サルプレップ配合内用液
に関する資料

本資料に記載された情報に係る権利及び内容の責任は日本製薬株式会社にあります。
当該資料を本薬剤の適正使用以外の営利目的に使用することはできません。

日本製薬株式会社

NPF-08

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

日本製薬株式会社

目 次

1.5　起原又は発見の経緯及び開発の経緯.....2
1.5.1　起原又は発見の経緯.....2
1.5.2　腸管洗浄剤の現状と問題点.....5
1.5.3　開発の経緯.....6
1.5.4　特徴及び有用性.....13
1.5.5　参考文献.....17

1.5 起原又は発見の経緯及び開発の経緯

1.5.1 起原又は発見の経緯

近年、大腸がん患者の増加に伴い、大腸がん検診及び大腸精密検査の実施頻度が増加している。現在、大腸精密検査の主流は大腸内視鏡検査であり、検査の精度を高めるためには、観察の妨げになる腸管内容物を取り除くための良好な前処置が不可欠となるため、医療機関や被験者の背景に応じて種々の腸管洗浄剤が使用されている[1)]。

腸管洗浄剤の歴史は古く、かつては1961年に考案されたBrown法を基本とした、「無・低残渣食に下剤と浣腸・洗腸を組み合わせた前処置法」が汎用されていた。しかし、この方法は、迅速さに欠ける、食事制限が必要、腸管洗浄効果が低い、患者の負担が大きいことなどの問題があった。

1970年代前半から、大量の生理食塩水による経口洗浄法が欧米を中心に広まったが、水や電解質、特にナトリウムの体内への吸収が高度で、重症の心、腎、肝疾患をもつ患者に使用することは危険であった。

その後、腸管内での水吸収を阻害するため、マンニトールを添加した洗浄液が開発されたが、水素ガス、メタンガスの発生が助長されることがわかり、使用されなくなった。1980年、Davisらはマンニトールの代わりにポリエチレングリコール（PEG）を配合した電解質配合液を考案し、1984年に米国のBraintree社からGoLYTELYとして発売された。GoLYTELYはPEGに硫酸ナトリウム、塩化ナトリウム、重炭酸ナトリウム、塩化カリウム等を配合したPEG電解質製剤で、洗浄効果が高く、安全性も高いため、世界各国で広く使用されてきた。本邦においても1992年に同様の有効成分を配合したニフレック配合内用剤が発売され、広く普及したが、投与量が最大4Lと多いこと、特有の味やにおいを有することから、患者が飲用しにくいといった問題点があった[1)]。

その後、欧州のNORGINE社が開発し、2006年に米国SALIX社から発売されたMOVIPREPは、PEG電解質製剤にアスコルビン酸類を加えた製剤で、高張にしたことで薬液2Lの投与により従来のPEG電解質製剤と同等の効果を得ることを可能としたが、依然投与量は多いままであった。

Braintree社はこれらのPEG電解質製剤の問題点を解消すべく、米国において新規腸管洗浄剤の開発を行った。十分な腸管洗浄効果を示し、かつ体内の電解質変動量が最も少ない処方を特定するために第I相臨床試験を3試験実施し、まず始めに250mmol以上の硫酸イオンを含有する溶液で良好な排便量が得られることが確認された。次に電解質の変動量が最も少ない処方を特定するために、組成の異なる5種類の被験薬の検討を行った。硫酸ナトリウムと硫酸カリウムの2種の硫酸塩の配合剤では電解質変動が大きかったが、硫酸マグネシウムを加えて3種の硫酸塩の配合剤とすることで、従来の米国の市販製剤に比べて電解質の変動量を少なくできることが確認され、この3種の硫酸塩の配合剤を製剤化した。本邦においては、これらの3種の硫酸塩は日本薬局方に収載されており、それぞれが単独で瀉下薬としての効果を期待できる成分である。単剤の投与では電解質変動が発生する可能性があるが、3種の硫酸塩を組み合わせて配合することで、電解質変動を最小限に抑えることができ、患者の副作用を軽減することが期待される製剤である。

Braintree 社は、上記の製剤を用いて米国の MOVIPREP を対照薬とした臨床試験を米国にて実施し、MOVIPREP に対して非劣性であることが検証された[2)]。この結果を受けて、この製剤は 2010 年に SUPREP Bowel Prep Kit（以下、SUPREP）として発売され、現在米国で最も多く使用されている腸管洗浄剤である。薬液の投与量が約 960mL であり、MOVIPREP と比較して約半分の投与量となることが大きな特徴である。

本邦においては、2013 年に MOVIPREP と同様の有効成分を配合したモビプレップ配合内用剤が発売され、ニフレック配合内用剤と比べて薬液の投与量は半減（4L→2L）したが、現時点においても投与量の問題は完全には解消していない旨を専門医より聴取している。

