

審議結果報告書

令和 2 年 12 月 7 日
医薬・生活衛生局医薬品審査管理課

[販 売 名] サルプレップ配合内用液
[一 般 名] 無水硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウム水
和物
[申 請 者 名] 日本製薬株式会社
[申請年月日] 令和 2 年 2 月 13 日

[審 議 結 果]

令和 2 年 12 月 2 日に開催された医薬品第一部会において、本品目を承認して差し支えないとされ、薬事・食品衛生審議会薬事分科会に報告することとされた。

本品目は生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、再審査期間は 6 年、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないとされた。

[承 認 条 件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告書

令和2年11月11日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販売名] サルプレップ配合内用液
[一般名] 無水硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウム水和物
[申請者] 日本製薬株式会社
[申請年月日] 令和2年2月13日
[剤形・含量] 1本中に無水硫酸ナトリウム 17.51 g、硫酸カリウム 3.13 g、硫酸マグネシウム水和物 3.276 g を含有する経口液剤
[申請区分] 医療用医薬品 (2) 新医療用配合剤
[特記事項] なし
[審査担当部] 新薬審査第一部

[審査結果]

別紙のとおり、提出された資料から、本品目の大腸内視鏡検査時の前処置における腸管内容物の排除に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、下記の承認条件を付した上で、以下の効能又は効果並びに用法及び用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能又は効果]

大腸内視鏡検査時の前処置における腸管内容物の排除

[用法及び用量]

<検査当日に投与する場合>

通常、成人には本剤 480 mL を 30 分かけて経口投与する。本剤 480 mL を投与した後、水又はお茶約 1 L を 1 時間かけて飲用する。以降、排泄液が透明になるまで本剤 240 mL あたり 15 分かけて投与し、投与後に水又はお茶約 500 mL を飲用するが、本剤の投与量は合計 960 mL までとする。

なお、検査前日の夕食後は絶食（水分摂取は可）とし、検査開始予定時間の約 3 時間以上前から投与を開始する。

<検査前日と当日に分けて 2 回投与する場合>

通常、成人には検査前日に、本剤 480 mL を 30 分かけて経口投与する。本剤 480 mL を投与した後、水又はお茶約 1 L を 1 時間かけて飲用する。検査当日は、検査開始予定時間の約 2 時間以上前から、排泄液が透明になるまで本剤 240 mL あたり 15 分かけて投与し、投与後に水又はお茶約 500 mL を飲用するが、本剤の投与量は前日から合計 960 mL までとする。

なお、検査前日の夕食は投与開始の 3 時間以上前に終了し、夕食後は絶食（水分摂取は可）とする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

審査報告 (1)

令和2年10月13日

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

申請品目

- [販売名] サルプレップ配合内用液
- [一般名] 無水硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウム水和物
- [申請者] 日本製薬株式会社
- [申請年月日] 令和2年2月13日
- [剤形・含量] 1本中に無水硫酸ナトリウム 17.51 g、硫酸カリウム 3.13 g、硫酸マグネシウム水和物 3.276 g を含有する経口液剤
- [申請時の効能・効果] 大腸内視鏡検査時の前処置における腸管内容物の排除
- [申請時の用法・用量] <検査当日に投与する場合>
- 1本目の投与の場合、通常、成人には本剤 480 mL を 30 分かけて投与する。本剤 480 mL を投与した後、水又はお茶 960 mL を 60 分かけて飲用する。
- 2本目の投与の場合、通常、本剤 240 mL を 15 分かけて投与した後、水又はお茶 480 mL を 30 分かけて飲用し、排泄液が透明になるまで最大 2 回繰り返す。
- ただし、排泄液が透明になった時点で投与を終了し、投与した薬液の倍量の水又はお茶を飲用する。
- なお、本剤 2 本を超える投与は行わない。
- 検査前日の夕食後は絶食（水分摂取は可）とし、検査開始予定時間の約 3 時間以上前から投与を開始する。
- <検査前日と当日に分けて 2 回投与する場合>
- 検査前日の夜及び検査当日の朝の 2 回に分けて投与する。通常、成人には 1 回につき、本剤 480 mL を 30 分かけて投与する。本剤 480 mL を投与した後、水又はお茶 960 mL を 60 分かけて飲用する。検査当日の投与では、排泄液が透明になった時点で投与を終了し、投与した薬液の倍量の水又はお茶を飲用する。
- なお、前日と当日を合わせ、本剤 2 本を超える投与は行わない。
- 検査前日の夕食は投与開始の 3 時間以上前に終了し、夕食後は絶食（水分摂取は可）とする。また、検査当日は検査開始予定時間の約 2 時間以上前から投与を行う。

[目 次]

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等	3
2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略	3
3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略	5
6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略	6
7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略	7
8. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断	16
9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価	16

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況に関する資料等

大腸内視鏡検査実施時には、検査精度を高めるために観察の妨げとなる腸管内容物を除去することが不可欠であり、医療機関や被検者背景に応じて種々の腸管洗浄剤が使用されている。

SUPREPは米国 Braintree 社が開発した、瀉下作用を有する3種の硫酸塩（硫酸ナトリウム、硫酸カリウム及び硫酸マグネシウム）を有効成分として含有する腸管洗浄剤である。硫酸ナトリウム、硫酸カリウム又は硫酸マグネシウムそれぞれの単剤投与で生じる電解質変動を抑え、副作用の軽減が期待されるとして開発された。SUPREPは2010年8月に米国で承認されている。また、SUPREPと同量の有効成分を含有する腸管洗浄剤（IZINOVA、EZICLEN）が2020年9月現在欧州等の海外22カ国で承認されている。

申請者は、20[]年[]月に日本における導入契約を Braintree 社と締結し、SUPREPを日本向けに改良し、大腸内視鏡検査前処置用の腸管洗浄剤サルプレップ配合内用液（以下、「本剤」）として開発することとした。本剤は、調製の手間を無くし、患者及び医療従事者の負担を軽減することを目的に、服用時に希釈が不要な製剤として開発された。また、日本人の味覚に合わせて、甘味剤、矯味剤及び香料が変更されている。

2. 品質に関する資料及び機構における審査の概略

2.1 原薬（無水硫酸ナトリウム、硫酸カリウム及び硫酸マグネシウム水和物）

原薬（無水硫酸ナトリウム、硫酸カリウム及び硫酸マグネシウム水和物）は、いずれも公定書（無水硫酸ナトリウムは薬添規、硫酸カリウム及び硫酸マグネシウム水和物は日局）収載品である。無水硫酸ナトリウム及び硫酸マグネシウム水和物は、MFに登録されている原薬（無水硫酸ナトリウム：MF登録番号[]、硫酸マグネシウム水和物：MF登録番号[]）を用い、既承認医薬品の製造に使用している原薬と同一である。

2.1.1 原薬（硫酸カリウム）の製造方法

硫酸カリウムは、炭酸カリウムを出発物質として合成される。重要工程として、[]工程が設定されている。

2.1.2 原薬（硫酸カリウム）の安定性

硫酸カリウムで実施された主な安定性試験は表1のとおりであり、結果は安定であった。

表1 原薬の安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	実生産 3ロット	25℃	60%RH	ポリエチレン袋及び クラフト紙袋	12カ月
加速試験	実生産 3ロット	40℃	75%RH		6カ月

以上より、硫酸カリウムのリテスト期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、ポリエチレン袋及びクラフト紙袋で室温保存するとき、24カ月と設定された。なお、長期保存試験は[]カ月まで継続予定である。

