NPF-08

1.6 外国における使用状況等に関する資料

日本製薬株式会社

目 次

1.6 外国における使用状況等に関する資料 3
1.6.1 外国での許可及び使用状況 3
1.6.2 外国の添付文書 4
1.6.2.1 SUPREP Bowel Prep Kit 4
1.6.2.1.1 SUPREP Bowel Prep Kit の添付文書（原文） 4
1.6.2.1.2 SUPREP Bowel Prep Kit の添付文書（和訳） 17
1.6.2.2 IZINOVA / EZICLEN 33
1.6.2.2.1 IZINOVA の添付文書（英国）（原文） 33
1.6.2.2.2 IZINOVA の添付文書（英国）（和訳） 44
1.6.2.2.3 IZINOVA の添付文書（欧州）（原文） 57
1.6.2.2.4 IZINOVA の添付文書（欧州）（和訳） 68
1.6.3 企業中核安全性情報（CCSI） 79

略号及び用語の定義一覧

略号定義一覧

略号	省略前の表記
ATC	Anatomical Therapeutic Chemical Classification System：解剖治療化学分類法
BUN	Blood urea nitrogen：血中尿素窒素
CV	Coefficient of Variation：変動係数
ECG	Electrocardiogram：心電図
FCC	Food Chemicals Codex：食品用公定化学品集
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
NDC	National Drug Code：ナショナル医薬品コード
NF	The National Formulary：国民医薬品集
oz	ounce：オンス。ヤード・ポンド法における質量、体積（容積）の単位。本項では、米液用オンスを指す。 1 米液用オンス ＝29.5735 mL
qt	quart：クォート。ヤード・ポンド法における体積（容積）の単位。 1 クォート ＝0.946 352 946 L= 32 米液用オンス。
USP	United States Pharmacopeia：米国薬局方

用語の定義及び解説

用語	定義及び解説
BLI800	2010 年 8 月に米国で Braintree 社が承認を取得した高張性腸管洗浄剤（販売名：SUPREP Bowel Prep Kit）の米国治験薬コード
Clear Liquid Diet	米国で固形食が望ましくない場合に栄養補給のために用いられる、液体食。乳製品、繊維を含まない。
SUPREP Bowel Prep Kit（SUPREP）	2010 年 8 月に米国で Braintree 社が承認を取得した高張性腸管洗浄剤

1.6 外国における使用状況等に関する資料

1.6.1 外国での許可及び使用状況

NPF-08 は、2010 年 8 月 5 日に米国で Braintree 社が承認を取得し、SUPREP Bowel Prep Kit（以下、SUPREP）として販売されている腸管洗浄剤と同量の有効成分を含有する製剤である。欧州、中南米の一部においても SUPREP と同量の有効成分を含有する製剤が IZINOVA、EZICLEN として承認されている。

米国における SUPREP の 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの販売キット数は[redacted]であり、累積使用患者数は、約[redacted]万人と推定した。

SUPREP、IZINOVA 及び EZICLEN の外国の承認状況を表 1.6-1 に示した。

表 1.6-1 外国での承認状況

国名	販売名	承認年月日
米国	SUPREP Bowel Prep Kit	2010 年 8 月 5 日
英国	IZINOVA	2013 年 3 月 13 日
ベルギー	EZICLEN	2013 年 2 月 20 日
チリ	IZINOVA	2015 年 4 月 21 日
コロンビア	IZINOVA	2016 年 8 月 16 日
チェコ	EZICLEN	2013 年 2 月 27 日
エクアドル	IZINOVA	2017 年 10 月 26 日
エストニア	EZICLEN	2013 年 3 月 4 日
フランス	IZINOVA	2013 年 4 月 26 日
ドイツ	EZICLEN	2013 年 8 月 8 日
ギリシャ	EZICLEN	2014 年 7 月 15 日
イタリア	IZINOVA	2013 年 7 月 1 日
カザフスタン	EZICLEN	2016 年 2 月 19 日
ラトビア	EZICLEN	2013 年 3 月 8 日
リトアニア	EZICLEN	2013 年 4 月 26 日
ルクセンブルク	EZICLEN	2013 年 8 月 1 日
オランダ	EZICLEN	2013 年 4 月 17 日
ポーランド	EZICLEN	2013 年 4 月 11 日
ポルトガル	EZICLEN	2013 年 8 月 26 日
ルーマニア	EZICLEN	2013 年 2 月 28 日
ロシア	EZICLEN	2018 年 7 月 26 日
スペイン	EZICLEN	2013 年 7 月 16 日
ウクライナ	EZICLEN	2015 年 11 月 4 日

