は他の重要な有害事象を発現した被験者はいなかった。

#### 7.2.5.2 臨床検査値

血清中カリウム濃度は PICO-SALAX 投与 0 時間から投与後 12 時間にかけてわずかに減少したが（平均値で 3.8 mEq/L から 3.3 mEq/L；Student-t 検定、$p<0.05$；基準値範囲：3.5 mEq/L 以上）、投与後 24 時間までに回復した。同様に血清中カルシウム濃度も 0 時間から投与後 12 時間にかけてわずかに減少したが（平均値で 1.24 mEq/L から 1.17 mEq/L；Student-t 検定、$p<0.05$；基準値範囲：1.19～

1.31 mEq/L）、投与後 24 時間までに基準値範囲内に回復した。血清中マグネシウム濃度は、0 時間と比較して、投与後 12 及び 24 時間にわずかに増加した（順に 0.90 mEq/L、0.99 mEq/L、0.95 mEq/L；Student-t 検定、$p<0.05$；基準値範囲：0.80～1.00 mEq/L）。カリウム、カルシウム及びマグネシウムのわずかな変化は、本試験の対象とした健康成人男性及び女性において、臨床的に問題となる変化ではないと判断された。

血清中ナトリウム、クレアチニン及びリン酸濃度の平均値はいずれの評価時点でも基準値範囲内であった。

#### 7.2.5.3 バイタルサイン等

心電図のいずれの評価時点でも、最大 QTc 間隔の平均値に、ベースラインと比較して統計学的に有意な増加は認められなかった。QTc 間隔の測定結果から、PICO-SALAX の投与が QTc に影響を及ぼさないことが示唆された。FDA のガイドラインに基づく判定の結果、個々の被験者の最大 QTc 間隔は全て 480 ms 未満であり、かつ、最大 QTc 間隔の平均値の変化量は全ての評価時点で 30 ms 未満であった。

体重又は体位変化に伴うバイタルサインの変動に、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

### 7.3 結論

健康成人男性及び女性において、PICO-SALAX は安全で忍容性は良好であり、新たな安全性上の懸念は認められなかった。経時的な電解質及び循環動態の変化に対して、PICO-SALAX 2 包の経口投与は臨床的に明らかな影響を及ぼさなかった。同様に、QTc 間隔の変動は認められなかった。

## 8　分割投与と前日投与とを比較する海外第Ⅳ相臨床試験［C-03：参考資料 5.3.5.2-3］

標題：A Randomized, Single-Center Study, Investigating the Efficacy, Safety and Tolerability of “Split-Dose” Sodium Picosulfate, Magnesium Oxide, and Citric Acid for Oral Administration Versus “Day Before” Sodium Picosulfate, Magnesium Oxide, and Citric Acid for Colon Cleansing in Preparation for Colonoscopy
大腸内視鏡検査前処置としての腸管洗浄を目的とした、ピコスルファートナトリウム水和物、酸化マグネシウム及び無水クエン酸配合内用剤（FE 999169 配合内用剤）の「分割投与」の有効性、安全性及び受容性を、同剤の「前日投与」と比較検討する、無作為化、単施設試験

### 8.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に、観察・検査及び評価スケジュールを表 2.7.6.8-2 に示す。

**表 2.7.6.8-1　試験方法の概要　1/3**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 主要目的<br>• ピコスルファートナトリウム水和物、酸化マグネシウム及び無水クエン酸配合内用剤を分割投与（大腸内視鏡検査の前日に 1 包目を、当日の大腸内視鏡検査 4 時間前までに 2 包目を投与する）及び前日投与（前日夜に 6 時間の間隔を空けて 2 包を投与する）した際の有効性を、Aronchick スケールに基づき示す。<br>副次目的<br>• ピコスルファートナトリウム水和物、酸化マグネシウム及び無水クエン酸配合内用剤を分割投与及び前日投与した際の有効性を、Ottawa スケールに基づき示す。<br>• 大腸内視鏡検査前に治験実施医療機関にて実施する、被験者質問票調査によって、前処置の受容性を評価する。<br>• 有害事象、臨床検査値及び身体所見の収集により、安全性及び忍容性を評価する。 |
| 開発のフェーズ | 第Ⅳ相 |
| 試験デザイン | 無作為化、単施設試験 |
| 対象 | 待機的に大腸内視鏡検査を必要とする患者 |
| 選択基準 | 以下の全ての基準に合致する患者を本試験の適格な患者とした。<br>1. 待機的な大腸内視鏡検査が予定されている 18 歳以上 80 歳以下の男性及び女性<br>2. 女性患者は、閉経後であるか（45 歳以上で、他に医学的原因がないにもかかわらず 12 ヵ月以上月経がない）、外科的な理由により妊娠しない、又は試験中を通して医学的に認められている避妊を行うことに同意している患者<br>3. 妊娠の可能性がある女性患者は、スクリーニング時と無作為割付け時に妊娠検査を行い、妊娠していないことが確認できた患者<br>4. 大腸内視鏡検査前の 1 ヵ月間に、1 週間に 3 回以上の自然な排便があった患者<br>5. 全ての試験の手順を完了し、試験での指示を遵守する意思、能力及び適性がある患者<br>6. スクリーニング時に同意文書に署名した患者 |

**表 2.7.6.8-1　試験方法の概要　2/3**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 除外基準 | 以下の基準に一つでも抵触した患者は本試験から除外した。<br>1. 急性の外科的腹部疾患（急性腸閉塞又は腸穿孔など）がある患者<br>2. 活動性（急性／増悪／高度／コントロール不良）の炎症性腸疾患（IBD）がある患者<br>3. 以前に大腸の手術を受けたことがある患者（虫垂切除、痔核手術、過去の内視鏡的処置は除く）<br>4. 結腸の疾患（中毒性巨大結腸症、中毒性結腸炎、特発性偽性腸閉塞、腸運動低下）がある患者<br>5. 腹水がある患者<br>6. 消化管疾患（活動性潰瘍、胃流出路閉塞、胃内容物停留、胃不全麻痺、イレウス）がある患者<br>7. 上部消化管手術（胃切除、胃緊縛術、胃バイパス術）を受けた患者<br>8. コントロール不良の狭心症、過去 3 ヵ月以内の心筋梗塞、うっ血性心不全、又はコントロール不良の高血圧症の患者<br>9. 腎機能不全がある患者（本試験に参加する被験者は、血清クレアチニン値及び血清カリウム値が基準値範囲内にあることとした。）<br>10. 本試験での治験薬投与前 30 日以内（消失半減期が 15 日を超える薬剤を使用する治験の場合は 60 日以内）に他の治験に参加した患者<br>11. スクリーニング時に臨床的に問題となる臨床検査値異常（試験開始前から存在する電解質異常を含み、治験責任医師が、本試験の評価に影響を与えると考える臨床経過により判断する）を認める患者<br>12. 治験薬の有効成分に対する過敏症がある患者 |
| 被験者数 | 目標被験者数：18 例（無作為化被験者数として、各投与群 6～9 例、合計で最大 18 例）<br>組入れ被験者数：16 例<br>投与被験者数：16 例（各投与群 8 例）<br><br>被験者数の設定根拠：<br>被験者数の設定は、同種の臨床試験の経験及び実施上の観点を考慮して設定した。 |
| 治験薬 | 被験薬：ピコスルファートナトリウム水和物、酸化マグネシウム及び無水クエン酸配合内用剤（PICO-SALAX）<br>1 包中にピコスルファートナトリウム水和物 10.0 mg、酸化マグネシウム 3.5 g 及び無水クエン酸 12.0 g を含有する粉末の 2 包からなる。<br>1 包当たり約 150 mL の冷水に溶解して経口液剤とする。 |
| 投与方法 | 分割投与群：<br>大腸内視鏡検査前日の 17 時～21 時に PICO-SALAX 1 包目を投与し、大腸内視鏡検査当日の検査前 2～4 時間に PICO-SALAX 2 包目を投与した。<br><br>前日投与群：<br>大腸内視鏡検査前日の 16 時～18 時に PICO-SALAX 1 包目を投与し、1 包目の投与後 6 時間以上経過時となる 22 時～24 時に PICO-SALAX 2 包目を投与した。<br><br>被験者は、1 包目服用後に 5 回、2 包目服用後に 3 回、1 回量を約 240 mL とし、透明な飲料を飲用することとした。<br>検査前日の食事は、流動食のみ可とした。 |

**表 2.7.6.8-1　試験方法の概要　3/3**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験期間 | 大腸内視鏡検査当日（Visit 3）までスクリーニング Visit（Visit 1）から 10 日以内、無作為化 Visit（Visit 2）から 5 日以内。<br>大腸内視鏡検査からフォローアップ Visit まで 24～48 時間。 |
| 併用禁止薬・<br>併用禁止療法 | 以下の併用禁止薬を服用していた場合、その被験者を除外するか、検査前に薬剤を一時中止した。<br>• リチウム<br>• 瀉下薬（検査前 24 時間中止）<br>• 便秘薬（検査前 2 日間中止）<br>• 止瀉薬（検査前 72 時間中止）<br>• 経口鉄剤（検査前 1 週間中止）<br>• 他の治験薬（スクリーニングの 30 日以内禁止） |
| 有効性評価 | 主要評価項目：<br>• 消化器系専門医（盲検評価者）が評価した Aronchick スケールスコアの平均値及び標準偏差（SD）<br>副次評価項目：<br>• 消化器系専門医（盲検評価者）が評価した、Ottawa スケールの大腸部位別（左、中、右）スコア及び合計スコアの平均値及び SD<br>• 大腸内視鏡検査当日の検査前に実施した、被験者質問票を用いた、腸管洗浄の受容性の評価 |
| 安全性評価 | 以下の項目により、安全性及び忍容性を評価した。<br>• 有害事象の発現頻度、重症度<br>• 臨床的に問題と判断された身体検査、体重及びバイタルサイン（血圧及び脈拍数）の所見<br>• 臨床的に問題と判断された臨床検査値、尿検査値及びバイタルサインの変動 |
| 薬物動態又は<br>薬力学的評価 | 検討しなかった。 |
| 統計手法 | 解析対象集団<br>Intent-to-Treat（ITT）解析対象集団：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。<br>安全性解析対象集団：治験薬が投与された全ての被験者。<br><br>解析方法<br>分割投与群と前日投与群の差は、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。$p<0.05$ を有意と判断した。 |
| 実施国及び<br>実施医療機関数 | カナダ<br>1 施設 |
| 実施期間 | 20[redacted] 年[redacted] 月～20[redacted] 年[redacted] 月 |

**表 2.7.6.8-2　観察・検査及び評価スケジュール**

| **Visit** | **1**<br>**スクリーニング** | **2**<br>**無作為化** | **3**<br>**検査** |
|---|---|---|---|
| **日数** | **Visit 3 前 15 日** | **Visit 3 前 5 日** | **大腸内視鏡検査**<br>**T = 0** |
| 同意取得 | X | | |
| 選択基準／除外基準 | X | | |
| 被験者背景、病歴 | X | | |
| 体重、身長 | X | | |
| 妊娠尿検査 | X | X | |
| 大腸内視鏡検査予約 | X | | |
| 臨床検査（血液生化学的検査、血液学的検査、血液凝固検査） | X | | X |
| 尿検査 | X | | X |
| 身体検査 | X | X | X |
| 起立時のバイタルサイン（血圧、脈拍数） | X | X | X |
| 併用薬 | X | | X |
| 有害事象 | | | X |
| 無作為化 | | X | |
| 治験薬処方 | | X | |
| 被験者質問票の記載 | | | X |
| 大腸内視鏡検査の実施 | | | X |
| 腸管全体のスコア評価―Aronchick スケール | | | X |
| 上行結腸、中位結腸（横行結腸・下行結腸）、下行結腸のスコア評価<br>―Ottawa スケール | | | X |
| 治験薬管理 | | | X |