2.2 製剤

2.2.1 製剤及び処方並びに製剤設計

製剤は1本中に無水硫酸ナトリウム 17.51 g、硫酸カリウム 3.13 g 及び硫酸マグネシウム水和物 3.276 g を含有する経口液剤である。製剤には、安息香酸ナトリウム、タウマチン、スクラロース、サッカリンナトリウム水和物、グリシン、DL-リンゴ酸、クエン酸水和物、香料及び精製水が添加剤として含まれる。

2.2.2 製造方法

製剤は[]・[]、充填、表示、包装、試験、保管からなる工程により製造される。なお、[]・[]工程が重要工程に設定されている。

以下の検討等により、品質の管理戦略が構築されている（表2）。

- ・ CQA の特定
- ・ 品質リスクアセスメント等に基づく CPP 等の特定

表2 製剤の管理戦略の概要

CQA	管理方法
含量	製造方法、規格及び試験方法
性状	規格及び試験方法
確認試験	規格及び試験方法
pH	規格及び試験方法
製剤均一性	製造方法、規格及び試験方法
微生物限度	規格及び試験方法
安息香酸ナトリウム	製造方法、規格及び試験方法
純度	規格及び試験方法 ^{a)}
水分損失	製造方法

a) 原薬の規格及び試験方法

2.2.3 製剤の管理

製剤の規格及び試験方法として、含量（ナトリウム、カリウム、マグネシウム及び硫酸塩）、性状、確認試験（ナトリウム塩、カリウム塩、マグネシウム塩及び硫酸塩）、pH、製剤均一性（ナトリウム、カリウム、マグネシウム及び硫酸塩〈いずれも質量偏差試験〉）、微生物限度、安息香酸ナトリウム（LC）及び定量法（ナトリウム、カリウム、マグネシウム及び硫酸塩〈いずれもLC〉）が設定されている。

2.2.4 製剤の安定性

製剤で実施された主な安定性試験は表3のとおりであり、結果は安定であった。光安定性試験の結果、製剤は光に安定であった。

表3 製剤の主な安定性試験

試験名	基準ロット	温度	湿度	保存形態	保存期間
長期保存試験	パイロット 3ロット	25℃	60%RH	[] キャップ付きポ リエチレンテレフタレート製ボ トル	15カ月
加速試験	パイロット 3ロット	40℃	75%RH		6カ月

以上より、製剤の有効期間は、ICH Q1E ガイドラインに基づき、[] キャップ付きポリエチレンテレフタレート製ボトルに充填し室温保存するとき 27 カ月と設定された。なお、長期保存試験は[]カ月まで継続予定である。

2.R 機構における審査の概略

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

3. 非臨床薬理試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の有効成分である無水硫酸ナトリウム、硫酸カリウム及び硫酸マグネシウム水和物は、いずれも本邦において瀉下作用を目的とした医薬品として既承認の成分であり、その作用機序等は公表論文等で明らかとなっていることから、非臨床薬理試験に関して新たな資料は提出されていない。

4. 非臨床薬物動態試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の有効成分である無水硫酸ナトリウム、硫酸カリウム及び硫酸マグネシウム水和物は、製剤液体中で硫酸イオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン及びマグネシウムイオンとして存在しているものと考えられる。腸管における硫酸イオンの吸収はわずかであり、一部吸収された硫酸イオンは尿中に速やかに排泄される (Gastroenterology 1986; 90: 1914-8 等)。ナトリウムイオン及びカリウムイオンは腸管から容易に吸収され、主に尿中に排泄される (食品・栄養・食事療法事典 第 11 版. 産調出版; 2006. p172 等)。マグネシウムイオンは、必要量が腸管から吸収され、主に糞中に排泄される (Physiol Rev 2015; 95: 1-46 等)。いずれのイオンについても、薬物動態は公表論文等で報告されていることから、本剤の非臨床薬物動態試験は実施されていない。

5. 毒性試験に関する資料及び機構における審査の概略

本剤の有効成分である無水硫酸ナトリウム、硫酸カリウム及び硫酸マグネシウム水和物は日本薬局方に記載されており、各々の毒性は評価済みである。本申請において、本剤の毒性試験として、反復投与毒性試験の成績が提出された。なお、当該試験では、脱イオン水が溶媒として用いられた。

5.1 反復投与毒性試験

ラット及びイヌを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験が実施された (表 4)。主な所見として、下痢等の症状及び下痢に対する恒常性維持のための代償性変化と考えられる臨床検査値の変動が認められたが、下痢は浸透圧性下剤で予想される局所の生理作用と考えられたことから毒性学的に意義のない所見と判断された。なお、ラット及びイヌを用いた毒性試験の無毒性量 (硫酸塩として 5 g/kg/日) は、臨床最大用量 (体重 60 kg の場合、硫酸塩として約 0.74 g/kg/日) と比較して、約 6.74 倍であった。

表 4 反復投与毒性試験

試験系	投与経路	投与期間	用量 ^{a)} (g/kg)	主な所見	無毒性量 (g/kg)	添付資料 CTD
雌雄 ラット (SD)	経口	28 日 (1 回/日)	0, 1.25, 2.5, 5	<p>≥1.25: 軟便、下腹部の黄色又は褐色物質付着、血清中塩素濃度の低値、血清浸透圧の低値 (雌)、尿中ナトリウム濃度の高値、副腎皮質の空胞化 (雄)、結腸の拡張、空腸の拡張 (雄)</p> <p>≥2.5: 下痢、血清中カリウム濃度の低値、血清中重碳酸塩濃度の高値 (雄)、血清中ナトリウム濃度の低値 (雌)、尿中カリウム濃度の高値</p> <p>5: 腹部膨満、糞便減少、好中球・単球数の増加 (雄)、血清中グロブリンの低値、血清中 A/G 比の高値、血清中総タンパクの低値 (雌)、尿 pH の高値、胸腺重量の低値 (雄)^{b)}、副腎皮質の空胞化 (雌)</p>	5	4.2.3.2-2
雌雄 イヌ (ビーグル)	経口	28 日 (1 回/日)	0, 1.25, 2.5, 5	<p>≥1.25: 嘔吐、口腔周囲の透明湿潤物質付着、流涎過多、口腔周囲白色泡状物質付着、過度の授水及び異常便 (軟便、粘液便及び下痢)、尿中ナトリウム濃度の高値</p>	5	4.2.3.2-4

a) 硫酸ナトリウム 79.09%、硫酸カリウム 14.14%、硫酸マグネシウム 6.77%で構成される硫酸塩の総量を示す。

b) 関連する病理組織学的変化が認められなかったことから毒性学的意義は低いと判断された。

5.R 機構における審査の概略

機構は、毒性学的観点から、本剤の臨床使用時において新たな懸念は認められないと判断した。

6. 生物薬剤学試験及び関連する分析法、臨床薬理試験に関する資料並びに機構における審査の概略

6.1 生物薬剤学試験及び関連する分析法

本申請に際し提出された国内臨床試験のうち、第 I/II 相試験においては海外製剤 180 mL を水で 480 mL に希釈した製剤¹⁾が、第 III 相試験においては申請製剤が、それぞれ使用された。

硫酸イオンの血清中及び尿中濃度はイオンクロマトグラフィー・電気伝導検出法で測定された。血清中硫酸イオン濃度の定量下限値は 5 µg/mL、尿中硫酸イオン濃度の定量下限値は 50 µg/mL であった。

6.2 臨床薬理試験

6.2.1 第 I/II 相試験 (CTD 5.3.5.2-4 : 試験番号 NPF-08-01/SE-01<2017 年 10 月~2018 年 2 月>)