1.6.2 外国の添付文書

1.6.2.1 SUPREP Bowel Prep Kit

1.6.2.1.1 SUPREP Bowel Prep Kit の添付文書（原文）

SUPREP BOWEL PREP- sodium sulfate, potassium sulfate, magnesium sulfate solution, concentrate
Braintree Laboratories, Inc.

HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION
These highlights do not include all the information needed to use SUPREP Bowel Prep Kit safely and effectively. See full prescribing information for SUPREP Bowel Prep Kit

SUPREP Bowel Prep Kit (sodium sulfate, potassium sulfate, and magnesium sulfate) Oral Solution

Initial U.S. Approval: 08/2010

---------- RECENT MAJOR CHANGES ----------

Indications and Usage (1)	8/2020
Dosage and Administration (2.1, 2.4)	8/2020

---------- INDICATIONS AND USAGE ----------

SUPREP Bowel Prep Kit is an osmotic laxative indicated for cleansing of the colon in preparation for colonoscopy in adult and pediatric patients 12 years of age and older. (1)

---------- DOSAGE AND ADMINISTRATION ----------

Preparation and Administration (2.2)

- Must dilute in water prior to ingestion.
- Administration of two bottles of SUPREP Bowel Prep Kit is required for a complete preparation for colonoscopy. One bottle is equivalent to one dose.
- Must consume additional water after each dose.
- Stop consumption of all fluids at least 2 hours before the colonoscopy.

Recommended Dosage and Administration

- Split-Dose (two-day) regimen consists of two doses of SUPREP Bowel Prep Kit: first dose during the evening prior to colonoscopy and second dose the next day, during the morning of colonoscopy. (2.1, 2.3, 2.4)
- Recommended SUPREP Bowel Prep Kit dosage is:
  - **Adults:** Two 6-ounce doses. (2.3)
  - **Pediatric Patients 12 Years of Age and Older:** Two 4.5-ounce doses. (2.4)
- For complete information on preparation before colonoscopy and administration of the dosage regimen, see full prescribing Information. (2.1, 2.2, 2.3, 2.4)

---------- DOSAGE FORMS AND STRENGTHS ----------

- SUPREP Bowel Prep Kit **(for adults)**: Two bottles each containing 6 ounces of an oral solution of 17.5 grams sodium sulfate, 3.13 grams potassium sulfate, and 1.6 grams magnesium sulfate. (3)
- SUPREP Bowel Prep Kit **(for pediatric patients 12 years of age and older)**: Two bottles each containing 4.5-ounces of an oral solution of 13.13 grams sodium sulfate, 2.35 grams potassium sulfate, and 1.2 grams magnesium sulfate. (3)

---------- CONTRAINDICATIONS ----------

- Gastrointestinal obstruction or ileus (4, 5.6)
- Bowel perforation (4, 5.6)
- Toxic colitis or toxic megacolon (4)
- Gastric retention (4)
- Hypersensitivity to any ingredient (4)

---------- WARNINGS AND PRECAUTIONS ----------

- Risk of fluid and electrolyte abnormalities: Encourage adequate hydration, assess concurrent medications, and consider laboratory assessments prior to and after each use. (5.1, 7.1)
- Cardiac arrhythmias: Consider pre-dose and post-colonoscopy ECGs in patients at increased risk. (5.2)
- Seizures: Use caution in patients with a history of seizures and patients at increased risk of seizures, including

medications that lower the seizure threshold. (5.3, 7.1)

- Patients with renal impairment or taking concomitant medications that affect renal function: Use caution, ensure adequate hydration and consider laboratory testing. (5.4, 7.1)
- Suspected GI obstruction or perforation: Rule out the diagnosis before administration. (4, 5.6)
- Patients at risk for aspiration: Observe during administration. (5.7)

ADVERSE REACTIONS

Most common adverse reactions are:

- Adults (>2%): overall discomfort, abdominal distention, abdominal pain, nausea, and vomiting. (6.1)
- Pediatric Patients (>10%): nausea, abdominal pain, abdominal bloating and vomiting. (6.1)

To report SUSPECTED ADVERSE REACTIONS, contact Braintree Laboratories, Inc. at 1-800-874-6756 or FDA at 1-800-FDA-1088 or *www.fda.gov/medwatch.*

DRUG INTERACTIONS

Drugs that increase risk of fluid and electrolyte imbalance. (7.1)

See 17 for PATIENT COUNSELING INFORMATION and Medication Guide.