腸管洗浄剤の患者受容性が低くなることで、腸管洗浄効果が不十分となる可能性があり、大腸内視鏡検査時における診断、観察及び治療に支障をきたす場合がある。さらに、患者受容性が低いことは、被験者の大腸内視鏡検査の受診意欲低下につながることが懸念されることから、臨床現場では有効性、安全性に遜色がなく、より患者受容性が高い製剤の開発が望まれている。

以上を踏まえて、SUPREP は本邦においても、少ない投与量で、安全に高い腸管洗浄効果を示す可能性のある薬剤であり、大腸内視鏡検査前処置薬の新たな選択肢になり得ると考え、日本での開発に着手した。

20[redacted]年[redacted]月、申請者は日本における導入契約を Braintree 社と締結し、本邦において SUPREP を開発（治験成分記号：NPF-08）することとした。

第 I/II 相試験では SUPREP を輸入し、NPF-08 として使用した。第 III 相試験では申請者が自ら製造したものを NPF-08 として使用した。SUPREP は 1 本約 180mL を約 480mL に希釈して服用する製剤であるが、本邦での開発は、医療現場での濃縮液の誤飲を防ぐこと、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事を目的として、予め希釈した製剤の開発を行った。また、有効成分のうち、硫酸ナトリウムについては医薬品添加物規格収載品を、硫酸マグネシウムについては日本薬局方収載医薬品を使用したため、それぞれ無水硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム水和物に変更になっている。これに伴い、硫酸マグネシウム水和物の含量が 3.276g となっているが、硫酸マグネシウムの含量としては、SUPREP と同様に 1.60g であり、有効成分の含有量は同一である。なお、添加物も変更しているが、使用前例の範囲内である。NPF-08 の組成一覧を表 1.5.1-1 に示した。

表 1.5.1-1　NPF-08 の組成一覧

	第 I/II 相試験の NPF-08 (SUPREP を輸入)		第 III 相試験の NPF-08 (市販予定製剤)	
	成分	1 ボトル (180mL) 中	成分	1 本 (480mL) 中
有効成分	硫酸ナトリウム	17.51g	無水硫酸ナトリウム	17.51g
	硫酸カリウム	3.13g	硫酸カリウム	3.13g
	硫酸マグネシウム	1.60g	硫酸マグネシウム 水和物	3.276g
防腐剤	安息香酸ナトリウム	[redacted]g	安息香酸ナトリウム	[redacted]g
甘味剤	スクラロース	[redacted]g	スクラロース	[redacted]g
			タウマチン	[redacted]g
			サッカリンナトリウム水 和物	[redacted]g
矯味剤	DL-リンゴ酸	[redacted]g	DL-リンゴ酸	[redacted]g
	クエン酸水和物	[redacted]g	クエン酸水和物	[redacted]g
			グリシン	[redacted]g
香料	[redacted]	[redacted]g		
	[redacted]	[redacted]g		
	[redacted]	[redacted]g		
			[redacted]	[redacted]mL

1.5.2 腸管洗浄剤の現状と問題点

1.5.2.1 本邦の腸管洗浄剤

本邦では、PEG 電解質製剤（ニフレック配合内用剤、モビプレップ配合内用剤）、塩類下剤であるクエン酸マグネシウム製剤（マグコロールP）、唯一の錠剤であるリン酸ナトリウム製剤（ビジクリア配合錠）、塩類下剤であるクエン酸マグネシウムと刺激性下剤であるピコスルファートナトリウム水和物の配合剤（ピコプレップ配合内用剤）等が臨床で用いられているが、特にPEG電解質製剤、クエン酸マグネシウム製剤が多く使用されている。また、ニフレック配合内用剤の後発品は、ムーベン配合内用液をはじめとして数多く販売されている。本邦で販売されている腸管洗浄剤の一覧を表 1.5.2-1 に示す。