日本人健康成人男性における本剤の薬物動態が検討された (試験の概略、安全性及び有効性 (ステップ 4) の結果については 7.1 参照)。

ステップ 1 からステップ 3 において、本剤を服用した際の血清中硫酸イオンの薬物動態パラメータは表 5 のとおりであった。当日 1 日投与 (ステップ 1 及びステップ 3) では投与 24 時間後に、2 日分割投与 (ステップ 2) では 1 回目投与 36 時間後に血清中硫酸イオン濃度はそれぞれ投与前と同程度となり、蓄積性は認められなかった。

本剤初回投与 36 時間後までの硫酸イオンの投与量に対する尿中累積排泄率 (平均値±標準偏差) は、ステップ 1 で 8.9±7.1%、ステップ 2 で 15.7±4.3% (720 mL 投与群) 及び 12.4±3.4% (960 mL 投与群) 並びにステップ 3 で 4.6±2.2% (720 mL 投与群) 及び 4.9±2.7% (960 mL 投与群) であった。

表 5 本剤投与時の血清中硫酸イオンの薬物動態パラメータ

	本剤 投与量	例数	C _{max} (µmol/L)	t _{max} (h)	AUC _{0-∞} (µmol·h/L)	t _{1/2} (h)
ステップ 1	480 mL	10	287±51	5.3±2.6	4,154±654	6.4±3.4
ステップ 2 (2 日間分割投与)	720 mL	10	275±64	12.1±4.8	5,441±1,936	8.3±7.6
	960 mL	10	294±104	12.7±5.4	6,712±5,514	9.3±9.7
ステップ 3 (当日 1 日投与)	720 mL	10	301±61	4.0±1.1	5,493±3,344	11.7±11.9
	960 mL	10	344±43	4.0±0.9	4,709±971	7.1±2.0

平均値±標準偏差

6.R 機構における審査の概略

6.R.1 肝機能障害患者及び腎機能障害患者における薬物動態について

申請者は、肝機能障害患者又は腎機能障害患者が本剤を服用した場合の薬物動態について、以下のよう

に説明した。

50 歳以上の軽度~中等度の肝機能障害患者²⁾ 及び中等度の腎機能障害患者³⁾ を対象とした海外第 I 相試験 (BLI800-431 試験) が実施され、本剤 480 mL 相当の有効成分を含む製剤を 1 日 2 回服用し、各回

1) 第 I/II 相試験 (NPF-08-01/SE-01 試験) 実施時点において、市販予定製剤の製剤検討が完了していなかったため、米国より輸入した SUPREP を水で希釈した製剤を治験薬として使用した。希釈後の製剤は、市販予定製剤と有効成分 (硫酸ナトリウム、硫酸カリウム及び硫酸マグネシウム) の含有量が同一である。

2) Child-Pugh 分類 A 又は B に該当する患者

3) クレアチニンクリアランス 30~59 mL/min/1.73m² の患者

の投与後に本剤の倍量の水を飲用したときの薬物動態及び安全性が評価された。血清中硫酸イオン濃度は表6のとおりであり、本剤の投与前を含め、肝機能障害患者よりも腎機能障害患者で一貫して高い傾向が認められた。

表6 肝機能障害患者及び腎機能障害患者における本剤経口投与時の血清中硫酸イオン濃度 (μmol/L) の推移

	例数	投与前	1回目投与 2時間後	2回目投与 2時間後	2回目投与 4時間後	2回目投与 6時間後	投与3日後
肝機能障害患者	13	26±57	278±152	467±155	452±144	454±163	65±134
腎機能障害患者	12	198±201	491±218	780±310	870±371	859±448	237±230

平均値±標準偏差、定量下限値 (200 μmol/L) 以下の場合は 10 μmol/L として算出

血中マグネシウム濃度について、肝機能障害患者及び腎機能障害患者のいずれにおいても投与前と比較して投与2回目の2時間後に有意に上昇した (肝機能障害患者で 1.61 ± 0.156 mEq/L、腎機能障害患者で 1.74 ± 0.198 mEq/L (平均値±標準偏差)) もの、基準値上限 (2.1 mEq/L) を超えることはなく、投与3日後までにスクリーニング時と同程度に回復した。また、カリウム濃度について、いずれの患者においてもスクリーニング時から投与前までの一晩の絶食の影響と考えられる低下が認められたものの、投与後にスクリーニング時と同程度に回復した。本試験で認められた副作用の多くは胃腸障害 (腹部膨満、腹痛、鼓腸及び下痢) であり、死亡、重篤な有害事象及び投与中止に至った有害事象は認められなかった。

以上より、本剤を軽度～中等度の肝機能障害患者又は中等度の腎機能障害患者に使用することは特段問題ないと考える。ただし、重度の腎機能障害患者においては、吸収されたマグネシウム及びカリウムの排泄が遅延し、血中マグネシウム濃度及び血中カリウム濃度が上昇する可能性があるため、重度の腎機能障害患者を禁忌とする予定である。

機構は、BLI800-431 試験の結果を踏まえると、肝機能障害患者、及び中等度までの腎機能障害患者への投与は臨床上問題となる可能性は低いと考える。一方、重度の腎機能障害患者に対する本薬の投与経験がなく、高マグネシウム血症及び高カリウム血症が生じる可能性があること、欧州において重度の腎機能障害患者は禁忌とされていることから、本剤は重度の腎機能障害患者は禁忌とするとの申請者の説明は妥当と考える (7.R.2.1 参照)。

7. 臨床的有効性及び臨床的安全性に関する資料並びに機構における審査の概略

国内第 I/II 相試験 1 試験及び国内第 III 相試験 1 試験が評価資料として提出された (表7)。

表7 有効性及び安全性に関する評価資料の概略

相	試験番号	対象	試験デザイン	投与形態	群: 例数
I/II	NPF-08-01/SE-01	健康成人	非盲検 非対照 用量漸増	2日分割/ 当日1日	ステップ1: 10例、ステップ2: 20例 (10例×2群)、 ステップ3: 20例 (10例×2群)、ステップ4: 40例 (2日分割: 20例、当日1日: 20例)
III	NPF-08-01/C-01	大腸内視鏡 検査被検者	無作為化 内視鏡実施者/画像評価 者盲検 実薬対照 並行群間比較	2日分割/ 当日1日	本剤2日分割群: 202例 本剤当日1日群: 200例 モビブレップ ^{a)} 群 (当日1日): 200例

a) モビブレップ配合内用剤

7.1 第 I/II 相試験 (CTD 5.3.5.2-4 : 試験番号 NPF-08-01/SE-01 <2017 年 10 月~2018 年 2 月>)

健康成人男性 (目標例数 90 例 (ステップ 1 : 10 例、ステップ 2 : 20 例 (1 群 10 例×2 群)、ステップ 3 : 20 例 (1 群 10 例×2 群)、ステップ 4 : 40 例 (2 日分割 : 20 例、当日 1 日 : 20 例))) を対象に、本剤の安全性及び有効性を検討する目的で、非盲検非対照試験が国内 1 施設で実施された。