Revised: 8/2020

FULL PRESCRIBING INFORMATION: CONTENTS*

1 INDICATIONS AND USAGE
2 DOSAGE AND ADMINISTRATION
2.1 Dosage and Administration Overview
2.2 Important Preparation and Administration Instructions
2.3 Recommended Dosage and Administration for Adults
2.4 Recommended Dosage and Administration for Pediatric Patients 12 Years of Age and Older
3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS
4 CONTRAINDICATIONS
5 WARNINGS AND PRECAUTIONS
5.1 Serious Fluid and Serum Chemistry Abnormalities
5.2 Cardiac Arrhythmias
5.3 Seizures
5.4 Use in Patients with Risk of Renal Injury
5.5 Colonic Mucosal Ulcerations and Ischemic Colitis
5.6 Use in Patients with Significant Gastrointestinal Disease
5.7 Aspiration
6 ADVERSE REACTIONS
6.1 Clinical Studies Experience
7 DRUG INTERACTIONS
7.1 Drugs That May Increase Risks of Fluid and Electrolyte Abnormalities
7.2 Potential for Reduced Drug Absorption
7.3 Stimulant Laxatives
8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS
8.1 Pregnancy
8.2 Lactation
8.4 Pediatric Use
8.5 Geriatric Use
8.6 Renal Impairment
10 OVERDOSAGE
11 DESCRIPTION
12 CLINICAL PHARMACOLOGY
12.1 Mechanism of Action
12.2 Pharmacodynamics

12.3 Pharmacokinetics
13 NONCLINICAL TOXICOLOGY
13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology
14 CLINICAL STUDIES
16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING
17 PATIENT COUNSELING INFORMATION
* Sections or subsections omitted from the full prescribing information are not listed.

FULL PRESCRIBING INFORMATION

1 INDICATIONS AND USAGE

SUPREP Bowel Prep Kit is indicated for cleansing of the colon as a preparation for colonoscopy in adult and pediatric patients 12 years of age and older.

2 DOSAGE AND ADMINISTRATION

2.1 Dosage and Adminstration Overview

Administration of two bottles of SUPREP Bowel Prep Kit and additional water is required for a complete preparation for colonoscopy. One bottle of SUPREP Bowel Prep Kit is equivalent to one dose. SUPREP Bowel Prep Kit is supplied in two dosage strengths *[see Dosage Forms and Strengths (3)]* . The recommended dosage is:

- **Adults:** Two 6-ounce doses *[see Dosage and Administration (2.3)]* .
- **Pediatric patients 12 years of age and older:** Two 4.5-ounce doses *[see Dosage and Administration (2.4)]* .

2.2 Important Preparation and Administration Instructions

- Correct fluid and electrolyte abnormalities before treatment with SUPREP Bowel Prep Kit *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Must dilute SUPREP Bowel Prep Kit in water before ingestion.
- Must consume additional water after each dose of SUPREP Bowel Prep Kit.
- On the day before colonoscopy, consume only a light breakfast or clear liquids (e.g., water, strained fruit juice without pulp, lemonade, plain coffee or tea, chicken broth, gelatin dessert without fruit). On the day of the colonoscopy only consume clear liquids up to two hours prior to colonoscopy.
- Do not eat solid food or drink milk or eat or drink anything colored red or purple.
- Do not drink alcohol.
- Do not take other laxatives while taking SUPREP Bowel Prep Kit.
- Do not take oral medications within one hour of starting each dose of SUPREP Bowel Prep Kit.
- If taking tetracycline or fluoroquinolone antibiotics, iron, digoxin, chlorpromazine, or penicillamine, take these medications at least 2 hours before and not less than 6 hours after administration of SUPREP Bowel Kit *[see Drug Interactions (7.2)]* .
- Stop consumption of all fluids at least 2 hours prior to the colonoscopy.