表 1.5.2-1 腸管洗浄剤の一覧

製品名（承認年）	概要
マグコロールP （1987 年承認）	古くから使われている下剤で、味覚受容性はニフレック配合内用剤に比べ高く、投与量も少ないが、単剤での腸管洗浄効果はニフレック配合内用剤に比べ劣る。前日夜の下剤併用で洗浄効果の向上と投与量を減らすことができる。高マグネシウム血症を引き起こす恐れがあるため、腎機能障害を有する患者には禁忌である[3]。
ニフレック配合内用剤 （1992 年承認）	優れた洗浄効果をもつ腸管洗浄剤として汎用されている。特徴的な味やにおいに、やや問題がある。単剤での投与量は多く、悪心・嘔吐を誘発するケースも時折みられるが、腸管で吸収されないため、循環動態や電解質への影響がなく安全性が高い。腎疾患や心疾患等の基礎疾患を有する患者や高齢者で積極的に選択されている[3]。
ビジクリア配合錠 （2007 年承認）	初めての錠剤型腸管洗浄剤として発売された。水又はお茶で投与できるため、味覚受容性が高い点が特徴である。血中リン酸濃度が一過性に上昇するため、急性リン酸腎症による腎不全を引き起こす恐れがあり、高血圧症を有する 65 歳以上の高齢者、透析患者を含む重篤な腎機能障害を有する患者においては禁忌である[3]。
モビプレップ配合内用剤 （2012 年承認）	PEG、電解質及びアスコルビン酸類からなる製剤で、ニフレック配合内用剤が等張であるのに対し、高張で腸管内に水を引き出すことと、アスコルビン酸による蠕動亢進作用により投与量を減らすことが可能となっている。脱水を防ぐために、水分を水やお茶で補う必要があるため、容易に脱水をきたしやすい高齢者や、指示通りに投与ができない患者への投与は懸念される。また、電解質異常をきたす恐れがあるため、腎機能障害、心疾患を有する場合も注意を要する[3]。
ピコプレップ配合内用剤 （2016 年承認）	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を含有する経口腸管洗浄剤である。電解質異常をきたす恐れがあるため、総飲量の半分以上は水ではなくスポーツドリンク等の摂取が必要となる。そのため、重度の腎機能障害を有する患者には禁忌である。
ムーベン配合内用剤 （2000 年承認） ⇒ムーベン配合内用液 （2014 年承認）	ニフレック配合内用剤の後発品である。 ムーベン配合内用液は濃縮液を服用時に希釈して服用する。

1.5.2.2 本邦の腸管洗浄剤の問題点

本邦では様々な腸管洗浄剤が販売されているが、特にPEG電解質製剤であるモビプレップ配合内用剤及びニフレック配合内用剤、クエン酸マグネシウム製剤であるマグコロールPが多く使用されている。それぞれに長所と短所はあるが、これらの本邦で最も広く使用されている3製剤に共通する問題点としては、下記の3点が考えられる。

(1) 薬液の投与量が多い

PEG電解質製剤であるニフレック配合内用剤は最大4Lの投与が必要である。モビプレップ配合内用剤の投与量は従来のPEG電解質製剤よりも改善しているものの、最大2Lの投与が必要であり、マグコロールPについてもほぼ同量の投与が必要となることから、患者受容性低下の一因となっている。

(2) 薬液の調製が必要

いずれも粉末を水に溶解して投与する製剤であり、調製に手間や時間がかかる。その為、調製作業が患者や医療従事者の負担になっている。特に高齢者等では、調製が困難なケースも多くあり溶解不十分な状態で服用するリスクがある。

(3) 2日間分割投与の用法がない

いずれも検査前日のみもしくは検査当日に1日で大量に投与する用法しかないため、1日ですべての腸管洗浄剤を服用することが困難な患者においては、服薬コンプライアンスが低下する可能性がある。また、海外では2日間分割投与によって腺腫の発見率が向上したという文献報告[4]もあり、医療現場のニーズを完全には満たせていない可能性がある。

上記の他に、PEG電解質製剤では、PEGの特徴的な味やにおいのために服用困難となること、PEGが腸管内で泡立ち検査の支障になることなどが問題となっている。また、クエン酸マグネシウム製剤においては、飲みやすいが腸管洗浄効果がPEG電解質製剤に劣ることが問題となっている[3]。

1.5.3 開発の経緯

本申請のために実施した品質試験、臨床試験及びBraintree社から入手した試験の経緯を表1.5.3-1に示した。

国内第I/II相試験（NPF-08-01/SE-01試験）及び国内第III相試験（NPF-08-01/C-01試験）の実施にあたり、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（#P4560）を、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（#P5048）を実施し、相談結果を踏まえて本剤の開発を進めた。

表 1.5.3-1　開発の経緯

区分	試験項目	試験コード	実施時期
【米国】 対面助言 （電話会議）	—	—	[redacted]
【米国】 毒性試験	7日間反復投与毒性試験 （ラットを用いた試験）	—	
	28日間反復投与毒性試験 （ラットを用いた試験）	—	
	7日間反復投与毒性試験 （イヌを用いた試験）	—	
	28日間反復投与毒性試験 （イヌを用いた試験）	—	
【米国】 臨床試験	第Ⅰ相臨床試験 （組成の検討、2日間分割投与）	Baylor001-022	
	第Ⅰ相臨床試験 （組成の検討、1日投与）	Baylor005-082	
	第Ⅰ相臨床試験 （有効性・安全性、2日間分割投与）	Baylor006-181	
	第Ⅰ相臨床試験 （有効性・安全性、 2日間分割投与・1日投与）	BLI800-101	
	第Ⅱ相臨床試験 （有効性・安全性、2日間分割投与）	BLI800-201	
	第Ⅱ相臨床試験 （薬物動態・安全性、1日投与）	BLI800-202	
	第Ⅲ相臨床試験 （有効性・安全性、前日1日投与）	BLI800-301	
	第Ⅲ相臨床試験 （有効性・安全性、2日間分割投与）	BLI800-302	
	第Ⅲ相臨床試験 （有効性・安全性、2日間分割投与）	BLI800-303	
【米国】 承認申請	承認申請	—	
	承認	—	
【米国】 市販後臨床試験	第Ⅰ相臨床試験 （高齢者におけるECGへの安全性の検討、 1日投与）	BLI800-430	
	第Ⅰ相臨床試験 （腎疾患・肝疾患患者における ECGへの安全性の検討、1日投与）	BLI800-431	
	第Ⅳ相臨床試験 （腎疾患・肝疾患患者における有効性・安全性、 前日1日投与・2日間分割投与）	BLI800-440	
	記述疫学研究 （安全性）	BLI800-450	
	第Ⅳ相臨床試験 （有効性・安全性、2日間分割投与）	BLI800-480	
【日本】 対面助言	[redacted]相談	—	
	[redacted]相談	—	
【日本】 品質に関する 試験	第Ⅰ/Ⅱ相用 治験薬 規格及び試験方法	—	
	製剤設計	—	
	規格（案）及び試験方法	—	
	安定性試験 （承認申請用）	—	
【日本】 臨床試験	第Ⅰ/Ⅱ相臨床試験	NPF-08-01/SE-01	
	第Ⅲ相臨床試験	NPF-08-01/C-01	