用法・用量は、表 8 のとおりとされた。

表 8 第 I/II 相試験の用法・用量^{a)}

	投与形態	希釈後本剤投与量			
		前日	当日	総量	
ステップ 1	当日 1 日		480 mL	480 mL	
ステップ 2	2 日分割	(1)	480 mL	240 mL	720 mL
		(2)	480 mL	240 mL×2	960 mL
ステップ 3	当日 1 日	(1)		480 mL+240 mL	720 mL
		(2)		480 mL+240 mL×2	960 mL
ステップ 4	2 日分割	480 mL	240~240 mL×2 ^{b)}	720~960 mL	
	当日 1 日		480 mL+0~240 mL×2 ^{b)}	480~960 mL	

a) SUPREP 1 本 (180 mL) を水で 480 mL に希釈して治験薬として使用。

治験薬服用後、2 倍量の飲水する (例 : 治験薬 480 mL 服用後には水 960 mL を飲む)。

b) 腸管洗浄が完了した時点で服用を終了する。

治験薬が投与された 90 例 (ステップ 1 : 10 例、ステップ 2 : 20 例 (1 群 10 例×2 群)、ステップ 3 : 20 例 (1 群 10 例×2 群)、ステップ 4 : 40 例 (2 日分割 : 20 例、当日 1 日 : 20 例)) 全例が安全性解析対象集団とされた。主たる有効性解析対象集団はステップ 4 の PPS とされ、ステップ 4 の 40 例全例が FAS 及び PPS とされた (PPS/FAS)。治験薬投与後に中止した例はステップ 2 (960 mL 群) の 1 例で、中止理由は「治験責任医師の判断」であった。

有効性の評価指標として「腸管洗浄度」(表 9) が用いられ、大腸 5 部位 (盲腸・上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸、直腸) の全てで腸管洗浄度が 1 又は 2 の場合、全般的腸管洗浄効果が有効とされた。

表 9 腸管洗浄度

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

洗浄度が 1 又は 2 の場合を「有効」、それ以外を「無効」と定義

主要評価項目である、ステップ 4 における内視鏡画像評価委員会評価による「全般的腸管洗浄効果の有効率 (観察部位の洗浄後)⁴⁾」(PPS/FAS) の結果は表 10 のとおりであった。本剤 2 日分割群及び本剤当日 1 日群の有効率とともに 100%であった。

表 10 内視鏡画像評価委員会評価による全般的腸管洗浄効果の有効率 (観察部位の洗浄後) (PPS/FAS)

	ステップ 4 : 2 日分割群 (20 例)	ステップ 4 : 当日 1 日群 (20 例)
有効率% (例数)	100 (20)	100 (20)
[95%信頼区間]	[83.2, 100]	[83.2, 100]

⁴⁾ 第 I/II 相試験では観察部位の洗浄前及び洗浄後で評価を行い、洗浄後の評価を主要評価項目としている。一方、第 III 相試験では洗浄後のみで評価を行い、主要評価項目としている。

安全性について、有害事象、副作用の発現割合（発現例数）及び全体で2例以上に発現した有害事象は、表11のとおりであった。死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。中止に至った有害事象は、認められなかった。

表11 全体で2例以上に発現した有害事象

	ステップ1	ステップ2		ステップ3		ステップ4	
	480 mL (10例)	720 mL (10例)	960 mL (10例)	720 mL (10例)	960 mL (10例)	2日分割群 720~960 mL (20例)	当日1日群 480~960 mL (20例)
全有害事象	20.0 (2)	20.0 (2)	30.0 (3)	10.0 (1)	30.0 (3)	25.0 (5)	25.0 (5)
全副作用	10.0 (1)	10.0 (1)	10.0 (1)	0 (0)	10.0 (1)	20.0 (4)	10.0 (2)
TG 増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.0 (2)
CRP 増加	0 (0)	10.0 (1)	20.0 (2)	10.0 (1)	0 (0)	0 (0)	5.0 (1)
重炭酸塩増加	10.0 (1)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	5.0 (1)
尿中血陽性	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	10.0 (1)	10.0 (2)	0 (0)
悪心	0 (0)	0 (0)	10.0 (1)	0 (0)	0 (0)	5.0 (1)	0 (0)
嘔吐	0 (0)	0 (0)	10.0 (1)	0 (0)	0 (0)	5.0 (1)	0 (0)
CPK 増加	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)	20.0 (2)	0 (0)	0 (0)

MeDRA/J ver.20.1 発現割合% (発現例数)

7.2 第III相試験 (CTD 5.3.5.1-6 : 試験番号 NPF-08-01/C-01 <2019年1月~2019年6月>)

20歳以上の大腸内視鏡検査被検者（目標例数600例）を対象に、本剤の有効性及び安全性を検討する目的で、多施設共同無作為化評価者盲検並行群間比較試験が国内13施設で実施された。

用法・用量は、表12のとおりとされた。

表12 用法・用量

	2日分割群	前日	17~21時に服用を開始する。 本剤1本(480mL)を約30分で服用し、その後、水960mLを約1時間で飲む ^{a)} 。
		当日	大腸内視鏡検査開始予定時刻の2時間以上前に服用を開始する。 本剤1本(480mL)を約30分で服用し、その後、水960mLを約1時間で飲む ^{a)} 。
本剤群	当日1日群	I期	大腸内視鏡検査開始予定時刻の3時間以上前に服用を開始する。 本剤1本(480mL)を約30分で服用し、その後、水960mLを約1時間で飲む ^{a)} 。 ただし、排泄液が透明になった時点で本剤の服用を終了し、本剤服用量の倍量の水を飲む。なお、水の飲用中に排泄液が透明になった場合、途中で服用を終了せず、規定量を飲む。
		II期	本剤半量(240mL)を約15分で服用し、その後、水480mLを約30分で飲む ^{a)} 。 ただし、排泄液が透明になった時点で本剤の服用を終了し、本剤服用量の倍量の水を飲む。なお、第I期において排泄液が透明になった場合は、第II期の服用は行わない。
		III期	本剤半量(240mL)を約15分で服用し、その後、水480mLを約30分で飲む ^{a)} 。 ただし、排泄液が透明になった時点で本剤の服用を終了し、本剤服用量の倍量の水を飲む。なお、第II期において排泄液が透明になった場合は、第III期の服用は行わない。
モビブレップ ^{b)} 群 (当日1日)		I期	大腸内視鏡検査開始予定時刻の3時間以上前に服用を開始する。 モビブレップ1Lを約1時間で服用し、その後、水500mLを約30分で飲む ^{c)} 。 ただし、飲用中に排泄液が透明になった場合は、その時点で服用を終了する。なお、水の飲用中に排泄液が透明になった場合、途中で服用を終了せず、規定量を飲む。
		II期	モビブレップ1Lを約1時間で服用し、その後、水500mLを約30分で飲む ^{c)} 。 なお、第I期において排泄液が透明になった場合は、第II期の服用は行わない。

a) 本剤の服用速度及び水の飲用速度は10分あたり160mLが目安とされた。

b) モビブレップ配合内用剤

c) モビブレップの服用速度及び水の飲用速度は10分あたり170mLが目安とされた。

同意を取得した632例のうち618例が登録された。登録例618例のうち、治験薬投与例（無作為化例）は602例（本剤2日分割群202例、本剤当日1日群200例及びモビブレップ群200例）であった。治験薬投与に至らなかった16例の未投与理由は、「同意撤回」7例、「選択/除外基準逸脱」6例、「治験責任医師の判断」2例及び「来院不可」1例であった。治験薬が投与された602例がFAS及び安全性解析対象集団とされ、中止例17例（「併用禁止薬の使用」6例〈本剤2日分割群4例、本剤当日1日群1例

及びモビプレップ群1例)、「有害事象の発現」5例(本剤2日分割群3例及びモビプレップ群2例)、「治験の継続困難」3例(本剤2日分割群1例及びモビプレップ群2例)、「同意撤回」3例(本剤2日分割群3例)を除く585例(本剤2日分割群191例、本剤当日1日群199例及びモビプレップ群195例)が試験を完了した。主たる有効性解析対象集団はFASと定義された。

有効性について、主要評価項目である内視鏡画像評価委員会による全般的腸管洗浄効果の有効率⁵⁾(FAS)の結果は表13のとおりであった。本剤2日分割群及び本剤当日1日群とモビプレップ群との群間差の95%信頼区間の下限値が非劣性限界値である-10%⁶⁾をそれぞれ上回ったことから、本剤2日分割群及び本剤当日1日群のモビプレップ群に対する非劣性が検証された。