5.3.5.2-3 5.2 Study Flow Chart - Part I から作成

## 8.2　試験成績

### 8.2.1　被験者の内訳

16 例を組み入れ、全ての被験者が治験薬を投与され、大腸内視鏡検査を受け、試験を完了した。スクリーニングで本試験から除外された被験者はいなかった。

### 8.2.2　解析対象集団

治験実施計画書からの重大な逸脱は認められなかった。全ての被験者を解析に含めた。

### 8.2.3　人口統計学的データ及び他の基準値の特性

本試験の被験者 16 例のうち、男性は 11 例、女性は 5 例であり、年齢は 47～74 歳であった。

16 例のうち 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 例のうち 3 例は糖尿病であった。

### 8.2.4　曝露状況及び服薬遵守状況

分割投与群及び前日投与群の全ての被験者が PICO-SALAX を全量服用した。規定した時刻の± 30 分以内に服用した場合を服薬遵守とみなした。16 例のうち 15 例が服薬を遵守した。残り 1 例が 2 包目を服用したのは 1 包目服用後 4 時間経過時で、6 時間間隔に近かった（治験実施計画書からの重大な逸脱とはみなさなかった）。

### 8.2.5　有効性の結果

#### 8.2.5.1　主要評価項目

Aronchick スケールの評価は、分割投与群では前日投与群よりも良好な傾向がみられ、スコアの平均値 ± SD は、分割投与群 1.88 ± 0.991、前日投与群 2.5 ± 0.535 であり、Excellent と評価された被験者は、分割投与群 4/8 例、前日投与群 0/8 例であった。ただし、Mann Whitney 検定の結果は有意ではなかった。また、いずれの投与群でも、Aronchick スケールスコアが Inadequate と評価された被験者はなく、2 種類の用法のいずれも有効であることが示唆された。

#### 8.2.5.2　副次評価項目

Ottawa スケールの合計スコアには、分割投与群と前日投与群で差がなかった。右側大腸（上行結腸）のスコアには有意差が認められ、分割投与群では前日投与群よりも良好であった（Student-t 検定、p=0.015）。Ottawa スケールの大腸部位別スコアが Inadequate と評価された被験者は前日投与群の 1 例のみで、2 種類の用法のいずれも有効であることが示唆された。

被験者質問票調査の結果、分割投与群及び前日投与群のいずれも受容性は良好であった。分割投与群及び前日投与群の全ての被験者が PICO-SALAX を全量服用し、ほとんどの被験者が、PICO-SALAX を飲みやすかったと回答した。投与群によらず全ての被験者の回答は、今後も同じ処方を依頼したいという好意的な回答であった。

### 8.2.6　安全性の結果

#### 8.2.6.1　有害事象

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。

前日投与群と分割投与群の間で、報告された症状に差はみられなかった。

#### 8.2.6.2　臨床検査値及びバイタルサイン等

バイタルサイン及び臨床検査結果より、分割投与及び前日投与のいずれも安全性が高いと考えられた。わずかだが、臨床的に問題とならない程度のマグネシウムの上昇が、いずれの投与群でも認められた。ナトリウム、クレアチニン、カルシウム及びカリウムに臨床的に明らかな変動は認められなかった。その他の生化学的パラメータ及び生理学的パラメータ（体位変化に伴うバイタルサイン）にも、臨床的に問題となる変動はみられなかった。

## 8.3　結論

PICO-SALAX の分割投与（2 包目を大腸内視鏡検査の予定時間の 4 時間前までに投与）又は前日投与（前日夜に約 6 時間の間隔を空けて 2 包を投与）は有効で、安全であり、受容性は良好であった。2 種類の異なる用法があることは、患者にとって前処置としての腸管洗浄、又は内視鏡検査実施施設への移動の自由度を高めると考えられた。

# 9　米国第Ⅲ相臨床試験 2 試験による腎機能を検討するための併合解析［000110：参考資料 5.3.5.3-1］

標題：Renal Function Assessment in Subjects Undergoing Colon Cleansing with Prepopik® or HalfLytely® in Preparation for Colonoscopy: A Retrospective Analysis
大腸内視鏡検査の前処置として Prepopik（FE 999169 配合内用剤）又は HalfLytely による腸管洗浄を実施した被験者を対象とした腎機能の検討試験：レトロスペクティブ解析

## 9.1　試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に示す。

**表 2.7.6.9-1　試験方法の概要　1/3**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 試験の目的 | 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 Prepopik 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。<br>腎機能低下の可能性がある二つの被験者集団を、以下のとおり定義した。<br>• Group 1（持続的な腎機能低下の可能性がある被験者）：<br>FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験で治験薬（Prepopik 又は HalfLytely）を投与され、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 24～48 時間又は検査後 4 週（28 ± 5 日）〕の 1 時点以上で認められた被験者<br>• Group 2（遅発性の腎機能低下の可能性がある被験者）：<br>FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験で治験薬を投与され、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<br>比較対照とする被験者集団を、以下のとおり定義した。<br>• Reference Group（試験参加中の全ての Visit で腎機能状態が安定していた被験者）：<br>FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験で治験薬を投与され、全ての Visit（Visit 3、4、5 及び 6）で、eGFR 及び血清クレアチニンの変動が、臨床的に問題のない変動（ベースラインと比較して± 15%未満の変動）であった被験者 |
| 開発のフェーズ | レトロスペクティブ解析 |
| 試験デザイン | レトロスペクティブ試験 |
| 対象 | FE 2009-01 試験又は FE 2009-02 試験に参加した被験者のうち、Group 1、Group 2 又は Reference Group に分類された被験者 |
| 選択基準 | FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の選択基準（それぞれ表 2.7.6.3-1 及び表 2.7.6.4-1）参照。 |
| 除外基準 | FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の除外基準（それぞれ表 2.7.6.3-1 及び表 2.7.6.4-1）参照。 |
| 被験者数 | 目標被験者数：レトロスペクティブ解析のため該当しない。eGFR 及び血清クレアチニンが、解析対象とした被験者集団（Group 1、Group 2 及び Reference Group）の定義に合致した被験者数によって、レトロスペクティブ解析の対象被験者数が決まる。 |

**表 2.7.6.9-1　試験方法の概要　2/3**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 治験薬 | 被験薬：Prepopik（FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の治験総括報告書では PICOPREP と表記）<br>対照薬：HalfLytely<br>詳細は FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の治験薬（それぞれ表 2.7.6.3-1 及び表 2.7.6.4-1）参照。 |
| 投与方法 | FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の投与方法（それぞれ表 2.7.6.3-1 及び表 2.7.6.4-1）参照。 |
| 試験期間 | FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の試験期間（それぞれ表 2.7.6.3-1 及び表 2.7.6.4-1）参照。 |
| 併用禁止薬・<br>併用禁止療法 | FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の併用禁止薬・併用禁止療法（それぞれ表 2.7.6.3-1 及び表 2.7.6.4-1）参照。 |
| 有効性評価 | 検討しなかった。 |
| リスク因子評価 | 以下のパラメータについて、データを収集し、持続的又は遅発性の腎機能低下に関連するリスク因子である可能性を評価した。<br>• FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験のベースラインでの臨床検査値：生化学的パラメータ〔血中尿素窒素（BUN）、BUN／クレアチニン比、総タンパク質〕、血液学的パラメータ（ヘモグロビン、ヘマトクリット、アルブミン）及び尿検査パラメータ（尿比重、尿中タンパク質、潜血）<br>• 併用薬〔鎮静剤、麻酔剤、非ステロイド系抗炎症剤（NSAID）、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬（ARB）、チアジド系利尿剤、ループ系利尿剤（新たに追加された薬剤で特に重要なもの）〕<br>• 合併症及び人口統計学的特性（年齢、性別、人種、糖尿病、慢性腎疾患、心血管系疾患、うっ血性心不全、肝硬変）<br>• 大腸内視鏡検査時に投与された点滴（種類及び投与量、総投与量）*<br>• 大腸内視鏡検査時のバイタルサイン（最低血圧を含む）*<br>• （Group 2 のみ）Visit 5（大腸内視鏡検査後 7 日）～Visit 6（大腸内視鏡検査後 28 ± 5 日）の追加の臨床データ：検査、手術、投薬、疾患、及び大腸内視鏡検査の結果<br>* 「大腸内視鏡検査時に投与された点滴の種類及び投与量」及び「大腸内視鏡検査時のバイタルサイン」のデータは、Group 1 と同定された被験者の治験実施医療機関でのみ収集した。これらの評価項目については、対照として Site Specific Reference Group（Reference Group のサブセットで、Group 1 の被験者と同じ治験実施医療機関で組み入れられた対照被験者集団）を用いた。 |
| 安全性評価 | 本試験はレトロスペクティブ解析のため、新たな重篤な有害事象又は新たな有害事象は予測されなかった。元の試験で未報告の重篤な有害事象又は有害事象が確認された場合には、追加で収集することとした。安全性に関する新たな所見が認められた場合には、FDA ガイドラインに従うこととした。 |
| 薬物動態又は<br>薬力学的評価 | 検討しなかった。 |

**表 2.7.6.9-1　試験方法の概要　3/3**

| 項目 | 内容 |
|---|---|
| 統計手法 | 1.　解析対象集団<br>解析は、実際の投与に基づいて行った。<br>安全性解析対象集団：FE2009-01 試験及び FE2009-02 試験では、安全性解析対象集団を「治験薬を投与された全ての被験者」と定義した。これらの被験者を、本試験の基本となる解析対象集団とした。<br>腎機能低下被験者集団（Renal Function Decline Groups）：<br>• Group 1（持続的な腎機能低下の可能性がある被験者；定義は「試験の目的」参照）<br>• Group 2（遅発性の腎機能低下の可能性がある被験者；定義は「試験の目的」参照）<br>比較対照被験者集団（Reference Groups）：<br>• Reference Group（試験参加中の全ての Visit で腎機能状態が安定していた被験者；定義は「試験の目的」参照）<br>• Site Specific Reference Group（Reference Group のサブセット；定義は「リスク因子評価」参照）<br><br>2.　解析方法<br>腎機能低下に関連するリスク因子を 2 段階で探索した。第 1 段階では、全てのパラメータ（「リスク因子評価」参照）について、腎機能低下状態と有意な関連性があるパラメータ候補を系統的にスクリーニングした。第 2 段階では、第 1 段階で選択されたパラメータを変数増減法によりロジスティック回帰モデルに組み入れた。この方法では、あるステップで最も有意な変数をモデルに組み入れ、後のステップでモデルから除外するか検討する場合がある。最後に、同定されたリスク因子を予測モデルに組み入れ、関連性を定量化した。<br>第 1 段階では、試験別及び薬剤別に、「リスク因子評価」に記載したリスク因子候補を記述統計量で要約し、連続変数には二標本 t 検定、二値変数には Fisher の正確検定、順序データには Mantel-Haenszel の相関検定、非順序カテゴリカル変数には $\chi^2$ 検定を用いて、Group 1 と Reference Group の間及び Group 2 と Reference Group の間でそれぞれ比較した。第 1 段階で同定された変数が 10 種類よりも少ない場合には、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験の 2 試験を併合した薬剤別に、要約及び比較を繰り返してもよいこととした。一つ以上の比較で $p<0.1$ となった変数を、解析の 2 段階目に組み入れた。<br>第 2 段階では、Group 1 と Reference Group、Group 2 と Reference Group を比較するそれぞれの解析セットについて、変数増減法によりロジスティック回帰分析を実施した。「大腸内視鏡検査時に投与された点滴」又は「大腸内視鏡検査時のバイタルサイン」のパラメータが持続的な腎機能低下のリスク因子候補として同定された場合には、Group 1 と Site Specific Reference Group を比較する解析セットも用いることとした。モデルには、リスク因子候補として同定された変数とともに、試験及び薬剤効果を固定因子として含めた。モデル内で $p<0.1$ であったリスク因子候補は全てモデルに残すこととした。リスク因子と薬剤との交互作用項は、有意であった場合に、モデルに含めることとした。最終モデルについて、オッズ比及びその両側 95%信頼区間並びに p 値を示すこととした。<br>データベースのサイズから考えると、このモデルによって、関連のある因子及び関連のない可能性のある因子で、更に医学的判断を必要とする因子が明らかになる可能性が高いと期待された。 |
| 実施国及び<br>実施医療機関数 | 米国<br>21 施設（FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験に参加した 22 施設のうち 1 施設*を除く）<br>* この 1 施設は、治験実施医療機関のデータにアクセスできなかった（治験責任医師が死亡した）ため、本試験に不参加となった。 |
| 実施期間 | 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日～20[redacted]年[redacted]月[redacted]日 |