1.5.3.1 品質に関する試験

1.5.3.1.1 原薬に関する規格及び試験方法

無水硫酸ナトリウムの規格及び試験方法は、薬添規「無水硫酸ナトリウム」に準じる。
硫酸マグネシウム水和物の規格及び試験方法は、日局「硫酸マグネシウム水和物」に準じる。
硫酸カリウムの規格及び試験方法は、日局「硫酸カリウム」に準じる。

1.5.3.1.2 原薬に関する安定性

無水硫酸ナトリウム 3 ロットにつき、ポリエチレン袋/クラフト紙袋包装で長期保存試験（25±2℃/60±5%RH、36 箇月間）及び加速試験（40±2℃/75±5%RH、6 箇月間）を行った結果、すべての試験項目で変化は認められず、安定であった。よって、本品の室温保存におけるリテスト期間を 3 年とした。
硫酸マグネシウム水和物 3 ロットにつき、ポリエチレン袋/クラフト紙袋包装で長期保存試験（25±2℃/60±5%RH、36 箇月間）及び加速試験（40±2℃/75±5%RH、6 箇月間）を行った結果、全ての試験項目で変化は認められず、安定であった。よって、本品の室温保存におけるリテスト期間を 3 年とした。
硫酸カリウムの 3 ロットにつき、無添加ポリエチレン袋/クラフト紙袋包装で長期保存試験（25±2°C/60±5%RH、12 箇月間）を行った結果、すべての試験項目で変化は認められず、安定であったことから、本品の室温保存におけるリテスト期間は長期保存試験で担保された 12 箇月に最長外挿期間 12 箇月を加え 2 年とした。長期保存試験を現在継続中である。

1.5.3.1.3 製剤に関する規格及び試験方法

NPF-08 の規格及び試験方法は、物理化学的性質、実測値及び安定性試験の成績に基づき、「安定性試験ガイドラインの改定について」（平成 15 年 6 月 3 日、医薬審発第 0603001 号）及び「新原薬及び新製剤の光安定性試験ガイドラインについて」（平成 9 年 5 月 28 日）」に準拠して設定した。なお、設定した試験方法については、分析法バリデーションを実施し、採用した規格及び試験方法が妥当であることを確認した。また試験方法は特に規定しない場合は日局の通則及び一般試験法に準拠した。

1.5.3.1.4 製剤に関する安定性

加速試験 6 箇月と長期保存試験 15 箇月の結果、安定であることから、室温保存にて 3 年間は安定であると推定した。長期保存試験を現在継続中である。

1.5.3.2　非臨床に関する試験

NPF-08 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収載されており、いずれも瀉下作用を目的とした医薬品として使用されている。また、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に実施された医薬品医療機器総合機構との医薬品[redacted]相談の結果を踏まえ、本邦では新たな非臨床試験は実施せず、Braintree 社から入手した試験結果及び公知情報に基づいて評価した。

1.5.3.2.1　薬理試験

NPF-08 の腸管洗浄作用は、有効成分である各硫酸塩の水溶液中で解離して生じる硫酸イオンが腸管腔内で浸透圧成分として水分を保持することに基づいている。NPF-08 の効力を裏付ける試験は実施していないが、有効成分である各硫酸塩は日本薬局方解説書において瀉下作用を有する事が記載されており、BLI800（NPF-08 と有効成分である硫酸塩の組成が同一である製剤）を用いた反復経口投与毒性試験では、ラット及びイヌにおいて腸管拡張などの浸透圧に起因する下痢が用量依存的に誘導された。

また、安全性薬理試験は実施していないが、イヌを用いた 28 日間反復経口投与毒性試験では、心血管系への影響評価として心電図評価が実施されており、BLI800 投与による影響を受けないことが示されている。