表13 内視鏡画像評価委員会評価による全般的腸管洗浄効果の有効率(FAS)

	本剤2日分割群 (202例)	本剤当日1日群 (200例)	モビプレップ群 (200例)
有効率%(例数)	92.1(186例)	97.0(194例)	95.0(190例)
群間差[95%信頼区間] %	-2.9[-7.7, 1.9]	2.0[-1.8, 5.8]	—

安全性について、有害事象は本剤2日分割群9.4%(19/202例)、本剤当日1日群4.0%(8/200例)及びモビプレップ群7.5%(15/200例)に、副作用は本剤2日分割群6.4%(13/202例)、本剤当日1日群0.5%(1/200例)及びモビプレップ群4.5%(9/200例)に認められた。いずれかの群で1.0%以上に認められた有害事象及び副作用を表14に示した。

表14 いずれかの群で1.0%以上に認められた有害事象及び副作用

	本剤2日分割群(202例)		本剤当日1日群(200例)		モビプレップ群(200例)	
	有害事象	副作用	有害事象	副作用	有害事象	副作用
全体	9.4(19)	6.4(13)	4.0(8)	0.5(1)	7.5(15)	4.5(9)
悪心	2.0(4)	2.0(4)	0.5(1)	0(0)	0.5(1)	0.5(1)
嘔吐	2.0(4)	2.0(4)	0.5(1)	0(0)	0.5(1)	0.5(1)
上咽頭炎	0.5(1)	0(0)	0.5(1)	0(0)	1.5(3)	0(0)
尿中蛋白陽性	0.5(1)	0.5(1)	0(0)	0(0)	1.0(2)	1.0(2)

MedDRA/J ver.21.1 発現割合%(発現例数)

死亡例及び重篤な有害事象は認められなかった。投与中止に至った有害事象は本剤2日分割群1.5%(3/202例:悪心3例、悪寒1例(重複あり))、モビプレップ群0.5%(1/200例:悪心1例)に認められ、いずれも副作用とされた。本剤2日分割群の悪心2例とモビプレップ群の悪心1例は高度、残りは軽度とされた。転帰はいずれも処置なしで消失した。

7.R 機構における審査の概略

7.R.1 有効性について

機構は、7.R.1.1~7.R.1.3の検討結果から、大腸内視鏡検査の前処置としての本剤の有効性は示されたと考える。

7.R.1.1 主要評価項目について

申請者は、第III相試験の主要評価項目の設定理由及び本剤の有効性について、以下のように説明した。第III相試験では、本邦において大腸内視鏡検査の前処置として最も使用されている腸管洗浄剤であるモビプレップを対照薬とした。また、主要評価項目では、評価の客観性を保つために第三者評価機関で

⁵⁾ 「全般的腸管洗浄効果」の有効率の判定基準は第I/II相試験と同じ

⁶⁾ 「全般的腸管洗浄効果」の有効率の判定基準は既存の腸管洗浄剤と同様であり、本剤に期待される有効率は大きく変わらないと想定したことから、既存の腸管洗浄剤の臨床試験での設定を参考にした。

ある内視鏡画像評価委員会を設置し、指標として国内の既承認の腸管洗浄剤の開発でも使用経験のある腸管洗浄度を用いることとした。

その結果、主要評価項目である内視鏡画像評価委員会による「全般的腸管洗浄度の有効率」(FAS)において、本剤2日分割群及び本剤当日1日群とモビプレップ群との群間差の95%信頼区間の下限值が非劣性限界値である-10%をそれぞれ上回ったことから(表13)、本剤2日分割群と本剤当日1日群のいずれも、モビプレップ群に対する非劣性が検証された。また、PPSを対象とした解析においても、FASを対象とした主解析と同様の結果であった(表15)。

表15 内視鏡画像評価委員会評価による全般的腸管洗浄効果の有効率(第III相試験、PPS)

	本剤2日分割群 (183例)	本剤当日1日群 (199例)	モビプレップ群 (195例)
有効率%(例数)	97.3(178例)	97.0(193例)	96.4(188例)
群間差[95%信頼区間]%	0.9[-2.7, 4.4]	0.6[-3.0, 4.1]	—

機構は、以下のように考える。

第III相試験の主要評価項目である内視鏡画像評価委員会による「全般的腸管洗浄度の有効率」は、全ての大腸部位の評価が「1:腸管内に残便がほとんど見られず、良好な観察が可能」又は「2:残便が存在するが、観察に支障をきたさない」であった場合に「有効」と定義されていた。これは、大腸内視鏡検査において臨床上必要とされる腸管洗浄の程度を満たしており、臨床的観点からも評価指標として問題はない。また、対照薬として、本邦において大腸内視鏡検査の前処置として一定の使用実績がある腸管洗浄剤であるモビプレップを選択したことは妥当である。

第III相試験において、内視鏡画像評価委員会による「全般的腸管洗浄度の有効率」(FAS)について、本剤2日分割群及び本剤当日1日群のモビプレップ群に対する非劣性が検証されたこと、PPSの結果も同様の傾向であったことから、本剤の有効性は示された。

7.R.1.2 内視鏡検査実施医による評価について

機構は、第III相試験において、内視鏡検査実施医による「全般的腸管洗浄度の有効率」(FAS)(表16)についても、主要評価項目である内視鏡画像評価委員会による「全般的腸管洗浄度の有効率」(FAS)(表13)と同様の結果であることを確認した。

表16 内視鏡検査実施医による全般的腸管洗浄度の有効率(第III相試験、FAS)

	本剤2日分割群 (202例)	本剤当日1日群 (200例)	モビプレップ群 (200例)
有効率%(例数)	86.1(174例)	89.0(178例)	86.5(173例)
群間差[95%信頼区間]%	-0.4[-7.1, 6.4]	2.5[-3.9, 8.9]	—

7.R.1.3 大腸の部位別の有効性について

申請者は、大腸の部位別の有効性について、以下のように説明した。

内視鏡画像評価委員会による大腸の部位別の腸管洗浄度の有効率(「腸管洗浄度」が「1」又は「2」であった症例の割合)(FAS)は、いずれの部位においても90%以上の高値を示し、投与群間で明らかな差を認めなかった(表17)。

表 17 内視鏡画像評価委員会評価による腸部位別腸管洗浄度（第 III 相試験、FAS）

	本剤 2 日分割群 (202 例)	本剤当日 1 日群 (200 例)	モビプレップ群 (200 例)
直腸	94.1 (190)	98.5 (197)	97.5 (195)
S 状結腸	93.6 (189)	99.0 (198)	97.0 (194)
下行結腸	94.1 (190)	99.5 (199)	97.5 (195)
横行結腸	94.1 (190)	99.0 (198)	96.5 (193)
上行結腸・盲腸	94.1 (190)	98.5 (197)	96.0 (192)

% (例数)

機構は、大腸のいずれの部位においても、腸管洗浄度は本剤群とモビプレップ群とで臨床的に問題となる差はないことを確認した。

7.R.2 安全性について

機構は、7.R.2.1～7.R.2.2 の検討結果から、服薬方法を遵守し、既存の腸管洗浄剤でも注意喚起されている脱水、電解質異常、腸管内圧上昇に伴う有害事象等に留意することで、本剤の安全性は許容可能と考える。

7.R.2.1 腸管洗浄剤で注意すべき有害事象の発現状況について

申請者は、第 III 相試験の有害事象の発現状況について、既存の腸管洗浄剤において注意が必要とされている脱水、電解質異常、心機能への影響、腸管内圧上昇による腸管穿孔を中心に、以下のように説明した。