## 9.2 試験成績

### 9.2.1 被験者の内訳

FE2009-01 試験及び FE2009-02 試験の 2 試験を併合した被験者の内訳を表 2.7.6.9-2 に示す。

FE2009-01 試験及び FE2009-02 試験で治験薬を投与された被験者（2 試験併合した安全性解析対象集団）は 1201 例であった（Prepopik 投与例 601 例、HalfLytely 投与例 600 例）。このうち、19 例（1.6%）を Group 1（持続的な腎機能低下の可能性がある被験者集団）、49 例（4.1%）を Group 2（遅発性の腎機能低下の可能性がある被験者集団）、654 例（54. 5%）を Reference Group（腎機能が安定していた対照被験者集団）、468 例（39.0%）を Site Specific Reference Group（Reference Group のサブセットで、Group 1 の被験者と同じ治験実施医療機関で組み入れられた対照被験者集団）と判定した。薬剤別では、Group 1 の 19 例は Prepopik 投与例 12 例及び HalfLytely 投与例 7 例、Group 2 の 49 例は Prepopik 投与例 26 例及び HalfLytely 投与例 23 例、Reference Group は Prepopik 投与例 326 例及び HalfLytely 投与例 328 例であった。

**表 2.7.6.9-2　被験者の内訳（2 試験併合、薬剤別）**

| | **Prepopik (N=601)** | **HalfLytely (N=600)** | **Overall (N=1201)** |
|---|---|---|---|
| Renal Decline Groups, n (%) | | | |
| Group 1 | 12 (2.0) | 7 (1.2) | 19 (1.6) |
| Group 2 | 26 (4.3) | 23 (3.8) | 49 (4.1) |
| Reference Groups, n (%) | | | |
| Reference Group | 326 (54.2) | 328 (54.7) | 654 (54.5) |
| Site Specific | 227 (37.8) | 241 (40.2) | 468 (39.0) |

% = 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。
5.3.5.3-1 Table 7-1 から引用

2 試験併合した安全性解析対象集団 1201 例のうち、Group 1、Group 2 又は Reference Group と同定され、本試験のレトロスペクティブ解析の対象となった被験者は 713 例であった。残りの 488 例は、いずれの Group とも同定されなかった被験者、又は本試験に不参加となった治験実施医療機関 1 施設（表 2.7.6.9-1 の「実施国及び実施施設数」参照）で組み入れられた被験者（3 例；これらの被験者の eGFR 及び血清クレアチニンは Reference Group に該当していた）であった。いずれの Group とも同定されなかった被験者には、ベースラインからの変動がちょうど 15%であった（Reference Group の定義「± 15%未満の変動」を満たさない）被験者 3 例、血清クレアチニンに欠測があった被験者 1 例が含まれた。

### 9.2.2 解析対象集団

本試験のレトロスペクティブ解析の対象とした被験者について、試験別及び薬剤別の内訳を、表 2.7.6.9-3 に示す。

試験別及び 2 試験併合による解析を実施し、3 つの解析サブセットで以下について比較した。

- Group 1 対 Reference Group

- Group 1 対 Site Specific Reference Group
- Group 2 対 Reference Group

Group 1 は、Prepopik 投与例 12 例（FE2009-01 試験 8 例及び FE2009-02 試験 4 例）、HalfLytely 投与例 7 例（FE2009-01 試験 3 例及び FE2009-02 試験 4 例）であった。

Group 2 は、Prepopik 投与例 26 例（FE2009-01 試験 15 例及び FE2009-02 試験 11 例）、HalfLytely 投与例 23 例（FE2009-01 試験 12 例及び FE2009-02 試験 11 例）であった。

Reference Group は、Prepopik 投与例 326 例（FE2009-01 試験 170 例及び FE2009-02 試験 156 例）、HalfLytely 投与例 328 例（FE2009-01 試験 172 例及び FE2009-02 試験 156 例）であった。

Reference Group のサブセットである Site Specific Reference Group は、Prepopik 投与例 227 例（FE2009-01 試験 146 例及び FE2009-02 試験 81 例）、HalfLytely 投与例 241 例（FE2009-01 試験 148 例及び FE2009-02 試験 93 例）であった。

**表 2.7.6.9-3　レトロスペクティブ解析対象とした被験者の内訳（試験別、薬剤別）**

| | FE2009-01 | | FE2009-02 | |
|---|---|---|---|---|
| | **Prepopik (N=305)** | **HalfLytely (N=298)** | **Prepopik (N=296)** | **HalfLytely (N=302)** |
| Renal Decline Groups, n (%) | | | | |
| Group 1 | 8 (2.6) | 3 (1.0) | 4 (1.4) | 4 (1.3) |
| Group 2 | 15 (4.9) | 12 (4.0) | 11 (3.7) | 11 (3.6) |
| Reference Groups, n (%) | | | | |
| Reference Group | 170 (55.7) | 172 (57.7) | 156 (52.7) | 156 (51.7) |
| Site Specific | 146 (47.9) | 148 (49.7) | 81 (27.4) | 93 (30.8) |

% = 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。
5.3.5.3-1 Table 7-2 から引用

## 9.2.3　人口統計学的データ及び他の基準値の特性

2 試験併合した安全性解析対象集団全体及び解析サブセット別の人口統計学的データを表 2.7.6.9-4 に示す。

2 試験併合した安全性解析対象集団全体（1201 例）では、女性が 61.3%、白人が 89.5%、65 歳未満が 82.1%と大半を占めた。2 試験併合した安全性解析対象集団全体の平均年齢（± 標準偏差）は 55.9（± 10.0）歳（範囲：18～80 歳）であった。

3 つの解析サブセット（Group 1 + Reference Group、Group 1 + Site Specific Reference Group、Group 2 + Reference Group）の人口統計学的データは、2 試験併合した安全性解析対象集団全体と同様であった。

人口統計学的データ及び他の基準値の特性についての単変量解析の結果は 9.2.5.1 参照。

病歴及び併用薬については、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験のまとめ（それぞれ 3.2.3 及び 4.2.3）参照。本試験でレトロスペクティブに原資料から追加収集したデータを含む単変量解析の結果は 9.2.5.1 参照。

**表 2.7.6.9-4　人口統計学的データ（2 試験併合した安全性解析対象集団全体及び解析サブセット別）**

| | Group 1 with Reference Group (N=673) | Group 1 with Site Specific Reference Group (N=487) | Group 2 with Reference Group (N=703) | Overall (N=1201) |
|---|---|---|---|---|
| Age (years) | | | | |
| n | 671 | 487 | 701 | 1199 |
| Mean (SD) | 55.6 (10.0) | 54.9 (10.2) | 55.6 (10.1) | 55.9 (10.0) |
| Min, Max | 18, 80 | 18, 80 | 18, 80 | 18, 80 |
| Age Group, n (%) | | | | |
| n | 673 | 487 | 703 | 1201 |
| <65 | 563 (83.7) | 410 (84.2) | 588 (83.6) | 986 (82.1) |
| ≥65 | 110 (16.3) | 77 (15.8) | 115 (16.4) | 215 (17.9) |
| Sex, n (%) | | | | |
| n | 673 | 487 | 703 | 1201 |
| Female | 396 (58.8) | 288 (59.1) | 415 (59.0) | 736 (61.3) |
| Male | 277 (41.2) | 199 (40.9) | 288 (41.0) | 465 (38.7) |
| Race, n (%) | | | | |
| n | 673 | 487 | 703 | 1201 |
| White | 605 (89.9) | 440 (90.3) | 629 (89.5) | 1075 (89.5) |
| Black or African-American | 63 (9.4) | 43 (8.8) | 68 (9.7) | 117 (9.7) |
| Other | 3 (0.4) | 3 (0.6) | 3 (0.4) | 3 (0.2) |
| American Indian or Alaska Native | 0 | 0 | 1 (0.1) | 3 (0.2) |
| Asian | 1 (0.1) | 0 | 1 (0.1) | 2 (0.2) |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 1 (0.1) | 1 (0.2) | 1 (0.1) | 1 (0.1) |
| Ethnicity, n (%) | | | | |
| n | 673 | 487 | 703 | 1201 |
| Not Hispanic or Latino | 658 (97.8) | 474 (97.3) | 687 (97.7) | 1166 (97.1) |
| Hispanic or Latino | 15 (2.2) | 13 (2.7) | 16 (2.3) | 35 (2.9) |
| Weight (kg) | | | | |
| n | 672 | 486 | 702 | 1200 |
| Mean (SD) | 84.770 (19.379) | 85.108 (19.547) | 84.752 (19.235) | 84.747 (19.595) |
| Min, Max | 46.64, 163.64 | 46.64, 163.64 | 46.64, 163.64 | 46.64, 163.64 |
| Height (cm) | | | | |
| n | 672 | 486 | 702 | 1200 |
| Mean (SD) | 170.152 (10.050) | 170.109 (10.325) | 169.988 (10.001) | 169.406 (9.981) |
| Min, Max | 132.72, 198.12 | 132.72, 198.12 | 132.72, 198.12 | 132.72, 200.66 |
| BMI ($kg/m^2$) | | | | |
| n | 672 | 486 | 702 | 1200 |
| Mean (SD) | 29.200 (5.856) | 29.330 (5.857) | 29.266 (5.911) | 29.433 (5.888) |
| Min, Max | 16.60, 54.37 | 16.60, 52.68 | 16.60, 54.37 | 16.60, 54.37 |

BMI=body mass index、Max=最大値、Min=最小値、SD=標準偏差
% = 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。
5.3.5.3-1 Table 7-3 から引用

## 9.2.4　曝露状況及び服薬遵守状況

曝露状況及び服薬遵守状況については、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験のまとめ（それぞれ 3.2.4 及び 4.2.4）参照。

## 9.2.5 リスク因子評価の結果

### 9.2.5.1 単変量解析によるリスク因子候補の同定

単変量解析で有意差が認められ（p<0.1）、Reference Group との比較で Group 1 のリスク因子候補と同定された変数は 15 変数、Site Specific Reference Group との比較で Group 1 のリスク因子候補と同定された変数は 17 変数、Reference Group との比較で Group 2 のリスク因子候補と同定された変数は 15 変数であった（ロジスティック回帰分析に組み入れたこれらの変数の要約は表 2.7.6.9-15 参照）。

#### 9.2.5.1.1 人口統計学的データ及び他の基準値の特性

腎機能低下のリスク因子候補として同定された人口統計学的データの特性を表 2.7.6.9-5（Prepopik 投与例）及び表 2.7.6.9-6（HalfLytely 投与例）に、リスク因子候補として同定された他の基準値の特性を表 2.7.6.9-7（Prepopik 投与例及び HalfLytely 投与例）に示す。

試験別及び 2 試験併合による単変量解析の結果、人口統計学的データ及び他の基準値の特性について腎機能低下のリスク因子候補として同定されたパラメータは、年齢、性別、人種、民族、身長、及び体重であった。