1.5.3.2.2　吸収、分布、代謝、排泄の試験

NPF-08 の有効成分である 3 種の硫酸塩は、製剤液体中ではいずれも解離して硫酸イオン、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と考えられ、それらの薬物動態に関して文献報告から考察した。

硫酸イオンの消化管からの吸収には閾値があると考えられており、短時間で経口投与された場合、硫酸イオンの多くは吸収されず糞便中に排泄される。一部、吸収された硫酸イオンは軟骨や他組織のムコ多糖類の構成成分として利用されると共に、生理活性物質や薬物を含む生体外異物の硫酸抱合に利用される。血中の遊離型硫酸イオンの多くは尿中に排泄され、一部は胆汁を介して糞便中に排泄される。

経口投与後のナトリウムイオン及びカリウムイオンは、いずれも主に小腸で容易に吸収され生体内に広く分布し、各器官や組織の構成要素となると共に体液の浸透圧維持に重要な役割を担っている。いずれも主に尿中に排泄される。

マグネシウムイオンの消化管からの吸収は限られており、投与されたマグネシウムイオンの殆どが吸収されず糞便中に排泄される。一部、吸収されたマグネシウムイオンは骨や歯の形成並びに多くの体内の酵素反応やエネルギー産生に利用される。

なお、米国で実施された健康成人、腎疾患患者及び肝疾患患者を対象とした BLI800 の薬物動態試験では、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の血清中濃度は、BLI800 の投与による影響を受けないことが確認されており、NPF-08 の投与が、これらの陽イ

オンの分布並びにホメオスタシスに影響を及ぼさないことを示唆している。

1.5.3.2.3 毒性試験

NPF-08 の有効成分である 3 種の硫酸塩は日本薬局方に収載されており、いずれも瀉下作用を目的とした医薬品として使用されているため、安全性は確認されており、本邦では新たな毒性試験は実施せず、NPF-08 と硫酸塩組成が同一である BLI800 のラット及びイヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験結果から毒性を評価した。

BLI800 のラット及びイヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験の結果から、BLI800 の概略の致死量はいずれも 5 g/kg 超と考えられた。また、良好な忍容性が認められ、ラット及びイヌの無毒性量はいずれにおいても 5 g/kg/日と考えられた。

ラットを用いた 28 日間反復投与毒性試験では、生存率、体重、摂餌量及び眼科学的検査において、BLI800 投与に関連した影響は認められなかった。臨床検査及び病理組織学的検査では、浸透圧負荷に対する恒常性維持のための代償性生理反応と考えられる変化がみられたが、毒性変化は認められなかった。一般状態の変化として腹部膨満及び糞便異常（軟便及び下痢）がみられた。

イヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験では、生存率、体重、摂餌量、眼科学的検査、心電図検査、臨床検査、剖検、器官重量、及び病理組織学的検査において、BLI800 投与に関連した影響は認められなかった。一般状態の変化として、嘔吐及び糞便異常（軟便、粘液便及び下痢）の発現頻度の増加が認められた。

これらラット及びイヌで認められた腹部膨満、嘔吐及び糞便異常は、浸透圧性下剤で予想される局所の生理作用であり、毒性学的意義はなく、いずれの動物種でも無毒性量は 5 g/kg/日と考えられた。

以上のラット及びイヌを用いた 28 日間反復投与毒性試験から、硫酸塩の脱イオン水における溶解性並びにラット及びイヌにおける標準的な最大投与容量を考慮して、投与可能な最大用量である 5 g/kg/日を最高用量に設定した。NPF-08 の 1 日最大臨床用量は約 44.48 g であり、ヒトの体重を 60 kg とすると約 0.74 g/kg と換算される。また、BLI800 のラット及びイヌの無毒性量はいずれにおいても 5 g/kg/日であり、ヒトにおける 1 日最大用量の約 6.74 倍 に相当する。投与期間も予定臨床使用期間を十分に上回るものであったことを考慮すると、BLI800 の非臨床毒性試験成績から NPF-08 の臨床使用を妨げるような安全性上の懸念はないものと考えられた。

1.5.3.3 臨床に関する試験

1.5.3.3.1 国内第 I/II 相試験（NPF-08-01/SE-01）

日本人健康成人男性を対象に、下部消化管内視鏡検査時における前処置薬として NPF-08 を投与（下記の 4 ステップ：投与量 480mL～960mL）し、NPF-08 の安全性及び薬物動態並びに有効性を検討した。なお、ステップごとに被験者を変更して検討した。すべての投与群で、投与した希釈後治験薬の倍量の水を投与するように設定した。

治験薬は、ステップ 1～3 では各群 10 例に、ステップ 4 の 2 日間分割投与及び当日 1 日投与では各 20 例に投与され、治験期間中に中止した 1 例を除き、すべての被験者の治験薬投与量は規定したとおりであった。

投与群			希釈後治験薬投与量		
ステップ名	投与形態		1 日目	2 日目	全体
ステップ 1	当日 1 日		480 mL		480 mL
ステップ 2	2 日間分割	(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 日間分割		480 mL	240～240 mL × 2*	720～960 mL
	当日 1 日		480 mL + 0～240 mL × 2		480～960 mL*