第 III 相試験において重篤な有害事象は認められず、本剤 2 日分割群及び本剤当日 1 日群とモビプレップ群で有害事象の発現状況に問題となるような違いは認められなかった（表 14）。

本剤は高張性の腸管洗浄剤であることから、脱水を引き起こすおそれがあるが、第 III 相試験の本剤投与群において脱水に関連する有害事象は認められなかった。また、海外においても、SUPREP の製造販売後に脱水に関連する大きな問題は指摘されていない。したがって、第 III 相試験で設定された水分摂取も含めた用法・用量を遵守することで脱水を防ぐことが可能と考える。

電解質について、第 III 相試験におけるスクリーニング期、事後検査期及び中止時の血中マグネシウム、カリウム、ナトリウム及びカルシウム濃度は表 18 のとおりであった。いずれの電解質についても、本剤 2 日分割群、本剤 1 日投与群及びモビプレップ群で、スクリーニング期と事後検査期又は中止時とで明らかな差を認めなかった。また、第 III 相試験において、電解質変動及び電解質異常に係る有害事象は認められなかった。

表 18 第 III 相試験における血中マグネシウム、カリウム、ナトリウム及びカルシウム濃度

		本剤 2 日分割群 (202 例)	本剤 1 日投与群 (200 例)	モビプレップ群 (200 例)
マグネシウム (mg/dL)	スクリーニング期	2.26±0.16 (202 例)	2.26±0.14 (200 例)	2.25±0.13 (200 例)
	事後検査期	2.23±0.15 (191 例)	2.22±0.15 (199 例)	2.22±0.14 (195 例)
	中止時	2.25±0.15 (11 例)	2.40 (1 例)	2.38±0.11 (5 例)
カリウム (mEq/L)	スクリーニング期	4.12±0.30 (202 例)	4.13±0.30 (200 例)	4.19±0.29 (200 例)
	事後検査期	4.14±0.30 (191 例)	4.13±0.28 (199 例)	4.15±0.30 (195 例)
	中止時	3.80±0.31 (11 例)	3.90 (1 例)	4.34±0.37 (5 例)
ナトリウム (mEq/L)	スクリーニング期	142.0±1.7 (202 例)	142.0±1.7 (200 例)	141.9±1.8 (200 例)
	事後検査期	142.0±1.8 (191 例)	142.1±1.8 (199 例)	142.1±1.8 (195 例)
	中止時	141.2±3.1 (11 例)	145.0 (1 例)	141.4±1.8 (5 例)
カルシウム (mg/dL)	スクリーニング期	9.44±0.34 (202 例)	9.45±0.31 (200 例)	9.41±0.33 (200 例)
	事後検査期	9.34±0.32 (191 例)	9.32±0.28 (199 例)	9.31±0.32 (195 例)
	中止時	9.16±0.26 (11 例)	9.50 (1 例)	9.40±0.50 (5 例)

平均値±標準偏差

腎機能に関連する有害事象の発現状況について、第 III 相試験では血尿（本剤 2 日分割群 0 例、本剤 1 日投与群 1 例、モビプレップ群 0 例）が認められたものの、副作用とは判断されなかった。また、海外の SUPREP の製造販売後の安全性情報においても腎機能関連で特に注目すべき異常は認められていない（7.R.2.2 参照）。なお、重度の腎機能障害患者に本剤を投与した場合には、本剤に含まれるマグネシウム及びカリウムの排泄が遅延し高マグネシウム血症や高カリウム血症が発現するおそれがあることから、重度腎機能障害患者を禁忌とする。

心機能障害に関連する有害事象の発現状況について、第 III 相試験では心房細動（本剤 2 日分割群 0 例、本剤 1 日投与群 0 例、モビプレップ群 1 例）、期外収縮（本剤 2 日分割群 1 例、本剤 1 日投与群 1 例、モビプレップ群 0 例）及び洞性頻脈（本剤 2 日分割群 1 例、本剤 1 日投与群 0 例、モビプレップ群 1 例）が認められた。このうち本剤 2 日分割群で認められた期外収縮が副作用と判断されたが、重症度は軽度であった。しかし、心機能への影響について、本剤は 1 本（480 mL）中ナトリウムを 5.67 g 含有し、ナトリウム負荷に伴い心機能が抑制されるおそれがあることから、添付文書においてうっ血性心不全等の心機能障害のある患者に対し注意喚起する予定である。

腸管内圧上昇が関連する腸管穿孔、腸閉塞、虚血性大腸炎等は、第 III 相試験では認められなかったが、海外の SUPREP の製造販売後の安全性情報では腸管穿孔例が報告されており（7.R.2.2）、添付文書において既存の腸管洗浄剤と同様に注意喚起する。

機構は、以下のように考える。

脱水について、腸管洗浄剤の特性を踏まえると、添付文書において脱水に関する注意喚起は必要であるものの、第 III 相試験では脱水に関連する有害事象が認められなかったことも踏まえると、第 III 相試験に基づき設定された用法・用量を遵守することで、本剤使用時に脱水が臨床上問題となる可能性は低い。本剤は被検者が自宅で服用する場合も多いと考えられることから、被検者本人又は家族に対し、適切な水分補給の方法について十分な情報提供と事前指導を行うことが重要である（7.R.5 参照）。

電解質異常について、第 III 相試験では関連する有害事象は認められず、マグネシウム、カリウム、ナ

トリウム及びカルシウムの血中電解質濃度の変動も認められなかった。しかし、本剤1本(480 mL)のマグネシウム及びカリウム含有量は0.32 g及び1.4 g(1日最大服用量である960 mLでそれぞれ0.65 g及び2.81 g)であり、重度の腎機能障害患者を、欧州と同様に禁忌とするとの申請者の説明は妥当と考える。

心機能への影響について、第III相試験において、心機能障害に係る重篤な有害事象は認められなかったものの、本剤のナトリウム含有量を踏まえると、うっ血性心不全等の心機能障害のある患者では注意する必要があることから、添付文書において適切に注意喚起をするとの申請者の説明は妥当である。

腸管穿孔、腸閉塞等について、既承認の腸管洗浄剤(ニフレック、モビプレップ、ピコプレップ)の添付文書では、腸閉塞や腸管穿孔のある患者を禁忌とし、警告として、排便、腹痛等の状況を確認しながら慎重に投与すること、腸閉塞が疑われる場合には診察や画像検査等により腸閉塞でないことを確認すること、腸管狭窄、高度な便秘、腸管憩室のある患者では特に注意すること等が注意喚起されている。また、海外のSUPREPの製造販売後安全性情報において腸管穿孔例の報告があることから、本剤についても、添付文書において適切に注意喚起をするとの申請者の説明は妥当である。

7.R.2.2 海外の製造販売後安全性情報

申請者は、海外におけるSUPREPの製造販売後安全性情報について、以下のように説明した。

SUPREPの最新のPSUR(調査単位期間:20■■年■■月■■日~20■■年■■月■■日)によると、米国における20■■年■■月■■日までのSUPREPの累積使用者数は約■■■万人と推定された。副作用報告症例数は7,096例であった。PSURにおいて最も多く報告された副作用は胃腸障害(4,718例)であり、その中には嘔吐(1,694例)、悪心(1,130例)、腹痛(512例)、腹部膨満(473例)等が含まれている。電解質異常に係る副作用については、低ナトリウム血症(9例)、低カリウム血症(4例)の報告があり、転帰が確認されている低ナトリウム血症の4例については回復又は軽快であった。腎機能障害に係る副作用については、尿閉(10例)、排尿困難(8例)、尿路感染(7例)、急性腎障害(4例)等の報告があり、転帰が確認されている症例について、回復(尿閉1例、排尿困難2例、尿路感染2例及び急性腎障害2例)又は不変(尿閉2例及び排尿困難1例)であった。また、腸管穿孔(1例)、ショック(1例)、アナフィラキシーショック(1例)の報告があり、腸管穿孔については転帰不明であるが、ショック及びアナフィラキシーショックの転帰は回復であった。腸管穿孔、ショック及びアナフィラキシーについては国内添付文書の「1.警告」の項で注意喚起を行っている。