**表 2.7.6.9-5　腎機能低下のリスク因子候補として同定された人口統計学的データの特性― Prepopik 投与例**

| | FE2009-01 | | | | FE2009-02 | | | | Studies Combined | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Group 1** | **Group 2** | **Reference** | **Site Specific Reference** | **Group 1** | **Group 2** | **Reference** | **Site Specific Reference** | **Group 1** | **Group 2** | **Reference** | **Site Specific Reference** |
| | **(N = 8)** | **(N = 15)** | **(N = 170)** | **(N = 146)** | **(N = 4)** | **(N = 11)** | **(N =156)** | **(N = 81)** | **(N = 12)** | **(N = 26)** | **(N = 326)** | **(N = 227)** |
| Age (years) | | | | | | | | | | | | |
| n | 8 | 15 | 170 | 146 | 4 | 11 | 154 | 81 | 12 | 26 | 324 | 227 |
| Mean (SD) | 57.0 (3.9) | 53.9 (9.3) | 54.1 (10.3) | 54.1 (10.5) | 48.5 (9.1) | 53.9 (8.3) | 57.3 (9.3) | 55.9 (8.3) | 54.2 (7.1) | 53.9 (8.7) | 55.6 (9.9) | 54.8 (9.8) |
| p-value[1] | **0.0888** | 0.9408 | | | **0.0630** | 0.2413 | | | 0.6201 | 0.3924 | | |
| p-value[2] | **0.0994** | | | | **0.0852** | | | | 0.8365 | | | |
| Sex, n (%) | | | | | | | | | | | | |
| n | 8 | 15 | 170 | 146 | 4 | 11 | 156 | 81 | 12 | 26 | 326 | 227 |
| Female | 2 (25.0) | 8 (53.3) | 100 (58.8) | 86 (58.9) | 2 (50.0) | 7 (63.6) | 96 (61.5) | 48 (59.3) | 4 (33.3) | 15 (57.7) | 196 (60.1) | 134 (59.0) |
| Male | 6 (75.0) | 7 (46.7) | 70 (41.2) | 60 (41.1) | 2 (50.0) | 4 (36.4) | 60 (38.5) | 33 (40.7) | 8 (66.7) | 11 (42.3) | 130 (39.9) | 93 (41.0) |
| p-value[1] | **0.0745** | 0.7865 | | | 0.6414 | 1.0000 | | | **0.0768** | 0.8372 | | |
| p-value[2] | **0.0746** | | | | 1.0000 | | | | 0.1307 | | | |
| Race, n (%) | | | | | | | | | | | | |
| n | 8 | 15 | 170 | 146 | 4 | 11 | 156 | 81 | 12 | 26 | 326 | 227 |
| White | 7 (87.5) | 12 (80.0) | 146 (85.9) | 127 (87.0) | 4 (100.0) | 10 (90.9) | 142 (91.0) | 77 (95.1) | 11 (91.7) | 22 (84.6) | 288 (88.3) | 204 (89.9) |
| Black or African-American | 0 | 1 (6.7) | 22 (12.9) | 17 (11.6) | 0 | 1 (9.1) | 14 (9.0) | 4 (4.9) | 0 | 2 (7.7) | 36 (11.0) | 21 (9.3) |
| Other | 1 (12.5) | 1 (6.7) | 2 (1.2) | 2 (1.4) | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (8.3) | 1 (3.8) | 2 (0.6) | 2 (0.9) |
| American Indian or Alaska Native | 0 | 1 (6.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 0 | 0 |
| p-value[1] | **0.0879** | **0.0307** | | | 1.0000 | 1.0000 | | | **0.0461** | **0.0282** | | |
| p-value[2] | 0.1326 | | | | 1.0000 | | | | 0.1021 | | | |
| Ethnicity, n (%) | | | | | | | | | | | | |
| n | 8 | 15 | 170 | 146 | 4 | 11 | 156 | 81 | 12 | 26 | 326 | 227 |
| Not Hispanic or Latino | 7 (87.5) | 13 (86.7) | 168 (98.8) | 145 (99.3) | 4 (100.0) | 11 (100.0) | 152 (97.4) | 77 (95.1) | 11 (91.7) | 24 (92.3) | 320 (98.2) | 222 (97.8) |
| Hispanic or Latino | 1 (12.5) | 2 (13.3) | 2 (1.2) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 4 (2.6) | 4 (4.9) | 1 (8.3) | 2 (7.7) | 6 (1.8) | 5 (2.2) |
| p-value[1] | 0.1296 | **0.0336** | | | 1.0000 | 1.0000 | | | 0.2254 | 0.1116 | | |
| p-value[2] | 0.1015 | | | | 1.0000 | | | | 0.2683 | | | |

N=解析に用いた被験者数、n=特異的なカテゴリにおける被験者数、SD=標準偏差、%=(n/N)×100
p<0.1 である場合は太字で示した。
1　Reference Group と比較した場合の p 値
2　Site Specific Reference Group と比較した場合の p 値
5.3.5.3-1 Table 9-1 から引用

**表 2.7.6.9-6　リスク因子候補として同定された人口統計学的データの特性― HalfLytely 投与例**

| | FE2009-01 | | | | FE2009-02 | | | | Studies Combined | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Group 1** | **Group 2** | **Reference** | **Site Specific Reference** | **Group 1** | **Group 2** | **Reference** | **Site Specific Reference** | **Group 1** | **Group 2** | **Reference** | **Site Specific Reference** |
| | **(N = 3)** | **(N = 12)** | **(N = 172)** | **(N = 148)** | **(N = 4)** | **(N = 11)** | **(N = 156)** | **(N = 93)** | **(N = 7)** | **(N = 23)** | **(N = 328)** | **(N = 241)** |
| Age (years) | | | | | | | | | | | | |
| n | 3 | 12 | 172 | 148 | 4 | 11 | 156 | 93 | 7 | 23 | 328 | 241 |
| Mean (SD) | 54.3 (3.1) | 55.3 (14.3) | 55.3 (10.2) | 54.8 (10.5) | 56.0 (7.8) | 57.9 (7.6) | 56.2 (10.4) | 55.5 (11.6) | 55.3 (5.9) | 56.5 (11.4) | 55.7 (10.3) | 55.1 (10.9) |
| p-value[1] | 0.8753 | 0.9978 | | | 0.9630 | 0.6027 | | | 0.9097 | 0.7228 | | |
| p-value[2] | 0.9358 | | | | 0.9375 | | | | 0.9643 | | | |
| Sex, n (%) | | | | | | | | | | | | |
| n | 3 | 12 | 172 | 148 | 4 | 11 | 156 | 93 | 7 | 23 | 328 | 241 |
| Female | 3 (100.0) | 7 (58.3) | 93 (54.1) | 82 (55.4) | 3 (75.0) | 7 (63.6) | 97 (62.2) | 62 (66.7) | 1 (14.3) | 14 (60.9) | 190 (57.9) | 144 (59.8) |
| Male | 0 | 5 (41.7) | 79 (45.9) | 66 (44.6) | 1 (25.0) | 4 (36.4) | 59 (37.8) | 31 (33.3) | 6 (85.7) | 9 (39.1) | 138 (42.1) | 97 (40.2) |
| p-value[1] | 0.2528 | 1.0000 | | | 1.0000 | 1.0000 | | | 0.2463 | 0.8305 | | |
| p-value[2] | 0.2570 | | | | 1.0000 | | | | 0.2498 | | | |
| Race, n (%) | | | | | | | | | | | | |
| n | 3 | 12 | 172 | 148 | 4 | 11 | 156 | 93 | 7 | 23 | 328 | 241 |
| White | 3 (100.0) | 12 (100.0) | 155 (90.1) | 132 (89.2) | 4 (100.0) | 8 (72.7) | 144 (92.3) | 86 (92.5) | 7 (100.0) | 20 (87.0) | 299 (91.2) | 218 (90.5) |
| Black or African-American | 0 | 0 | 16 (9.3) | 15 (10.1) | 0 | 3 (27.3) | 11 (7.1) | 7 (7.5) | 0 | 3 (13.0) | 27 (8.2) | 22 (9.1) |
| Asian | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 0 |
| Native Hawaiian or Other Pacific Islander | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (0.3) | 1 (0.4) |
| p-value[1] | 1.0000 | 0.4354 | | | 1.0000 | 0.1152 | | | 0.6678 | 0.5052 | | |
| p-value[2] | 1.0000 | | | | 1.0000 | | | | 0.6473 | | | |
| Ethnicity, n (%) | | | | | | | | | | | | |
| n | 3 | 12 | 172 | 148 | 4 | 11 | 156 | 93 | 7 | 23 | 328 | 241 |
| Not Hispanic or Latino | 3 (100.0) | 12 (100.0) | 170 (98.8) | 146 (98.6) | 4 (100.0) | 11 (100.0) | 150 (96.2) | 88 (94.6) | 7 (100.0) | 23 (100.0) | 320 (97.6) | 234 (97.1) |
| Hispanic or Latino | 0 | 0 | 2 (1.2) | 2 (1.4) | 0 | 0 | 6 (3.8) | 5 (5.4) | 0 | 0 | 8 (2.4) | 7 (2.9) |
| p-value[1] | 1.0000 | 1.0000 | | | 1.0000 | 1.0000 | | | 1.0000 | 1.0000 | | |
| p-value[2] | 1.0000 | | | | 1.0000 | | | | 1.0000 | | | |

N=解析に用いた被験者数、n=特異的なカテゴリにおける被験者数、SD=標準偏差、%=(n/N)×100
p<0.1 である場合は太字で示した。
1　Reference Group と比較した場合の p 値
2　Site Specific Reference Group と比較した場合の p 値
5.3.5.3-1 Table 9-2 から引用

**表 2.7.6.9-7　腎機能低下のリスク因子候補として同定された他の基準値の特性 ― Prepopik 投与例、HalfLytely 投与例**

| | FE2009-01 | | | | FE2009-02 | | | | Studies Combined | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Group 1** | **Group 2** | **Reference** | **Site Specific Reference** | **Group 1** | **Group 2** | **Reference** | **Site Specific Reference** | **Group 1** | **Group 2** | **Reference** | **Site Specific Reference** |
| **Prepopik** | **(N = 8)** | **(N = 15)** | **(N = 170)** | **(N = 146)** | **(N = 4)** | **(N = 11)** | **(N =156)** | **(N = 81)** | **(N = 12)** | **(N = 26)** | **(N = 326)** | **(N = 227)** |
| Weight (kg) | | | | | | | | | | | | |
| n | 8 | 15 | 170 | 146 | 4 | 11 | 155 | 80 | 12 | 26 | 325 | 226 |
| Mean | 96.601 | 88.509 | 84.844 | 84.517 | 83.163 | 79.595 | 84.403 | 86.480 | 92.122 | 84.738 | 84.634 | 85.212 |
| (SD) | (20.174) | (18.276) | (20.140) | (19.627) | (9.519) | (13.470) | (18.871) | (18.662) | (18.097) | (16.727) | (19.516) | (19.272) |
| p-value[1] | 0.1084 | 0.4972 | | | 0.8962 | 0.4084 | | | 0.1917 | 0.9788 | | |
| p-value[2] | **0.0924** | | | | 0.7260 | | | | 0.2261 | | | |
| Height (cm) | | | | | | | | | | | | |
| n | 8 | 15 | 170 | 146 | 4 | 11 | 155 | 80 | 12 | 26 | 325 | 226 |
| Mean | 177.299 | 168.727 | 170.193 | 169.879 | 168.592 | 166.313 | 170.578 | 171.544 | 174.397 | 167.706 | 170.377 | 170.468 |
| (SD) | (11.228) | (10.016) | (11.005) | (11.196) | (10.943) | (9.240) | (9.968) | (10.554) | (11.457) | (9.582) | (10.509) | (10.978) |
| p-value[1] | **0.0763** | 0.6191 | | | 0.6952 | 0.1703 | | | 0.1954 | 0.2104 | | |
| p-value[2] | **0.0700** | | | | 0.5872 | | | | 0.2292 | | | |
| **HalfLytely** | **(N = 3)** | **(N = 12)** | **(N = 172)** | **(N = 148)** | **(N = 4)** | **(N = 11)** | **(N = 156)** | **(N = 93)** | **(N = 7)** | **(N = 23)** | **(N = 328)** | **(N = 241)** |
| Weight (kg) | | | | | | | | | | | | |
| n | 3 | 12 | 172 | 148 | 4 | 11 | 156 | 93 | 7 | 23 | 328 | 241 |
| Mean | 74.940 | 87.753 | 85.390 | 85.336 | 81.195 | 84.435 | 84.087 | 84.086 | 78.514 | 86.166 | 84.770 | 84.854 |
| (SD) | (13.159) | (17.796) | (20.775) | (21.023) | (34.433) | (22.961) | (17.253) | (17.510) | (25.724) | (20.022) | (19.163) | (19.713) |
| p-value[1] | 0.3873 | 0.7015 | | | 0.8775 | 0.9498 | | | 0.3967 | 0.7367 | | |
| p-value[2] | 0.3959 | | | | 0.8778 | | | | 0.4064 | | | |
| Height (cm) | | | | | | | | | | | | |
| n | 3 | 12 | 172 | 148 | 4 | 11 | 156 | 93 | 7 | 23 | 328 | 241 |
| Mean | 162.560 | 169.778 | 170.838 | 171.075 | 169.545 | 168.217 | 168.764 | 167.415 | 166.551 | 169.031 | 169.851 | 169.663 |
| (SD) | (2.540) | (8.925) | (9.345) | (9.239) | (6.680) | (9.860) | (9.730) | (10.010) | (6.197) | (9.200) | (9.572) | (9.689) |
| p-value[1] | 0.1280 | 0.7037 | | | 0.8736 | 0.8575 | | | 0.3649 | 0.6908 | | |
| p-value[2] | 0.1139 | | | | 0.6751 | | | | 0.3997 | | | |