2.3 Recommended Dosage and Administration for Adults

The recommended Split-Dose (two-day) regimen for **adults** consists of two 6-ounce doses of SUPREP Bowel Prep Kit: the first dose during the evening prior to colonoscopy and the second dose the next day, during the morning of the colonoscopy.

Each dose consists of one bottle of SUPREP Bowel Prep Kit with additional water. The total volume of liquid required for colon cleansing (using two bottles) is 3 quarts. The following are recommended dosage and administration instructions for adults:

Dose 1 – On the Day Prior to Colonoscopy:

- May consume a light breakfast, or only clear liquids (no solid food).
- In the evening before the procedure, pour the contents of one bottle of SUPREP Bowel Prep Kit into the mixing container provided.
- Add cool drinking water to the 16-ounce fill line on the container, mix, and drink the entire amount.
- Drink two additional containers filled with water to the 16-ounce fill line over the next hour.

Dose 2 - Day of Colonoscopy:

- Continue to consume only clear liquids.
- In the morning (10 to 12 hours after the evening dose) on the day of the procedure, pour the contents of the second bottle of SUPREP Bowel Prep Kit into the mixing container provided.
- Add cool drinking water to the 16-ounce fill line on the container, mix, and drink the entire amount.
- Drink two additional containers filled with water to the 16-ounce fill line over the next hour.
- Complete all solution of SUPREP Bowel Prep Kit and required water at least two hours prior to colonoscopy.

2.4 Recommended Dosage and Administration for Pediatric Patients 12 Years of Age and Older

The recommended Split-Dose (two-day) regimen **for pediatric patients 12 years of age and older** consists of two 4.5-ounce doses of SUPREP Bowel Prep Kit: the first dose during the evening prior to colonoscopy and the second dose the next day, during the morning of the colonoscopy.

Each dose consists of one bottle of SUPREP Bowel Prep Kit with additional water. The total volume of liquid required for colon cleansing (using two bottles) is 2.25 quarts. The following are recommended dosage and administration instructions for pediatric patients 12 years of age and older and/or their caregivers:

Dose 1 – On the Day Prior to Colonoscopy:

- May consume a light breakfast, or only clear liquids (no solid food).
- In the evening before the procedure, pour the contents of one bottle of SUPREP Bowel Prep Kit into the mixing container provided.
- Add cool drinking water to the 12-ounce fill line on the container, mix, and drink the entire amount.
- Drink two additional containers filled with water to the 12-ounce fill line over the next hour.

Dose 2 – Day of Colonoscopy:

- Continue to consume only clear liquids.
- In the morning (10 to 12 hours after the evening dose) on the day of the procedure, pour the contents of the second bottle of SUPREP Bowel Prep Kit into the mixing container provided.
- Add cool drinking water to the 12-ounce fill line on the container, mix, and drink the entire amount.
- Drink two additional containers filled with water to the 12-ounce fill line over the next hour.
- Complete all solution of SUPREP Bowel Prep Kit solution and required water at least two hours prior to colonoscopy.

3 DOSAGE FORMS AND STRENGTHS

- SUPREP Bowel Prep Kit **(for adults)**: Two bottles each containing 6 ounces of an oral solution of 17.5 grams sodium sulfate, 3.13 grams potassium sulfate, and 1.6 grams magnesium sulfate as a clear to slightly hazy liquid.

- SUPREP Bowel Prep Kit **(for pediatric patients 12 years of age and older)**: Two bottles each containing 4.5 ounces of an oral solution of 13.13 grams sodium sulfate, 2.35 grams potassium

sulfate, and 1.2 grams magnesium sulfate as a clear to slightly hazy liquid.

When diluted as directed, the solution is clear and colorless.

4 CONTRAINDICATIONS

SUPREP Bowel Prep Kit is contraindicated in the following conditions:

- Gastrointestinal obstruction or ileus *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Bowel perforation *[see Warnings and Precaution (5.6)]*
- Toxic colitis or toxic megacolon
- Gastric retention
- Hypersensitivity to any of the ingredients in SUPREP Bowel Prep Kit

5 WARNINGS AND PRECAUTIONS

5.1 Serious Fluid and Serum Chemistry Abnormalities

Advise all patients to hydrate adequately before, during, and after the use of SUPREP Bowel Prep Kit. If a patient develops significant vomiting or signs of dehydration after taking SUPREP Bowel Prep Kit, consider performing post-colonoscopy lab tests (electrolytes, creatinine, and BUN).