*：腸管洗浄が完了した時点で治験薬投与を終了した。

（1）安全性

有害事象の発現率はステップ 1 に 20.0%（2/10 例）、ステップ 2（720 mL 群）に 20.0%（2/10 例）、ステップ 2（960 mL 群）に 30.0%（3/10 例）、ステップ 3（720 mL 群）に 10.0%（1/10 例）、ステップ 3（960 mL 群）に 30.0%（3/10 例）、ステップ 4（2 日間分割投与）に 25.0%（5/20 例）、ステップ 4（当日 1 日投与）に 25.0%（5/20 例）であった。各ステップの発現割合に特記すべき違いは認められなかった。また、発現した有害事象はすべて非重篤の事象であり、最高投与量である 960mL までは安全性に問題はないと考えられた。

（2）薬物動態

ステップ 1～3 の 50 例で血清中及び尿中硫酸イオン濃度を測定した。血清中硫酸イオンの薬物動態では、投与方法に依存した違いは認められなかった。投与量の違いについては一定の結果が得られなかったが、これは、生体中の硫酸イオン濃度（投与前値）が C_{max} の約 1/2 であったこと、各ステップ/群の投与前値の差などの影響も考えられた。また、尿中硫酸イオンの薬物動態では、投与方法に依存した違いが認められ、尿中硫酸イオン濃度は用量比例的に増加した。

（3）有効性

ステップ4の40例で内視鏡画像を撮影し、第三者評価機関である画像評価委員会にて評価を行った。その結果、2日間分割投与及び当日1日投与のどちらの投与方法においても、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は100.0%であり、腸管洗浄効果は良好であった。

1.5.3.3.2 国内第III相試験（NPF-08-01/C-01）

大腸内視鏡検査受診者を対象として、NPF-08当日1日投与群及びNPF-08 2日間分割投与群のモビプレップ配合内用剤（以下、NPF-08-MO）当日1日投与群に対する腸管洗浄効果における非劣性を検証した。

NPF-08当日1日投与群では、NPF-08 480 mLを投与後、水960 mLを投与し、排泄液が透明にならなかった場合は、更にNPF-08 240 mLを投与後、水480 mLを投与し、これを排泄液が透明になるまで最大2回繰り返した。NPF-08 2日間分割投与群では、1日目にNPF-08 480 mLを投与後、水960 mLを投与し、2日目も同様の投与方法とした。

いずれの群でも、内視鏡検査当日の投与においては、排泄液が透明となった時点で投与を終了した。なお、NPF-08投与群においては投与した治験薬の倍量の水を、NPF-08-MO群においては投与した治験薬の半量の水を投与するように設定した。

治験薬は、NPF-08 2日間分割投与群で202例に、NPF-08当日1日投与群で200例に、NPF-08-MO群で200例に投与された。

（1）有効性

主要評価項目（画像評価委員会が腸管洗浄度評価スケールに基づき評価した全般的腸管洗浄効果の有効率）の有効率（95%信頼区間）はNPF-08 2日間分割投与群で92.1%（87.5～95.4）、NPF-08当日1日投与群で97.0%（93.6～98.9）及びNPF-08-MO群で95.0%（91.0～97.6）であった。NPF-08-MO群に対するNPF-08 2日間分割投与群及びNPF-08当日1日投与群の有効率の差とその95%信頼区間は、それぞれ-2.9%（-7.7～1.9）及び2.0%（-1.8～5.8）であった。NPF-08当日1日投与群、NPF-08 2日間分割投与群共に、NPF-08-MO群との有効率の差の95%信頼区間の下限値が非劣性マージン-10%を上回ったため、NPF-08-MO群に対する非劣性が検証された。

（2）安全性

有害事象の発現は、NPF-08 2日間分割投与群で9.4%（19/202例）、NPF-08当日1日投与群で4.0%（8/200例）、NPF-08-MO群で7.5%（15/200例）に認められた。有害事象の発現率に投与群間で有意差は認められなかった。副作用の発現はNPF-08 2日間分割投与群で6.4%（13/202例）、NPF-08当日1日投与群で0.5%（1/200例）、NPF-08-MO群で4.5%（9/200例）に認められた。NPF-08当日1日投与群の副作用の発現率がNPF-08-MO群に対して有意に低

かった（p＝0.010）が、NPF-08 2 日間分割投与群では NPF-08-MO 群に対する有意差は認められなかった。

いずれの投与群においても死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。また、いずれの投与群でも、大部分の有害事象の程度は軽度であった。臨床検査、バイタルサイン、12 誘導心電図の結果においても、臨床的に問題となる事象はなかった。