N=解析に用いた被験者数、n=特異的なカテゴリにおける被験者数、SD=標準偏差
p<0.1 である場合は太字で示した。
1　Reference Group と比較した場合の p 値
2　Site Specific Reference Group と比較した場合の p 値
5.3.5.3-1 Table 9-3 から引用

#### 9.2.5.1.2　ベースラインでの臨床検査値

検討したベースラインでの臨床検査値のうち、試験別及び 2 試験併合による単変量解析の結果、腎機能低下のリスク因子候補として同定されたパラメータは、尿比重のみであった。リスク因子候補として同定された尿検査パラメータを表 2.7.6.9-8（Prepopik 投与例及び HalfLytely 投与例）に示す。なお、腎機能に関連する血液生化学的パラメータ（クレアチニンクリアランス、クレアチニン、ガンマグルタミルトランスフェラーゼ（GGT））は、集団の記述に用いたが、リスク因子の解析には含めなかった。

**表 2.7.6.9-8　腎機能低下のリスク因子候補として同定された尿検査パラメータ ― Prepopik 投与例、HalfLytely 投与例**

| | FE2009-01 | | | | FE2009-02 | | | | Studies Combined | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Group 1** | **Group 2** | **Reference** | **Site Specific Reference** | **Group 1** | **Group 2** | **Reference** | **Site Specific Reference** | **Group 1** | **Group 2** | **Reference** | **Site Specific Reference** |
| **Prepopik** | **(N = 8)** | **(N = 15)** | **(N = 170)** | **(N = 146)** | **(N = 4)** | **(N = 11)** | **(N =156)** | **(N = 81)** | **(N = 12)** | **(N = 26)** | **(N = 326)** | **(N = 227)** |
| Specific gravity | | | | | | | | | | | | |
| n | 8 | 15 | 170 | 146 | 4 | 11 | 156 | 81 | 12 | 26 | 326 | 227 |
| Mean | 1.0198 | 1.0206 | 1.0178 | 1.0178 | 1.0113 | 1.0114 | 1.0178 | 1.0171 | 1.0169 | 1.0167 | 1.0178 | 1.0175 |
| (SD) | (0.0062) | (0.0049) | (0.0073) | (0.0073) | (0.0005) | (0.0029) | (0.0077) | (0.0079) | (0.0065) | (0.0062) | (0.0075) | (0.0075) |
| p-value[1] | 0.4521 | **0.0524** | | | **<0.0001** | **<0.0001** | | | 0.6896 | 0.4660 | | |
| p-value[2] | 0.4566 | | | | **<0.0001** | | | | 0.7855 | | | |
| **HalfLytely** | **(N = 3)** | **(N = 12)** | **(N = 172)** | **(N = 148)** | **(N = 4)** | **(N = 11)** | **(N = 156)** | **(N = 93)** | **(N = 7)** | **(N = 23)** | **(N = 328)** | **(N = 241)** |
| Specific gravity | | | | | | | | | | | | |
| n | 3 | 12 | 171 | 147 | 4 | 11 | 156 | 93 | 7 | 23 | 327 | 240 |
| Mean | 1.0143 | 1.0163 | 1.0183 | 1.0181 | 1.0165 | 1.0169 | 1.0191 | 1.0185 | 1.0156 | 1.0166 | 1.0187 | 1.0183 |
| (SD) | (0.0068) | (0.0097) | (0.0076) | (0.0075) | (0.0076) | (0.0093) | (0.0066) | (0.0067) | (0.0068) | (0.0093) | (0.0072) | (0.0072) |
| p-value[1] | 0.3725 | 0.3777 | | | 0.4489 | 0.4677 | | | 0.2595 | 0.3005 | | |
| p-value[2] | 0.3902 | | | | 0.5560 | | | | 0.3287 | | | |

N=解析に用いた被験者数、n=特異的なカテゴリにおける被験者数、SD=標準偏差
p<0.1 である場合は太字で示した。
1　Reference Group と比較した場合の p 値
2　Site Specific Reference Group と比較した場合の p 値
5.3.5.3-1 Table 9-4 から引用

#### 9.2.5.1.3 病歴及び併用薬

##### 9.2.5.1.3.1 合併症

合併症として、糖尿病、慢性腎疾患、心血管系疾患、うっ血性心不全、及び肝硬変に着目し、腎機能低下のリスク因子候補として検討した。被験者の中に、うっ血性心不全の患者（元の試験の除外基準に抵触）は含まれていなかった。着目した合併症を有していた被験者の多くが心血管系疾患を有しており、少数の被験者が糖尿病を有していた。慢性腎疾患を有していた被験者及び肝硬変を有していた被験者は各 1 例（いずれも Reference Group の Prepopik 投与例）であった。

腎機能低下のリスク因子候補として同定された合併症を表 2.7.6.9-9（Prepopik 投与例及び HalfLytely 投与例）に示す。

試験別及び 2 試験併合による単変量解析の結果、合併症について腎機能低下のリスク因子候補として同定されたパラメータは、着目した合併症のいずれかの合併、及び心血管系疾患の合併であった。

**表 2.7.6.9-9　腎機能低下のリスク因子候補として同定された合併症 ― Prepopik 投与例、HalfLytely 投与例**

| | FE2009-01 | | | | FE2009-02 | | | | Studies Combined | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Group 1** | **Group 2** | **Reference** | **Site Specific Reference** | **Group 1** | **Group 2** | **Reference** | **Site Specific Reference** | **Group 1** | **Group 2** | **Reference** | **Site Specific Reference** |
| **Prepopik Treatment** | **(N = 8)** | **(N = 15)** | **(N = 170)** | **(N = 146)** | **(N = 4)** | **(N = 11)** | **(N =156)** | **(N = 81)** | **(N = 12)** | **(N = 26)** | **(N = 326)** | **(N = 227)** |
| Any | | | | | | | | | | | | |
| n | 8 | 15 | 170 | 146 | 4 | 11 | 156 | 81 | 12 | 26 | 326 | 227 |
| Yes, n (%) | 6 (75.0) | 10 (66.7) | 79 (46.5) | 70 (47.9) | 3 (75.0) | 9 (81.8) | 80 (51.3) | 41 (50.6) | 9 (75.0) | 19 (73.1) | 159 (48.8) | 111 (48.9) |
| p-value[1] | 0.1542 | 0.1790 | | | 0.6213 | **0.0630** | | | **0.0852** | **0.0236** | | |
| p-value[2] | 0.1641 | | | | 0.6169 | | | | 0.1358 | | | |
| Cardiovascular disease | | | | | | | | | | | | |
| n | 8 | 15 | 170 | 146 | 4 | 11 | 156 | 81 | 12 | 26 | 326 | 227 |
| Yes, n (%) | 6 (75.0) | 10 (66.7) | 75 (44.1) | 66 (45.2) | 2 (50.0) | 8 (72.7) | 77 (49.4) | 40 (49.4) | 8 (66.7) | 18 (69.2) | 152 (46.6) | 106 (46.7) |
| p-value[1] | 0.1439 | 0.1100 | | | 1.0000 | 0.2116 | | | 0.2404 | **0.0397** | | |
| p-value[2] | 0.1474 | | | | 1.0000 | | | | 0.2384 | | | |
| **HalfLytely Treatment** | **(N = 3)** | **(N = 12)** | **(N = 172)** | **(N = 148)** | **(N = 4)** | **(N = 11)** | **(N = 156)** | **(N = 93)** | **(N = 7)** | **(N = 23)** | **(N = 328)** | **(N = 241)** |
| Any | | | | | | | | | | | | |
| n | 3 | 12 | 172 | 148 | 4 | 11 | 156 | 93 | 7 | 23 | 328 | 241 |
| Yes, n (%) | 3 (100.0) | 6 (50.0) | 72 (41.9) | 59 (39.9) | 2 (50.0) | 6 (54.5) | 68 (43.6) | 39 (41.9) | 5 (71.4) | 12 (52.2) | 140 (42.7) | 98 (40.7) |
| p-value[1] | **0.0769** | 0.7639 | | | 1.0000 | 0.5403 | | | 0.2462 | 0.3919 | | |
| p-value[2] | **0.0672** | | | | 1.0000 | | | | 0.1305 | | | |
| Cardiovascular disease | | | | | | | | | | | | |
| n | 3 | 12 | 172 | 148 | 4 | 11 | 156 | 93 | 7 | 23 | 328 | 241 |
| Yes, n (%) | 3 (100.0) | 6 (50.0) | 66 (38.4) | 54 (36.5) | 2 (50.0) | 6 (54.5) | 63 (40.4) | 35 (37.6) | 5 (71.4) | 12 (52.2) | 129 (39.3) | 89 (36.9) |
| p-value[1] | **0.0597** | 0.5430 | | | 1.0000 | 0.3646 | | | 0.1208 | 0.2724 | | |
| p-value[2] | **0.0520** | | | | 1.0000 | | | | 0.1082 | | | |

N=解析に用いた被験者数、n=特異的なカテゴリにおける被験者数、%=(n/N)×100
p<0.1 である場合は太字で示した。
1　Reference Group と比較した場合の p 値
2　Site Specific Reference Group と比較した場合の p 値
5.3.5.3-1 Table 9-5 から引用

#### 9.2.5.1.3.2　併用薬

併用薬として、鎮静剤、麻酔剤、NSAID、ACE 阻害薬、ARB、チアジド系利尿剤、及びループ系利尿剤に着目し、腎機能低下のリスク因子候補として検討した。併用薬のうち、「ベースライン時に使用していた併用薬（Visit 1 時に使用中）」及び「新たに追加された併用薬（Visit 1 時又はそれ以降に使用）」について検討し、更に Group 2 のみを対象に「Visit 5（大腸内視鏡検査後 7 日）～Visit 6（大腸内視鏡検査後 28 日）の期間に追加された併用薬」について検討した。なお、ループ系利尿剤の使用を「Visit 1 時又はそれ以降」又は「Visit 5～6 の期間」に新たに開始した被験者はいなかった。

##### 9.2.5.1.3.2.1　ベースライン時に使用していた併用薬

腎機能低下のリスク因子候補として同定された、ベースライン時に使用していた併用薬を表 2.7.6.9-10（Prepopik 投与例及び HalfLytely 投与例）に示す。

試験別及び 2 試験併合による単変量解析の結果、ベースライン時に使用していた併用薬について腎機能低下のリスク因子候補として同定されたパラメータは、着目した併用薬のいずれかのベースライン時の併用薬の使用であった。