Fluid and electrolyte disturbances can lead to serious adverse events including cardiac arrhythmias, seizures and renal impairment. Correct fluid and electrolyte abnormalities before treatment with SUPREP Bowel Prep Kit. Use SUPREP Bowel Prep Kit with caution in patients with conditions, or who are using medications, that increase the risk for fluid and electrolyte disturbances or may increase the risk of adverse events of seizure, arrhythmias, and renal impairment *[see Drug Interactions (7.1)]* .

SUPREP Bowel Prep Kit can cause temporary elevations in uric acid *[see Adverse Reactions (6.1)]* . Uric acid fluctuations in patients with gout may precipitate an acute flare. The potential for uric acid elevation should be considered before administering SUPREP Bowel Prep Kit to patients with gout or other disorders of uric acid metabolism.

5.2 Cardiac Arrhythmias

There have been rare reports of serious arrhythmias associated with the use of ionic osmotic laxative products for bowel preparation. Use caution when prescribing SUPREP Bowel Prep Kit for patients at increased risk of arrhythmias (e.g., patients with a history of prolonged QT, uncontrolled arrhythmias, recent myocardial infarction, unstable angina, congestive heart failure, or cardiomyopathy). Consider pre-dose and post-colonoscopy ECGs in patients at increased risk of serious cardiac arrhythmias.

5.3 Seizures

There have been reports of generalized tonic-clonic seizures and/or loss of consciousness associated with use of bowel preparation products in patients with no prior history of seizures. The seizure cases were associated with electrolyte abnormalities (e.g., hyponatremia, hypokalemia, hypocalcemia, and hypomagnesemia) and low serum osmolality. The neurologic abnormalities resolved with correction of fluid and electrolyte abnormalities.

Use caution when prescribing SUPREP Bowel Prep Kit for patients with a history of seizures and in patients at increased risk of seizure, such as patients taking medications that lower the seizure threshold (e.g., tricyclic antidepressants), patients withdrawing from alcohol or benzodiazepines, or patients with known or suspected hyponatremia *[see Drug Interactions (7.1)]* .

5.4 Use in Patients with Risk of Renal Injury

Use SUPREP Bowel Prep Kit with caution in patients with impaired renal function or patients taking concomitant medications that may affect renal function (such as diuretics, angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers, or non-steroidal anti-inflammatory drugs) *[see Drug Interactions (7.1)]* . These patients may be at risk for renal injury. Advise these patients of the importance of adequate hydration with SUPREP Bowl Prep Kit and consider performing baseline and post-colonoscopy laboratory tests (electrolytes, creatinine, and BUN) in these patients *[see Use in Specific Populations (8.6)]* .

5.5 Colonic Mucosal Ulcerations and Ischemic Colitis

Osmotic laxative products may produce colonic mucosal aphthous ulcerations, and there have been reports of more serious cases of ischemic colitis requiring hospitalization. Concurrent use of stimulant laxatives and SUPREP Bowel Prep Kit may increase these risks *[see Drug Interactions (7.3)]* . Consider the potential for mucosal ulcerations resulting from the bowel preparation when interpreting colonoscopy findings in patients with known or suspect inflammatory bowel disease (IBD).

5.6 Use in Patients with Significant Gastrointestinal Disease

If gastrointestinal obstruction or perforation is suspected, perform appropriate diagnostic studies to rule out these conditions before administering SUPREP Bowel Prep Kit [*see Contrandications (4)]* .

Use with caution in patients with severe active ulcerative colitis.

5.7 Aspiration

Patients with impaired gag reflex or other swallowing abnormalities are at risk for regurgitation or aspiration of SUPREP Bowel Prep Kit solution. Observe these patients during administration of SUPREP Bowel Prep Kit solution. Use with caution in these patients.