PSURの安全性解析から、安全性に関する重要な所見は新たに認められず、SUPREPの販売の制限や添付文書の改訂等はなかった。

機構は、海外におけるSUPREPの製造販売後安全性情報を確認した。SUPREPの副作用は他の腸管洗浄剤でも知られている事象であり、本剤についても他の腸管洗浄剤と同様の添付文書での注意喚起が必要と考える。

7.R.3 臨床的位置付けについて

申請者は、本剤の臨床的位置付けについて、以下のように説明している。

本剤は、第III相試験の結果から、「大腸内視鏡検査時の前処置における腸管内容物の排除」に必要な有効性及び安全性を満たしていると考えられる。2日分割と当日1日の2つの用法がある製剤は現時点

では本剤のみであり、患者及び医療従事者の多様なニーズに対応できることから、大腸内視鏡検査前処置薬の新たな選択肢になり得る。

機構は、本剤は第Ⅲ相試験において、既承認の腸管洗浄剤であるモビプレップ群に対する本剤群の非劣性が検証され、安全性ではモビプレップに比べて特に問題となるような有害事象は認められなかった（7.R.1 及び 7.R.2 参照）ことから、本剤は、腸管洗浄剤の選択肢の一つとなり得ると考える。

7.R.4 効能・効果について

機構は、大腸内視鏡検査被検者を対象に実施された第Ⅲ相試験において本剤 2 日分割群と当日 1 日群のいずれもモビプレップ群に対する非劣性が検証され、安全性は許容可能と考えることから（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、本剤の効能・効果を承認申請どおり「大腸内視鏡検査の前処置における腸管内容物の排除」とすることは妥当と考える。

7.R.5 用法・用量について

申請者は、申請用法・用量の設定理由について、以下のように説明した。

SUPREP の投与方法は、「希釈後 16 オンス（約 480 mL）を検査前日と当日にそれぞれ投与する。」となっている。本邦では、大腸内視鏡検査の前処置が検査当日に行われることが多いことから、海外で推奨される 2 日分割に加えて、検査当日 1 日で服薬する方法も臨床試験で検討することとした。検査当日 1 日の用法は、類薬を参考に「排泄液が透明になった時点で投与を終了する。」とした。また、SUPREP は 16 オンス（約 480 mL）投与後、倍量の 32 オンス（約 960 mL）の水を 1 時間かけて飲用することになっていることから、本邦においても本剤の投与後に倍量の水を、飲用量に応じた時間をかけて飲用する設定とした。

第Ⅰ/Ⅱ相試験において、本剤最大 960 mL を 2 日分割又は当日 1 日で投与後に大腸内視鏡検査を実施した結果、いずれの用法・用量でも全般的腸管洗浄効果の有効率（腸管洗浄度が「1」又は「2」と判定された被験者の割合）が 100%であることを確認した。第Ⅰ/Ⅱ相試験の結果を踏まえ、第Ⅲ相試験における本剤の用法・用量を、最大 960 mL を 2 日分割投与又は当日 1 日投与と設定した（7.2、表 12 参照）。第Ⅲ相試験の結果、2 日分割群及び当日 1 日群いずれもモビプレップ群に対する非劣性が検証され、安全性は許容可能であったことから、本剤の用法・用量を第Ⅲ相試験と同様とすることは問題ないと考える。

機構は以下のように考える。

第Ⅲ相試験の本剤 2 日分割群及び本剤当日 1 日群においてモビプレップ群に対する非劣性が検証され、安全性は許容可能と考えることから（7.R.1 及び 7.R.2 参照）、本剤の用法・用量は第Ⅲ相試験に準じて設定することが適当である。なお、本剤の服用方法等がより明確となるよう、申請時の用法・用量から一部整備することが必要である。また、本剤の服薬に際しては、適切に水分補給することが重要であることから（7.R.2.1 参照）、本剤の服薬にかかる時間や、本剤の服用量の倍量の水の水分補給をすること等、服薬方法の詳細について、患者向け資材等でわかりやすく情報提供する必要がある。

7.R.6 製造販売後の検討事項について

申請者は、製造販売後に表 19 のような一般使用成績調査の実施を計画している。

表 19 一般使用成績調査の実施計画骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性（特に重篤な副作用）及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	大腸内視鏡検査時の前処置における腸管内容物の排除を目的として本剤を投与する症例
目標例数	1000 例
観察期間	本剤投与開始から 2 日間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・患者背景（年齢、性、大腸内視鏡検査実施理由、基礎疾患・合併症、既往歴、アレルギー歴、腎疾患の有無、下剤の使用の有無） ・臨床検査値（ナトリウム、カリウム、マグネシウム、血清クレアチニン、eGFR、BUN） ・本剤の投与方法（2 日分割投与又は当日 1 日投与、本剤投与量、水の投与量） ・有効性（腸管洗浄度評価スケールによる腸管洗浄度評価） ・安全性（有害事象発現状況（臨床検査値異常も含む）） ・特定疾患の発生状況（重要な特定されたリスクに関する疾患の発生状況）

機構は、以下のように考える。

製造販売後において、電解質異常に関連する有害事象について臨床検査値データを収集する際、有害事象の発現の有無にかかわらず、日常診療下で臨床検査が実施されている場合には本剤の投与前後の電解質検査値（ナトリウム、カリウム、マグネシウム等）及び本剤の投与前後の腎機能検査値（血清クレアチニン値、eGFR 等）を収集することが適切であると考え。製造販売後調査計画等の詳細については、専門協議の議論を踏まえて最終的に判断したい。

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

8.1 適合性書面調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料に対して書面による調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

8.2 GCP 実地調査結果に対する機構の判断

医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律の規定に基づき承認申請書に添付すべき資料（CTD 5.3.5.1-6）に対して GCP 実地調査を実施した。その結果、提出された承認申請資料に基づいて審査を行うことについて支障はないものと機構は判断した。

9. 審査報告 (1) 作成時における総合評価

提出された資料から、本品目の「大腸内視鏡検査時の前処置における腸管内容物の排除」に対する有効性は示され、認められたベネフィットを踏まえると安全性は許容可能と考える。本品目は大腸内視鏡検査時の前処置における新たな治療の選択肢を提供するものであり、臨床的意義があると考え。また機構は、有効性、安全性、効能・効果、用法・用量及び製造販売後の検討事項について、専門協議での検討を踏まえて特に問題がないと判断できる場合には、本品目を承認して差し支えないと考える。

以上

審査報告 (2)

令和2年11月11日

申請品目

[販売名] サルプレップ配合内用液
[一般名] 無水硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウム水和物
[申請者] 日本製薬株式会社
[申請年月日] 令和2年2月13日

[略語等一覧]

別記のとおり。

1. 審査内容

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

1.1 有効性、安全性、効能・効果及び用法・用量について

専門協議において、審査報告(1)に記載した「7.R.1 有効性について」、「7.R.2 安全性について」、「7.R.4 効能・効果について」及び「7.R.5 用法・用量について」に関する機構の判断は専門委員から支持された。以上より、機構は、本薬の【効能・効果】は承認申請どおり、【用法・用量】及び<用法・用量に関連する注意>は一部整備を行い、以下のようにすることが適切と考えた。