**表 2.7.6.9-10 腎機能低下のリスク因子候補として同定された、ベースライン時に使用していた併用薬― Prepopik 投与例、HalfLytely 投与例**

| | FE2009-01 | | | FE2009-02 | | | Studies Combined | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Group 1** | **Reference** | **Site Specific Reference** | **Group 1** | **Reference** | **Site Specific Reference** | **Group 1** | **Reference** | **Site Specific Reference** |
| **Prepopik** | **(N = 8)** | **(N = 170)** | **(N = 146)** | **(N = 4)** | **(N = 156)** | **(N = 81)** | **(N = 12)** | **(N = 326)** | **(N = 227)** |
| Any | | | | | | | | | |
| n | 8 | 170 | 146 | 4 | 156 | 81 | 12 | 326 | 227 |
| Yes, n (%) | 5 (62.5) | 104 (61.2) | 88 (60.3) | 0 | 95 (60.9) | 52 (64.2) | 5 (41.7) | 199 (61.0) | 140 (61.7) |
| p-value[1] | 1.0000 | | | **0.0257** | | | 0.2312 | | |
| p-value[2] | 1.0000 | | | **0.0202** | | | 0.2258 | | |
| **HalfLytely** | **(N = 3)** | **(N = 172)** | **(N = 148)** | **(N = 4)** | **(N = 156)** | **(N = 93)** | **(N = 7)** | **(N = 328)** | **(N = 241)** |
| Any | | | | | | | | | |
| n | 3 | 172 | 148 | 4 | 156 | 93 | 7 | 328 | 241 |
| Yes, n (%) | 2 (66.7) | 85 (49.4) | 68 (45.9) | 1 (25.0) | 96 (61.5) | 60 (64.5) | 3 (42.9) | 181 (55.2) | 128 (53.1) |
| p-value[1] | 0.6207 | | | 0.3009 | | | 0.7053 | | |
| p-value[2] | 0.5968 | | | 0.1427 | | | 0.7100 | | |

N=解析に用いた被験者数、n=特異的なカテゴリにおける被験者数、%=(n/N)×100
p<0.1 である場合は太字で示した。
1 Reference Group と比較した場合の p 値
2 Site Specific Reference Group と比較した場合の p 値
5.3.5.3-1 Table 9-6 から引用

#### 9.2.5.1.3.2.2　新たに追加された併用薬

腎機能低下のリスク因子候補として同定された、新たに追加された併用薬を、表 2.7.6.9-11（Prepopik 投与例）及び表 2.7.6.9-12（HalfLytely 投与例）に示す。

試験別及び 2 試験併合による単変量解析の結果、新たに追加された併用薬について腎機能低下のリスク因子候補として同定されたパラメータは、鎮静剤、麻酔剤、NSAID、ACE 阻害薬、ARB、及びチアジド系利尿剤のそれぞれの追加使用であった。

**表 2.7.6.9-11 腎機能低下のリスク因子候補として同定された、新たに追加された併用薬 ― Prepopik 投与例**

| | FE2009-01 | | | | FE2009-02 | | | | Studies Combined | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Group 1** | **Group 2** | **Reference** | **Site Specific Reference** | **Group 1** | **Group 2** | **Reference** | **Site Specific Reference** | **Group 1** | **Group 2** | **Reference** | **Site Specific Reference** |
| | **(N = 8)** | **(N = 15)** | **(N = 170)** | **(N = 146)** | **(N = 4)** | **(N = 11)** | **(N = 156)** | **(N = 81)** | **(N = 12)** | **(N = 26)** | **(N = 326)** | **(N = 227)** |
| Sedation | | | | | | | | | | | | |
| n | 8 | 15 | 170 | 146 | 4 | 11 | 156 | 81 | 12 | 26 | 326 | 227 |
| Yes, n (%) | 3 (37.5) | 6 (40.0) | 64 (37.6) | 62 (42.5) | 3 (75.0) | 8 (72.7) | 85 (54.5) | 23 (28.4) | 6 (50.0) | 14 (53.8) | 149 (45.7) | 85 (37.4) |
| p-value[1] | 1.0000 | 1.0000 | | | 0.6279 | 0.3493 | | | 0.7774 | 0.5406 | | |
| p-value[2] | 1.0000 | | | | **0.0831** | | | | 0.3808 | | | |
| Anesthesia | | | | | | | | | | | | |
| n | 8 | 15 | 170 | 146 | 4 | 11 | 156 | 81 | 12 | 26 | 326 | 227 |
| Yes, n (%) | 5 (62.5) | 8 (53.3) | 113 (66.5) | 92 (63.0) | 4 (100.0) | 9 (81.8) | 106 (67.9) | 67 (82.7) | 9 (75.0) | 17 (65.4) | 219 (67.2) | 159 (70.0) |
| p-value[1] | 1.0000 | 0.3962 | | | 0.3103 | 0.5055 | | | 0.7576 | 0.8314 | | |
| p-value[2] | 1.0000 | | | | 1.0000 | | | | 1.0000 | | | |
| NSAIDs | | | | | | | | | | | | |
| n | 8 | 15 | 170 | 146 | 4 | 11 | 156 | 81 | 12 | 26 | 326 | 227 |
| Yes, n (%) | 0 | 0 | 10 (5.9) | 8 (5.5) | 2 (50.0) | 2 (18.2) | 7 (4.5) | 3 (3.7) | 2 (16.7) | 2 (7.7) | 17 (5.2) | 11 (4.8) |
| p-value[1] | 1.0000 | 1.0000 | | | **0.0160** | 0.1103 | | | 0.1411 | 0.6415 | | |
| p-value[2] | 1.0000 | | | | **0.0160** | | | | 0.1324 | | | |
| ACE inhibitors | | | | | | | | | | | | |
| n | 8 | 15 | 170 | 146 | 4 | 11 | 156 | 81 | 12 | 26 | 326 | 227 |
| Yes, n (%) | 0 | 0 | 1 (0.6) | 1 (0.7) | 1 (25.0) | 1 (9.1) | 0 | 0 | 1 (8.3) | 1 (3.8) | 1 (0.3) | 1 (0.4) |
| p-value[1] | 1.0000 | 1.0000 | | | **0.0250** | **0.0659** | | | **0.0698** | 0.1425 | | |
| p-value[2] | 1.0000 | | | | **0.0471** | | | | **0.0981** | | | |
| ARBs | | | | | | | | | | | | |
| n | 8 | 15 | 170 | 146 | 4 | 11 | 156 | 81 | 12 | 26 | 326 | 227 |
| Yes, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| p-value[1] | NC | NC | | | NC | NC | | | NC | NC | | |
| p-value[2] | NC | | | | NC | | | | NC | | | |
| Thiazide diuretics | | | | | | | | | | | | |
| n | 8 | 15 | 170 | 146 | 4 | 11 | 156 | 81 | 12 | 26 | 326 | 227 |
| Yes, n (%) | 0 | 0 | 2 (1.2) | 1 (0.7) | 1 (25.0) | 1 (9.1) | 0 | 0 | 1 (8.3) | 1 (3.8) | 2 (0.6) | 1 (0.4) |
| p-value[1] | 1.0000 | 1.0000 | | | **0.0250** | **0.0659** | | | 0.1031 | 0.2062 | | |
| p-value[2] | 1.0000 | | | | **0.0471** | | | | **0.0981** | | | |

N=解析に用いた被験者数、n=特異的なカテゴリにおける被験者数、%=(n/N)×100、p<0.1 である場合は太字で示した。1:Reference Group と比較した場合の p 値、2:Site Specific Reference Group と比較した場合の p 値、5.3.5.3-1 Table 9-7 から引用

**表 2.7.6.9-12 腎機能低下のリスク因子候補として同定された、新たに追加された併用薬 ― HalfLytely 投与例**

| | FE2009-01 | | | | FE2009-02 | | | | Studies Combined | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | **Group 1** | **Group 2** | **Reference** | **Site Specific Reference** | **Group 1** | **Group 2** | **Reference** | **Site Specific Reference** | **Group 1** | **Group 2** | **Reference** | **Site Specific Reference** |
| | **(N = 3)** | **(N = 12)** | **(N = 172)** | **(N = 148)** | **(N = 4)** | **(N = 11)** | **(N = 156)** | **(N = 93)** | **(N = 7)** | **(N = 23)** | **(N = 328)** | **(N = 241)** |
| Sedation | | | | | | | | | | | | |
| n | 3 | 12 | 172 | 148 | 4 | 11 | 156 | 93 | 7 | 23 | 328 | 241 |
| Yes, n (%) | 3 (100.0) | 8 (66.7) | 71 (41.3) | 70 (47.3) | 2 (50.0) | 6 (54.5) | 71 (45.5) | 20 (21.5) | 5 (71.4) | 14 (60.9) | 142 (43.3) | 90 (37.3) |
| p-value[1] | **0.0738** | 0.1297 | | | 1.0000 | 0.7560 | | | 0.2472 | 0.1286 | | |
| p-value[2] | 0.1106 | | | | 0.2205 | | | | 0.1100 | | | |
| Anesthesia | | | | | | | | | | | | |
| n | 3 | 12 | 172 | 148 | 4 | 11 | 156 | 93 | 7 | 23 | 328 | 241 |
| Yes, n (%) | 0 | 5 (41.7) | 116 (67.4) | 93 (62.8) | 3 (75.0) | 8 (72.7) | 111 (71.2) | 83 (89.2) | 3 (42.9) | 13 (56.5) | 227 (69.2) | 176 (73.0) |
| p-value[1] | **0.0370** | 0.1114 | | | 1.0000 | 1.0000 | | | 0.2116 | 0.2463 | | |
| p-value[2] | **0.0549** | | | | 0.3871 | | | | **0.0965** | | | |
| NSAIDs | | | | | | | | | | | | |
| n | 3 | 12 | 172 | 148 | 4 | 11 | 156 | 93 | 7 | 23 | 328 | 241 |
| Yes, n (%) | 0 | 2 (16.7) | 10 (5.8) | 8 (5.4) | 0 | 1 (9.1) | 16 (10.3) | 10 (10.8) | 0 | 3 (13.0) | 26 (7.9) | 18 (7.5) |
| p-value[1] | 1.0000 | 0.1784 | | | 1.0000 | 1.0000 | | | 1.0000 | 0.4217 | | |
| p-value[2] | 1.0000 | | | | 1.0000 | | | | 1.0000 | | | |
| ACE inhibitors | | | | | | | | | | | | |
| n | 3 | 12 | 172 | 148 | 4 | 11 | 156 | 93 | 7 | 23 | 328 | 241 |
| Yes, n (%) | 0 | 1 (8.3) | 1 (0.6) | 1 (0.7) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 1 (0.3) | 1 (0.4) |
| p-value[1] | 1.0000 | 0.1265 | | | NC | NC | | | 1.0000 | 0.1269 | | |
| p-value[2] | 1.0000 | | | | NC | | | | 1.0000 | | | |
| ARBs | | | | | | | | | | | | |
| n | 3 | 12 | 172 | 148 | 4 | 11 | 156 | 93 | 7 | 23 | 328 | 241 |
| Yes, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 | 0 |
| p-value[1] | NC | NC | | | NC | **0.0659** | | | NC | **0.0655** | | |
| p-value[2] | NC | | | | NC | | | | NC | | | |
| Thiazide diuretics | | | | | | | | | | | | |
| n | 3 | 12 | 172 | 148 | 4 | 11 | 156 | 93 | 7 | 23 | 328 | 241 |
| Yes, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| p-value[1] | NC | NC | | | NC | NC | | | NC | NC | | |
| p-value[2] | NC | | | | NC | | | | NC | | | |

N=解析に用いた被験者数、n=特異的なカテゴリにおける被験者数、%=(n/N)×100、p<0.1 である場合は太字で示した。1:Reference Group と比較した場合の p 値、2:Site Specific Reference Group と比較した場合の p 値、5.3.5.3-1 Table 9-8 から引用

#### 9.2.5.1.3.2.3　Visit 5～6 の期間に追加された併用薬（Group 2 のみ）

Group 2 の腎機能低下のリスク因子候補として同定された、Visit 5～6 の期間に追加された併用薬を、表 2.7.6.9-13（Prepopik 投与例、HalfLytely 投与例）に示す。