1.5.3.3.3 海外臨床試験

Braintree 社が米国で実施した臨床試験のうち、8 試験（表 1.5.3-2 参照）を参考資料として使用した。

表 1.5.3-2 参考資料として使用した海外臨床試験の一覧

治験実施計画書コード	試験の目的	対象（健康被験者又は被験者の診断名）	投与期間
BLI800-202	薬物動態、安全性	健康被験者、腎機能障害患者、肝障害患者	1 日
BLI800-301	有効性、安全性	内視鏡検査実施患者	1 日
BLI800-302	有効性、安全性	内視鏡検査実施患者	2 日間
BLI800-303	有効性、安全性	内視鏡検査実施患者	2 日間
BLI800-430	安全性	高齢者	1 日
BLI800-431	安全性	腎疾患患者、肝疾患患者	1 日
BLI800-440	有効性、安全性	内視鏡検査実施患者	1 日又は 2 日間
BLI800-480	有効性、安全性	内視鏡検査実施患者	2 日間

1.5.4 特徴及び有用性

1.5.4.1 本剤の特徴及び有用性

（1）臨床試験からの特徴

1）有効性

NPF-08-01/C-01 試験の主要評価項目である画像評価委員会が腸管洗浄度評価スケールに基づき評価した全般的腸管洗浄効果の有効率は、NPF-08 2 日間分割投与群で 92.1%（186/202 例）、NPF-08 当日 1 日投与群で 97.0%（194/200 例）、NPF-08-MO 群で 95.0%（190/200 例）であった。NPF-08 2 日間分割投与群又は NPF-08 当日 1 日投与群と NPF-08-MO 群との有効率の差（95%信頼区間）は、それぞれ-2.9%（-7.7～1.9）及び 2.0%（-1.8～5.8）であり、95%信頼区間の下限値が非劣性マージンである-10%を上回ったことから、両 NPF-08 投与群の NPF-08-MO 群に対する非劣性が検証された。副次評価項目においても NPF-08 当日 1 日投与群及び NPF-08 2 日間分割投与群は NPF-08-MO 群と同様の有効性を示し、本剤の有効性が認められた。

また、米国で実施した臨床試験（BLI800-301 試験、BLI800-302 試験）では米国で市販されている MOVIPREP を対照薬として使用して非劣性が検証されており、国内臨床試験と同様

の傾向であった。

以上のことから、本剤の臨床上の有用性が確認された。

2) 安全性

NPF-08-01/C-01 試験における有害事象の発現割合は NPF-08 2 日間分割投与群で 9.4%（19/202 例）、NPF-08 当日 1 日投与群で 4.0%（8/200 例）及び NPF-08-MO 群で 7.5%（15/200 例）であり、有害事象の発現割合に投与群間で明らかな差は認められなかった。副作用の発現割合は、NPF-08 2 日間分割投与群で 6.4%（13/202 例）、NPF-08 当日 1 日投与群で 0.5%（1/200 例）及び NPF-08-MO 当日 1 日投与群で 4.5%（9/200 例）であった。副作用の発現割合では、NPF-08-MO 群に対して NPF-08 2 日間分割投与群では有意差はみられなかったが、NPF-08 当日 1 日投与群では有意に低かった（$p = 0.010$）。

NPF-08-01/SE-01 試験においても最高投与量である 960mL までは安全性の問題は認められなかった。

また、本剤と有効成分が同じである SUPREP は、海外で広く使用され安全性が確認されている。

以上の結果から、新たな安全性上の懸念は認められなかった。

3) 患者受容性

本剤の患者受容性を NPF-08-01/C-01 試験で検討した結果、いずれの評価項目においても NPF-08 2 日間分割投与群では患者受容性が低い傾向が認められたが、NPF-08 当日 1 日投与群では NPF-08-MO 群と同様の傾向を示していることから、投与方法の違いが受容性評価に影響を与えていると考えられた。

患者受容性の評価項目の中で被験者の総合的な受容性評価を反映していると考えられる「この前処置の受け入れやすさ」の評価に着目すると、投与方法によらず、各 NPF-08 投与群と NPF-08-MO 群の間に大きな差はなかったため、NPF-08 は NPF-08-MO と同様の患者受容性が期待できると考えられた。

(2) 医療上の有用性

1) 薬液の投与量が少ない

＜薬液の投与量は対照薬である NPF-08-MO の半量である＞

本剤は、最大投与量として 960mL（その後、水分を 1920mL 投与）の投与で NPF-08-MO（最大 2L（その後、水分を 1L 投与））と同様の高い腸管洗浄効果を示すことを特徴としている。

既存の腸管洗浄剤では、薬液を 1 日で大量に服用することが困難であった患者がいることを専門医より聴取しており、本剤はこのような患者においても、全量服用可能となることが期待できると考えられた。

2）薬液調製が不要

＜医療従事者や患者の負担を軽減できる＞

本邦の既存の腸管洗浄剤は溶解や希釈等の薬液の調製を必要とするが、本剤は本邦初の予め調製された製剤であり、服用時の調製が不要でそのまま服用できることから、医療従事者や患者の負担を軽減することが期待できる。また、誤調製のリスクがないことから、患者の誤飲リスクも軽減することが期待できると考えられた。