【効能・効果】

大腸内視鏡検査時の前処置における腸管内容物の排除

【用法・用量】

<検査当日に投与する場合>

通常、成人には本剤480mLを30分かけて経口投与する。本剤480mLを投与した後、水又はお茶約1Lを1時間かけて飲用する。以降、排泄液が透明になるまで本剤240mLあたり15分かけて投与し、投与後に水又はお茶約500mLを飲用するが、本剤の投与量は合計960mLまでとする。

なお、検査前日の夕食後は絶食（水分摂取は可）とし、検査開始予定時間の約3時間以上前から投与を開始する。

<検査前日と当日に分けて2回投与する場合>

通常、成人には検査前日に、本剤480mLを30分かけて経口投与する。本剤480mLを投与した後、水又はお茶約1Lを1時間かけて飲用する。検査当日は、検査開始予定時間の約2時間以上前から、

排泄液が透明になるまで本剤 240 mL あたり 15 分かけて投与し、投与後に水又はお茶約 500 mL を飲用するが、本剤の投与量は前日から合計 960 mL までとする。

なお、検査前日の夕食は投与開始の 3 時間以上前に終了し、夕食後は絶食（水分摂取は可）とする。

<用法・用量に関連する注意>

- ・ 排便、腹痛等の状況を確認しながら慎重に投与すること。
- ・ 本剤 480 mL を投与しても排便がない場合には、腹痛、嘔気、嘔吐のないことを必ず確認した上で次の投与を行い、排便が認められるまで十分観察すること。

なお、専門協議において、資材等により本剤の服用方法を情報提供することが重要との意見が出された。機構は、患者向け資材等に基づき、本剤の適切な使用方法を情報提供するよう、申請者に指示した。

1.2 医薬品リスク管理計画（案）について

専門協議において、審査報告（1）の「7.R.6 製造販売後の検討事項について」の項に記載した機構の判断は専門委員から支持された。機構は、現時点における本剤の医薬品リスク管理計画（案）について、類薬等を参考に申請者が提示した情報に基づき、表 20 に示す安全性検討事項及び有効性に関する検討事項を設定すること、表 21 に示す追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動を実施すること並びに表 22 に示す使用成績調査を実施することが適切と判断した。

表 20 医薬品リスク管理計画（案）における安全性検討事項及び有効性に関する検討事項

安全性検討事項		
重要な特定されたリスク	重要な潜在的リスク	重要な不足情報
<ul style="list-style-type: none"> ・ ショック、アナフィラキシー ・ 腸管穿孔、腸閉塞、単径ヘルニア嵌頓及び虚血性大腸炎等の胃腸障害 ・ 脱水、電解質異常 ・ マロリー・ワイス症候群 ・ 失神、意識消失 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> ・ 該当なし 		

表 21 医薬品リスク管理計画（案）における追加の医薬品安全性監視活動及びリスク最小化活動の概要

追加の医薬品安全性監視活動	追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査 ・ 一般使用成績調査 	<ul style="list-style-type: none"> ・ 市販直後調査による情報提供 ・ 医療従事者向け資材の作成と提供 ・ 患者向け資材の作成と提供

表 22 一般使用成績調査計画骨子（案）

目的	使用実態下における本剤の安全性（特に重篤な副作用）及び有効性を検討する
調査方法	中央登録方式
対象患者	大腸内視鏡検査時の前処置における腸管内容物の排除を目的として本剤を投与する症例
目標症例数	1000 例
観察期間	本剤投与開始から 2 日間
主な調査項目	<ul style="list-style-type: none"> ・ 患者背景（年齢、性、大腸内視鏡検査実施理由、基礎疾患・合併症、既往歴、アレルギー歴、腎疾患の有無、下剤の使用の有無） ・ 臨床検査値（ナトリウム、カリウム、マグネシウム、血清クレアチニン、eGFR、BUN） ・ 本剤の投与方法（2 日分割投与又は当日 1 日投与、本剤投与量、水の投与量） ・ 有効性（腸管洗浄度評価スケールによる腸管洗浄度評価） ・ 安全性（有害事象発現状況（臨床検査値異常も含む）） ・ 特定疾患の発生状況（重要な特定されたリスクに関する疾患の発生状況）

2. 総合評価

以上の審査を踏まえ、機構は、下記の承認条件を付した上で、以下の効能・効果及び用法・用量で承

認して差し支えないと判断する。本品目は新医療用配合剤であることから、再審査期間は6年、生物由来製品及び特定生物由来製品のいずれにも該当せず、原体及び製剤は毒薬及び劇薬のいずれにも該当しないと判断する。

[効能・効果]

大腸内視鏡検査時の前処置における腸管内容物の排除

[用法・用量]

<検査当日に投与する場合>

通常、成人には本剤480 mLを30分かけて経口投与する。本剤480 mLを投与した後、水又はお茶約1 Lを1時間かけて飲用する。以降、排泄液が透明になるまで本剤240 mLあたり15分かけて投与し、投与後に水又はお茶約500 mLを飲用するが、本剤の投与量は合計960 mLまでとする。

なお、検査前日の夕食後は絶食（水分摂取は可）とし、検査開始予定時間の約3時間以上前から投与を開始する。

<検査前日と当日に分けて2回投与する場合>

通常、成人には検査前日に、本剤480 mLを30分かけて経口投与する。本剤480 mLを投与した後、水又はお茶約1 Lを1時間かけて飲用する。検査当日は、検査開始予定時間の約2時間以上前から、排泄液が透明になるまで本剤240 mLあたり15分かけて投与し、投与後に水又はお茶約500 mLを飲用するが、本剤の投与量は前日から合計960 mLまでとする。

なお、検査前日の夕食は投与開始の3時間以上前に終了し、夕食後は絶食（水分摂取は可）とする。

[承認条件]

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

以上

[略語等一覧]

略語	英語	日本語
A/G	Albumin to Globulin ratio	アルブミン/グロブリン比
AST	Aspartate aminotransferase	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ
AUC	Area under concentration-time curve	濃度-時間曲線下面積
BUN	Blood urea nitrogen	血清尿素窒素
C _{max}	Maximum concentration	最高血清中濃度
CPK	Creatine Phosphokinase	クレアチンホスホキナーゼ
CPP	Critical process parameter	重要工程パラメータ
CQA	Critical quality attribute	重要品質特性
CRP	C-reactive protein	C 反応性タンパク質
CTD	Common technical document	コモン・テクニカル・ドキュメント
eGFR	Estimated glomerular filtration rate	推算糸球体濾過量
FAS	Full analysis set	最大解析対象集団
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities	ICH 国際医薬用語集
MedDRA/J	Medical Dictionary for Regulatory Activities Japanese version	ICH 国際医薬用語集日本語版
PPS	Per protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
PSUR	Periodic safety update report	定期的安全性最新報告
t _{1/2}	Elimination half life	消失半減期
TG	Triglyceride	トリグリセリド
t _{max}	Time to reach maximum concentration	最高濃度到達時間
機構	—	独立行政法人 医薬品医療機器総合機構
第 III 相試験	—	大腸内視鏡検査被検者を対象に、本剤の有効性及び安全性の検証を目的とした国内第 III 相試験 (CTD 5.3.5.1-6 : 試験番号 NPF-08-01/C-01 試験)
ニフレック	—	ニフレック配合内用剤
ピコプレップ	—	ピコプレップ配合内用剤
本剤	—	サルプレップ配合内用液又は米国市販製剤 SUPREP を水で希釈した製剤 (第 I/II 相試験で使用)
モビプレップ	—	モビプレップ配合内用剤