試験別及び 2 試験併合による単変量解析の結果、Visit 5～6 の期間に追加された併用薬について Group 2 の腎機能低下のリスク因子候補として同定されたパラメータは、何らかの併用薬の追加使用、並びに、ACE 阻害薬、ARB 及びチアジド系利尿剤のそれぞれの追加使用であった。

**表 2.7.6.9-13 遅発性の腎機能低下のリスク因子候補として同定された、Visit 5（大腸内視鏡検査後 7 日）～Visit 6（大腸内視鏡検査後 28 ± 5 日）の期間に追加された併用薬― Prepopik 投与例、HalfLytely 投与例**

| | FE2009-01 | | | | FE2009-02 | | | | Studies Combined | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Prepopik | | HalfLytely | | Prepopik | | HalfLytely | | Prepopik | | HalfLytely | |
| | Group 2 (N = 15) | Reference (N = 170) | Group 2 (N = 12) | Reference (N = 172) | Group 2 (N = 11) | Reference (N = 156) | Group 2 (N = 11) | Reference (N = 156) | Group 2 (N = 26) | Reference (N = 326) | Group 2 (N = 23) | Reference (N = 328) |
| Any | | | | | | | | | | | | |
| n | 15 | 170 | 12 | 172 | 11 | 156 | 11 | 156 | 26 | 326 | 23 | 328 |
| Yes, n (%) | 0 | 7 (4.1) | 1 (8.3) | 3 (1.7) | 2 (18.2) | 3 (1.9) | 2 (18.2) | 5 (3.2) | 2 (7.7) | 10 (3.1) | 3 (13.0) | 8 (2.4) |
| p-value[1] | 1.0000 | | 0.2382 | | **0.0355** | | **0.0692** | | 0.2194 | | **0.0288** | |
| ACE inhibitors | | | | | | | | | | | | |
| n | 15 | 170 | 12 | 172 | 11 | 156 | 11 | 156 | 26 | 326 | 23 | 328 |
| Yes, n (%) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (9.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| p-value[1] | 1.0000 | | NC | | **0.0659** | | NC | | 0.1425 | | NA | |
| ARBs | | | | | | | | | | | | |
| n | 15 | 170 | 12 | 172 | 11 | 156 | 11 | 156 | 26 | 326 | 23 | 328 |
| Yes, n (%) | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 1 (9.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (4.3) | 0 |
| p-value[1] | NC | | NC | | NC | | **0.0659** | | NC | | **0.0655** | |
| Thiazide diuretics | | | | | | | | | | | | |
| n | 15 | 170 | 12 | 172 | 11 | 156 | 11 | 156 | 26 | 326 | 23 | 328 |
| Yes, n (%) | 0 | 1 (0.6) | 0 | 0 | 1 (9.1) | 0 | 0 | 0 | 1 (3.8) | 1 (0.3) | 0 | 0 |
| p-value[1] | 1.0000 | | NC | | **0.0659** | | NC | | 0.1425 | | NC | |

N=解析に用いた被験者数、n=特異的なカテゴリにおける被験者数、%=(n/N)×100
p<0.1 である場合は太字で示した。
1 Reference Group と比較した場合の p 値
5.3.5.3-1 Table 9-9 から引用

#### 9.2.5.1.3.3　Visit 5～6 の期間の検査、手術及び疾患（Group 2 のみ）

Visit 5～6 の期間の全ての検査及び手術について、Group 2 の腎機能低下のリスク因子候補として単変量解析により検討する計画であったが、この期間に検査又は手術を実施した Group 2 又は Reference Group の被験者はいなかった。

全体として、Visit 5～6 の期間に何らかの疾患を発現した被験者は、Group 2 の 3 例（Prepopik 投与例の 1/26 例及び HalfLytely 投与例の 2/23 例）及び Reference Group の 11 例（Prepopik 投与例の 3/326 例及び HalfLytely 投与例の 8/328 例）であった。Group 間で有意差は認められず、「Visit 5～6 の期間の何らかの疾患発現」は Group 2 の腎機能低下のリスク因子とは同定されなかった。

### 9.2.5.1.4　大腸内視鏡検査に関連した追加検討項目

#### 9.2.5.1.4.1　大腸内視鏡検査時の点滴投与（Group 1 のみ）

大腸内視鏡検査時の点滴投与に関連するパラメータ（タイミング、種類及び投与量）について、Group 1 の腎機能低下のリスク因子候補として単変量解析により検討した。この解析では Site Specific Reference Group とのみ比較した。

試験別及び 2 試験併合による単変量解析の結果、大腸内視鏡検査時の点滴投与に関連して Group 1 の腎機能低下のリスク因子候補として同定されたパラメータは、大腸内視鏡検査時の点滴の総投与量であった。

#### 9.2.5.1.4.2　大腸内視鏡検査時のバイタルサイン（Group 1 のみ）

大腸内視鏡検査 Visit でのバイタルサイン〔側臥位での収縮期血圧（SBP）及び拡張期血圧（DBP）、脈拍数、呼吸数並びに体温〕について、Group 1 の腎機能低下のリスク因子候補として単変量解析により検討した。この解析では Site Specific Reference Group とのみ比較した。

Group 1 の腎機能低下のリスク因子候補として同定された、大腸内視鏡検査時のバイタルサインパラメータを表 2.7.6.9-14（Prepopik 投与例及び HalfLytely 投与例）に示す。

試験別及び 2 試験併合による単変量解析の結果、大腸内視鏡検査時のバイタルサインについて、Group 1 の腎機能低下のリスク因子候補として同定されたパラメータは、最低 DBP、平均呼吸数及び最大呼吸数であった。

**表 2.7.6.9-14 持続的な腎機能低下のリスク因子候補として同定された、大腸内視鏡検査時のバイタルサイン― Prepopik 投与例、HalfLytely 投与例**

| | FE2009-01 | | | | FE2009-02 | | | | Studies Combined | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | Prepopik | | HalfLytely | | Prepopik | | HalfLytely | | Prepopik | | HalfLytely | |
| | Group 1 (N = 8) | Site Specific Reference (N = 146) | Group 1 (N = 3) | Site Specific Reference (N = 148) | Group 1 (N = 4) | Site Specific Reference (N = 81) | Group 1 (N = 4) | Site Specific Reference (N = 93) | Group 1 (N = 12) | Site Specific Reference (N = 227) | Group 1 (N = 7) | Site Specific Reference (N = 241) |
| Lowest DBP (mmHg)[1] | | | | | | | | | | | | |
| n | 6 | 111 | 3 | 118 | 2 | 38 | 1 | 51 | 8 | 149 | 4 | 169 |
| Mean | 73.2 | 63.9 | 59.3 | 63.7 | 80.0 | 66.7 | 50 | 65.5 | 74.9 | 64.6 | 57.0 | 64.2 |
| (SD) | (8.5) | (13.0) | (4.2) | (13.4) | (2.8) | (14.5) | (NC) | (12.5) | (8.0) | (13.4) | (5.8) | (13.2) |
| Min, Max | 59, 81 | 30, 99 | 56, 64 | 30, 97 | 78, 82 | 32, 97 | 50, 50 | 38, 89 | 59, 82 | 30, 99 | 50, 64 | 30, 97 |
| p-value[2] | **0.0868** | | 0.5775 | | 0.2087 | | NC | | **0.0336** | | 0.2753 | |
| Respiratory rate (breaths/min) | | | | | | | | | | | | |
| n | 4 | 83 | 3 | 85 | 1 | 15 | 0 | 9 | 5 | 98 | 3 | 94 |
| Highest, Mean | 25.3 | 24.0 | 18.0 | 23.7 | 18.0 | 19.7 | NC | 16.2 | 23.8 | 23.3 | 18.0 | 23.0 |
| (SD) | (18.5) | (16.2) | (2.0) | (17.1) | (NC) | (3.1) | | (3.1) | (16.4) | (15.0) | (2.0) | (16.5) |
| Min, Max | 15, 53 | 12, 89 | 16, 20 | 11, 106 | 18, 18 | 16, 26 | | 10, 20 | 15, 53 | 12, 89 | 16, 20 | 10, 106 |
| p-value[2] | 0.8763 | | **0.0158** | | NC | | | | 0.9419 | | **0.0254** | |
| Average, Mean | 20.00 | 19.98 | 15.44 | 20.57 | 18.0 | 19.07 | NC | 16.11 | 19.60 | 19.84 | 15.44 | 20.14 |
| (SD) | (9.73) | (10.11) | (0.51) | (12.57) | (NC) | (2.73) | | (2.93) | (8.48) | (9.36) | (0.51) | (12.05) |
| Min, Max | 12.7, 34.3 | 9.2, 63.5 | 15.0, 16.0 | 9.3, 82.8 | 18.0, 18.0 | 14.5, 24.0 | | 10.0, 19.0 | 12.7, 34.3 | 9.2, 63.5 | 15.0, 16.0 | 9.3, 82.8 |
| p-value[2] | 0.9968 | | **0.0004** | | NC | | | | 0.9544 | | **0.0004** | |

N=解析に用いた被験者数、n=特異的なカテゴリにおける被験者数、%=(n/N)×100、SD=標準偏差
p<0.1 である場合は太字で示した。
1 側臥位 DBP
2 Site Specific Reference Group と比較した場合の p 値
5.3.5.3-1 Table 9-10 から引用

#### 9.2.5.1.4.3　大腸内視鏡検査の結果（Group 2 のみ）

大腸内視鏡検査の結果（異常所見、ポリープ、腫瘍、及び炎症）について、Group 2 の腎機能低下のリスク因子候補として単変量解析により検討した。

大腸内視鏡検査の結果として最も多く報告されたものは、ポリープであった。試験別及び 2 試験併合による単変量解析の結果、検討した大腸内視鏡検査結果のいずれについても、Group 2 と Reference Group との間に有意差は認められなかった。

### 9.2.5.2　ロジスティック回帰分析によるリスク因子の同定

#### 9.2.5.2.1　ロジスティック回帰モデルの構築

9.2.5.1 に示した単変量解析の結果、腎機能低下のリスク因子候補として同定され、ロジスティック回帰分析に組み入れたパラメータの要約を表 2.7.6.9-15 に示す。

**表 2.7.6.9-15 単変量解析により腎機能低下のリスク因子候補として同定されたパラメータの要約**

| | Univariate Analyses for | | |
|---|---|---|---|
| **Parameter Category** | **Group 1 (All Sites)** | **Group 1 (Specific Sites)** | **Group 2** |
| Demographics | Age<br>Sex<br>Height<br>Race[2] | Age<br>Sex<br>Weight<br>Height | Race<br>Ethnicity<br>Pooled race group 1[1] |
| Urinalysis | Specific gravity | Specific gravity | Specific gravity |
| Comorbidities | Any of interest[3]<br>Cardiovascular disease | Any of interest[3]<br>Cardiovascular disease | Any of interest[3] |
| Concomitant Medications | Ongoing at Visit 1 (Baseline)<br>Any of interest[4]<br>Newly added<br>Anaesthesia<br>Sedation<br>NSAIDs<br>ACE inhibitors<br>Thiazide diuretics<br>ACE inhibitors or thiazide diuretics | Ongoing at Visit 1 (Baseline)<br>Any of interest[4]<br>Newly added<br>Anaesthesia<br>Sedation<br>NSAIDs<br>ACE inhibitors<br>Thiazide diuretics<br>ACE inhibitors or thiazide diuretics | Newly added<br>ACE inhibitors<br>ARBs<br>Thiazide diuretics<br>ACE inhibitors or thiazide diuretic<br>Added between Visit 5 and Visit 6<br>Any of interest[4]<br>ACE inhibitors<br>ARBs<br>Thiazide diuretics<br>ACE inhibitors or thiazide diuretics |
| Colonoscopy Outcome and Related Procedures | Outcome<br>Inflammation | Vital Signs<br>Average respiration rate<br>Maximum respiration rate<br>Minimum lateral DBP | Administered Fluids<br>Total administered IV fluids |