3）患者や医療機関の環境に合わせた投与方法の選択が可能

＜当日1日投与及び2日間分割投与の2つの用法から選択できる＞

NPF-08-01/C-01 試験の結果から、本剤の当日1日投与及び2日間分割投与の2種類の用法において、本剤は NPF-08-MO と同様に高い腸管洗浄効果を示した。

本邦の既存の腸管洗浄剤の多くは当日1日投与の用法で使用されているが、2日間分割投与の用法を選択できるようになることで、1日ですべての腸管洗浄剤を服用することが困難な患者や午前中から大腸内視鏡検査を実施したい医療機関等において、状況や環境に応じた多様な使用方法が可能となり、患者及び医療従事者ともに利便性の向上が期待できると考えられた。

1.5.4.2 本剤の臨床的位置づけ

本剤は、「大腸内視鏡検査時の前処置における腸管内容物の排除」を効能・効果として承認申請を行う。現在、本邦では多くの腸管洗浄剤が使用されているが、それぞれが長所と短所を持っており、患者及び医療現場のニーズは未だに完全には満たされていない。本剤と本邦の主要な腸管洗浄剤との比較表を表 1.5.4-1 に示した。

本剤は少ない薬液の投与量で、モビプレップ配合内用剤と同様の腸管洗浄効果（安全性も同様）を示すことを特徴としており、これまで腸管洗浄剤の服用が困難であった患者においても、全量服用可能となることが期待できると考えている。また、本邦初の服用時の調製が不要な腸管洗浄剤であり、患者及び医療機関の負担軽減が期待される。投与方法についても当日 1 日投与と 2 日間分割投与の二つの方法で投与可能であり、患者や医療機関の状況や環境に応じた多様な使用方法が可能となる製剤である。なお、既存薬で前日 1 日投与の用法をもつ製剤があるが、検査前日 1 日投与では検査時に腸管洗浄不十分であることが多く、正確な診断が求められる大腸内視鏡検査の前処置としてはあまり用いられていないことを専門医より聴取している。

本剤は、安全性も高く腸管洗浄効果も良好であることから、海外での使用実績が豊富な製剤である。加えて、本邦においてこれまで満たすことのできなかった患者のニーズ及び医療機関のニーズを満たす可能性がある製剤であり、腸管洗浄剤の新たな選択肢となることが期待される。特に、3 種の硫酸塩の配合剤を予め調製した製剤とすることにより、服用時の調製不要が実現化されたことについては、誤調製防止、誤飲防止等の観点から、患者の利便性の向上に資するのみならず、医療現場での調製時間の短縮化及び患者の負担軽減に対する貢献度は非常に大きいと考えられる。

表 1.5.4-1 本邦の主要な腸管洗浄剤との比較表

製剤名	NPF-08 硫酸塩製剤（高張）	モビプレップ 配合内用剤 PEG 電解質製剤（高張）	ニフレック 配合内用剤 PEG 電解質製剤(等張)	マグコロールP クエン酸マグネシウム 製剤（等張/高張）
薬液の投与量	薬液 480～960mL ＋ 水分 960mL～1,920mL	薬液 1,000～2,000mL ＋ 水分 500～1,000mL	薬液 2,000～4,000mL	薬液 1,800～2,400mL（等張） 144～180mL（高張）
調製の手間	希釈済み製剤として市販予定であり、調製不要	2 室に分かれた粉末を 2 段階で水に溶かして投与するため、調製に時間を要する	粉末を水に溶かして投与するため、調製に時間を要する	粉末を水に溶かして投与するため、調製に時間を要する
検査時の投与方法	当日 1 日投与 2 日間分割投与	当日 1 日投与	当日 1 日投与 前日 1 日投与	当日 1 日投与（等張） 前日 1 日投与（高張）

1.5.5 参考文献

1) 池松 弘朗,斉籐 裕輔,五十嵐 正広. 大腸. 消化器内視鏡ハンドブック改訂第2版. 日本消化器内視鏡学会（監 修）. 東京: 株式会社日本メディカルセンター;2017. 356-65.

2) Di Palma JA, Rodriguez R, McGowan J, Cleveland Mv. A randomized clinical study evaluating the safety and efficacy of a new, reduced-volume, oral sulfate colon-cleansing preparation for colonoscopy. Am J Gastroenterol. 2009;104:2275-84.

3) 白井 真如紀, 遠藤 豊, 鹿野島 健二, 玉置 道生, 吉田 篤史, 上野 文昭. 全大腸内視鏡検査における前処置・スコープ選択の最適化. 消化器内視鏡. 2015;27:624-7.

4) Radaelli F, Paggi S, Hassan C, Senore C, Fasoli R, Anderloni A, et al. Split-dose preparation for colonoscopy increases adenoma detection rate: a randomised controlled trial in an organised screening programme. Gut. 2017;66:270-7.