6 ADVERSE REACTIONS

The following important adverse reactions for bowel preparations are described elsewhere in the labeling:

- Serious Fluid and Serum Chemistry Abnormalities *[see Warnings and Precautions (5.1)]*
- Cardiac Arrhythmias *[see Warnings and Precautions (5.2)]*
- Seizures *[see Warnings and Precautions (5.3)]*
- Use in Patients with Risk of Renal Injury *[see Warnings and Precautions (5.4)]*
- Colonic Mucosal Ulceration and Ischemic Colitis *[see Warnings and Precautions (5.5)]*
- Patients with Significant Gastrointestinal Disease *[see Warnings and Precautions (5.6)]*
- Aspiration *[see Warnings and Precautions (5.7)]*

6.1 Clinical Studies Experience

Because clinical studies are conducted under widely varying conditions, adverse reaction rates observed in the clinical studies of a drug cannot be directly compared to rates in clinical studies of another drug and may not reflect the rates observed in practice.

Adults

The safety of SUPREP Bowel Prep Kit was evaluated in a multi-center, randomized, active controlled trial in 379 adult patients undergoing colonoscopy *[see Clinical Studies (14)]* .

Most Common Adverse Reactions

Table 1 shows the most common adverse reactions reported in at least 2% of patients receiving SUPREP Bowel Prep Kit or the control (a bowel prep containing polyethylene glycol and electrolytes (PEG + E)) administered in split-dose (2-day) regimens.

Table 1: Common Adverse Reactions* in Adult Patients Undergoing Colonoscopy in a Randomized, Active Controlled Trial

Symptom	Split-Dose (2-Day) Regimen	
	SUPREP % N=190	PEG + E product % N=189
Overall Discomfort	54	67
Abdominal Distension	40	52
Abdominal Pain	36	43
Nausea	36	33
Vomiting	8	4

* reported in at least 2% of patients

Laboratory Abnormalities

Table 2 shows the most common laboratory abnormalities (at least 10% in either treatment group and more than 2% difference between groups) for patients who developed new abnormalities of important electrolytes and uric acid after completing the bowel preparation with either SUPREP Bowel Prep Kit or PEG+E administered as a split-dose (2-day) regimen.

Table 2: Adult Patients with Normal Baseline Serum Chemistry with A Shift to an Abnormal Value While on the Split-Dose (2-Day) Regimen [1]

		Day of Colonoscopy N (%) [2]	Day 30 N (%) [2]
Bicarbonate (low)	SUPREP	20 (13)	7 (4)
	PEG + Electrolytes	24 (15)	4 (3)
Bilirubin, total (high)	SUPREP	14 (9)	0 (0)
	PEG + Electrolytes	20 (12)	3 (2)
BUN (high)	SUPREP	2 (2)	14 (11)
	PEG + Electrolytes	4 (3)	19 (15)
Calcium (high)	SUPREP	16 (10)	8 (5)
	PEG + Electrolytes	6 (4)	6 (4)
Chloride (high)	SUPREP	4 (2)	6 (4)
	PEG + Electrolytes	20 (12)	6 (4)
Osmolality (high)	SUPREP	8 (6)	NA
	PEG + Electrolytes	19 (13)	NA
Uric acid (high)	SUPREP	27 (24)	13 (12)
	PEG + Electrolytes	12 (10)	20 (17)

[1] The study was not designed to support comparative claims for the laboratory abnormalities reported in this table.

[2] Percent (n/N) of patients where N=number of patients with normal baseline who had abnormal values at the timepoint(s) of interest.

Less Common Adverse Reactions

AV Block (1 case) and CK increase.

Adverse Reactions with Unapproved Use

In another study of 408 adult patients, higher rates of the following adverse reactions and laboratory abnormalities were reported in patients treated with SUPREP Bowel Prep Kit as an evening-only (1-day)

regimen compared to the split-dose (2-day) regimen.
- overall discomfort, abdominal distention, nausea, and vomiting
- total bilirubin (high), BUN (high), creatinine (high), osmolality (high), potassium (high) and uric acid (high)

Administration of SUPREP Bowel Prep Kit in an evening-only (1-day) dosing regimen is not recommended.

Pediatrics 12 Years to 16 Years of Age

The safety of SUPREP Bowel Prep Kit was evaluated in a single dose-ranging clinical trial of 89 pediatric patients aged 12 years to 16 years *[see Clinical Studies (14)]*. In 26 pediatric patients who received SUPREP Bowel Prep Kit (two 4.5-ounce doses), the most common adverse reactions (> 10%) were nausea, abdominal pain, abdominal bloating, and vomiting.