1 白人 対 非白人
2 Pooled race group 1（白人 対 非白人）は Group 1 のモデルを安定化すると考えられたが、結果的に有意ではなかった
3 着目した合併症：糖尿病、慢性腎疾患、心臓血管系疾患、うっ血性心不全及び肝硬変
4 着目した併用薬：鎮静剤、麻酔剤、NSAIDs、ACE 阻害薬、ARBs、チアジド系利尿剤及びループ系利尿剤
5.3.5.3-1 Table 9-11 から引用

変数増減法により最終的なロジスティック回帰モデルに含められたパラメータを表 2.7.6.9-16 に示す。

**表 2.7.6.9-16 変数増減法により最終的なロジスティック回帰モデルに含められたパラメータ**

| | Group 1 | | |
|---|---|---|---|
| **Parameter Category** | **All Sites** | **Specific Sites** | **Group 2** |
| Demographics | Age<br>Sex<br>Height | Age<br>Sex<br>Weight<br>Height | Ethnicity<br>Pooled race group 1[1] |
| Urinalysis | Specific gravity | Specific gravity | Specific gravity |
| Comorbidities | Any of interest[2]<br>Cardiovascular disease | Any of interest[2]<br>Cardiovascular disease | Any of interest[2] |
| Concomitant Medications | Ongoing at Visit 1 (Baseline)<br>Any of interest[3]<br>Newly added<br>Anaesthesia<br>Sedation<br>NSAIDs<br>ACE inhibitors or thiazide diuretics | Ongoing at Visit 1 (Baseline)<br>Any of interest[3]<br>Newly added<br>Anaesthesia<br>Sedation<br>NSAIDs<br>ACE inhibitors or thiazide diuretics | Newly added<br>ACE inhibitors or thiazide diuretic<br>Added between Visit 5 and Visit 6<br>Any of interest[3]<br>ACE inhibitors<br>Thiazide diuretics<br>ACE inhibitors or thiazide diuretics |
| Colonoscopy Outcome and Related Procedures | Outcome<br>Inflammation | | Administered Fluids<br>Total administered IV fluids |

1 白人対非白人
2 着目した合併症：糖尿病、慢性腎疾患、心臓血管系疾患、うっ血性心不全及び肝硬変
3 着目した併用薬：鎮静剤、麻酔剤、NSAIDs、ACE 阻害薬、ARBs、チアジド系利尿剤及びループ系利尿剤
5.3.5.3-1 Table 9-12 から引用

### 9.2.5.2.2 最終的なロジスティック回帰モデル

変数増減法に基づき、以下のパラメータが、最終モデルで腎機能低下に影響すると同定された。

- Group 1（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の合併、着目した併用薬のいずれかの Visit 1（ベースライン）時の使用
- Group 1、Site Specific（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の合併、着目した併用薬のいずれかの Visit 1（ベースライン）時の使用、鎮静剤の新たな追加使用（Visit 1 時又はそれ以降に使用）
- Group 2（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の合併、着目した併用薬のいずれかの Visit 5～6 の期間での追加使用

最終モデルの推定値及び標準誤差、オッズ比及びその 95%信頼区間、並びに p 値を表 2.7.6.9-17 に示す。

全ての最終モデルは、試験、薬剤、及び試験と薬剤の交互作用効果を含むモデルとした。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、腎機能低下との関連性には投与群による差がないことが示唆された。

Group 1 の解析について、着目した合併症（糖尿病、慢性腎疾患、心臓血管系疾患、うっ血性腎不全及び肝硬変）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（鎮静剤、麻酔剤、NSAID、ACE 阻害薬、ARB 及びチアジド系利尿剤及びループ系利尿剤）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は約 4.0 倍（範囲：3.67～3.95 倍）低下した。一方で、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。ただし、鎮静剤は、Group 1 の被験者の施設に限るモデルでのみリスク因子として選択された。

Group 2 の解析について、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。また、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。

**表 2.7.6.9-17 腎機能低下が示唆された被験者の最終ロジスティック回帰モデル**

| | Group 1 | | | Group 2 |
|---|---|---|---|---|
| | **All Sites** | **Specific Sites** | **Specific Sites – All Sites Analysis[1]** | **All Sites** |
| Any comorbidity of interest[2] (No) | | | | |
| Estimate (SE) | 1.6843 (0.5643) | 1.7976 (0.5863) | 1.7512 (0.5742) | 0.6962 (0.3091) |
| Odds ratio[3] | 5.389 | 6.035 | 5.762 | 2.006 |
| 95% CI | (1.783, 16.288) | (1.913, 19.042) | (1.870, 17.754) | (1.094, 3.677) |
| p-value | 0.0028 | 0.0022 | 0.0023 | 0.0243 |
| Any concomitant medication of interest[4] ongoing at Visit 1 (No) | | | | |
| Estimate (SE) | -1.3040 (0.5080) | -1.3009 (0.5283) | -1.3744 (0.5201) | |
| Odds ratio[3] | 0.271 | 0.272 | 0.253 | |
| 95% CI | (0.100, 0.735) | (0.097, 0.767) | (0.091, 0.701) | |
| p-value | 0.0103 | 0.0138 | 0.0082 | |
| Any concomitant medication of interest[4] added between Visit 5 and Visit 6 (No) | | | | |
| Estimate (SE) | | | | 1.3360 (0.5356) |
| Odds ratio[3] | | | | 3.804 |
| 95% CI | | | | (1.331, 10.867) |
| p-value | | | | 0.0126 |
| Sedatives, newly added (No) | | | | |
| Estimate (SE) | | 0.8819 (0.4972) | | |
| Odds ratio[3] | | 2.416 | | |
| 95% CI | | (0.912, 6.401) | | |
| p-value | | 0.0761 | | |

SE=標準誤差
注： カテゴリカル変数には参照パラメータ化を使用した。括弧内は参照カテゴリを示す。
1 全施設の解析で選択された変数を用いた Group 1 の施設に対するロジスティック回帰解析モデル
2 着目した合併症：糖尿病、慢性腎疾患、心臓血管系疾患、うっ血性心不全及び肝硬変
3 モデル内の他の全ての変数に対して調整されたオッズ比
4 着目した併用薬：鎮静剤、麻酔剤、NSAIDs、ACE 阻害薬、ARBs、チアジド系利尿剤及びループ系利尿剤
5.3.5.3-1 Table 9-13 から引用

## 9.2.6 安全性の結果

### 9.2.6.1 有害事象

以下、有害事象とは、治験薬投与期間中に発現した有害事象（TEAEs）を指す。

報告の一貫性を保つため、有害事象のコード化には、FE2009-01 試験及び FE2009-02 試験で用いたのと同じ MedDRA バージョン（MedDRA version 13.0）を用いた。

#### 9.2.6.1.1　有害事象の内容と発現率

本試験で追加収集された有害事象を表 2.7.6.9-18 に示す。

全体で 11 件の有害事象が本レトロスペクティブ解析で追加された。これらの有害事象は、FE2009-01 試験及び FE2009-02 試験で未報告のものであった。

本試験で追加収集された 11 件のうち、Prepopik 投与例の有害事象は 7 件（FE2009-01 試験から 2 件、FE2009-02 試験から 5 件）、HalfLytely 投与例の有害事象は 4 件（FE2009-01 試験から 2 件、FE2009-02 試験から 2 件）であった。

11 件のうち 8 件は、器官別大分類「胃腸障害」の有害事象であり、その内訳は、痔核（3 例報告）、憩室（2 例報告）、胃腸障害、結腸ポリープ、及び胃腸粘膜障害（各 1 例報告）であった。その他の有害事象は、良性腺腫、ポリープ、及び失神寸前の状態であった。失神寸前の状態の 1 件を除き、全てが大腸内視鏡検査の結果又は所見であった。全ての有害事象について、重症度は軽度で、治験薬との因果関係は unrelated 又は unlikely と治験責任医師により判断された。

なお、追加された事象は、米国の添付文書に既に記載されているものであった。

**表 2.7.6.9-18 000110 試験で追加収集された有害事象**

| System Organ Class<br>Preferred Term | Study | Treatment | Related | Intensity |
|---|---|---|---|---|
| 胃腸障害 | | | | |
| 痔核 | 2009-01 | HalfLytely | Unrelated | Mild |
| | 2009-01 | Prepopik | Unrelated | Mild |
| | 2009-02 | Prepopik | Unrelated | Mild |
| 憩室 | 2009-01 | HalfLytely | Unrelated | Mild |
| | 2009-02 | HalfLytely | Unrelated | Mild |
| 胃腸障害 | 2009-02 | HalfLytely | Unrelated | Mild |
| 結腸ポリープ | 2009-02 | Prepopik | Unrelated | Mild |
| 胃腸粘膜障害 | 2009-02 | Prepopik | Unlikely | Mild |
| 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） | | | | |
| 良性腺腫 | 2009-01 | Prepopik | Unrelated | Mild |
| 全身障害および投与局所様態 | | | | |
| ポリープ | 2009-02 | Prepopik | Unrelated | Mild |
| 神経系障害 | | | | |
| 失神寸前の状態 | 2009-02 | Prepopik | Unrelated | Mild |

追加収集された有害事象は、FE2009-01 試験又は FE2009-02 試験で未報告のものであった。
事象名：MedDRA version 13.0
5.3.5.3-1 Table 10-1 から引用

### 9.2.6.1.2 死亡及びその他の重篤な有害事象

FE2009-01 試験及び FE2009-02 試験で報告済みの事象（それぞれ 3.2.6.1.2 及び 4.2.6.1.2 参照）に対して、本試験で追加収集された死亡又その他の重篤な有害事象はみられなかった。

### 9.2.6.1.3 投与中止に至った有害事象及び他の重要な有害事象

FE2009-01 試験及び FE2009-02 試験で報告済みの事象（それぞれ 3.2.6.1.3 及び 4.2.6.1.3 参照）に対して、本試験で追加収集された投与中止に至った有害事象又は他の重要な有害事象はみられなかった。

### 9.2.6.2 臨床検査値

臨床検査値については、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験のまとめ（それぞれ 3.2.6.2 及び 4.2.6.2 参照）。本試験でレトロスペクティブに原資料から追加収集したデータを含む単変量解析の結果は 9.2.5.1 参照。

### 9.2.6.3 バイタルサイン等

バイタルサイン等については、FE 2009-01 試験及び FE 2009-02 試験のまとめ（それぞれ 3.2.6.3 及び 4.2.6.3 参照）。本試験でレトロスペクティブに原資料から追加収集したデータを含む単変量解析の結果は 9.2.5.1 参照。

## 9.3 結論

米国で実施した第Ⅲ相臨床試験の FE2009-01 試験及び FE2009-02 試験のレトロスペクティブ解析により、持続的又は遅発性の腎機能低下に関連するリスク因子を同定した。なお、同定されたリスク因子は、米国の添付文書に記載されているものと一致していた。

持続的な腎機能低下の可能性がある被験者について、以下のことが明らかとなった。

- 着目した合併症（糖尿病、慢性腎疾患、心臓血管系疾患、うっ血性心不全及び肝硬変）の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（鎮静剤、麻酔剤、非ステロイド性抗炎症剤、アセチルコリンエステラーゼ阻害剤、アンジオテンシン受容体阻害剤、チアジド系利尿剤及びループ系利尿剤）の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。
- Group 1（持続的な腎機能低下の可能性がある被験者）の施設のみをモデルに含めたとき、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について、以下のことが明らかとなった。

- 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。

元の試験報告と同様、新たな安全性上の懸念は認められず、また HalfLytely 投与と比較した場合においても同様であった。本試験での解析の結果、Prepopik と HalfLytely で腎機能低下のリスク因子候補に差がないことが示された。

以上、Prepopik を用いて腸管洗浄を実施した被験者の腎機能についてレトロスペクティブに解析した結果、米国の添付文書に記載された指示内容が適切であることが確認された。