7 DRUG INTERACTIONS

7.1 Drugs That May Increase Risks of Fluid and Electrolyte Abnormalities

Use caution when prescribing SUPREP Bowel Prep Kit to patients taking medications that increase the risk of fluid and electrolyte disturbances or may increase the risk of adverse events of seizure, arrhythmias, and prolonged QT in the setting of fluid and electrolyte abnormalities *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3, 5.4)]*.

7.2 Potential for Reduced Drug Absorption

SUPREP Bowel Prep Kit can reduce the absorption of other co-administered drugs *[see Dosage and Administration (2.1)]*.
- Administer oral medications at least one hour before starting each dose of SUPREP Bowel Prep Kit.
- Administer tetracycline and fluoroquinolone antibiotics, iron, digoxin, chlorpromazine, and penicillamine at least 2 hours before and not less than 6 hours after administration of SUPREP Bowel Prep Kit to avoid chelation with magnesium.

7.3 Stimulant Laxatives

Concurrent use of stimulant laxatives and SUPREP Bowel Prep Kit may increase the risk of mucosal ulceration or ischemic colitis. Avoid use of stimulant laxatives (e.g., bisacodyl, sodium picosulfate) while taking SUPRPEP Bowel Prep Kit *[see Warnings and Precautions (5.5)]*.

8 USE IN SPECIFIC POPULATIONS

8.1 Pregnancy

Risk Summary

There are no available data on SUPREP Bowel Prep Kit use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Animal reproductive studies have not been conducted with sodium sulfate, potassium sulfate, and magnesium sulfate (SUPREP Bowel Prep Kit).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major bi rth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

8.2 Lactation

Risk Summary

There are no data available data on the presence of SUPREP Bowel Prep Kit in human or animal milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SUPREP Bowel Prep Kit and any potential adverse effects on the breastfed child from SUPREP Bowel Prep Kit or from the underlying maternal condition.

8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of SUPREP Bowel Prep Kit (two 4.5-ounce doses) have been established for cleansing of the colon as a preparation for colonoscopy in pediatric patients 12 years of age and older. Use of SUPPREP Bowel Prep Kit in this age group is supported by evidence from an adequate and well-controlled trial of SUPREP Bowel Prep Kit in adults and a single, dose-ranging, controlled trial in 89 pediatric patients 12 years to 16 years of age *[see Clinical Studies (14)]* . In the pediatric trial, SUPREP Bowel Prep Kit (two 6-ounce doses) did not demonstrate additional treatment benefit and more patients reported gastrointestinal adverse reactions compared to SUPREP Bowel Prep Kit (two 4.5-ounce doses). Therefore, SUPREP Bowel Prep Kit (two 6-ounce doses) is not recommended for pediatric patients 12 years of age and older *[see Dosage and Administration (2.3)]* . The safety profile of SUPREP Bowel Prep Kit (two 4.5-ounce doses) in this pediatric population was similar to that seen in adults *[see Adverse Reactions (6.1)]* .

The safety and effectiveness of SUPREP Bowel Prep Kit in pediatric patients less than 12 years of age have not been established.

8.5 Geriatric Use

Of the 375 patients who received SUPREP Bowel Prep Kit in clinical trials, 94 (25%) were 65 years of age or older, and 25 (7%) were 75 years of age or older. No overall differences in safety or effectiveness of SUPREP Bowel Prep Kit, administered as the recommended split-dose (2-day) regimen, were observed between geriatric patients and younger patients. Geriatric patients reported more vomiting when SUPREP Bowel Prep Kit was given as a one-day preparation (not a recommended regimen). Elderly patients are more likely to have decreased hepatic, renal or cardiac function and may be more susceptible to adverse reactions resulting from fluid and electrolyte abnormalities *[see Warnings and Precautions (5.1)]* .

8.6 Renal Impairment

Use SUPREP Bowel Prep Kit with caution in patients with renal impairment or patients taking concomitant medications that may affect renal function. These patients may be at risk for renal injury. Advise these patients of the importance of adequate hydration before, during and after use of SUPREP Bowel Prep Kit and consider performing baseline and post-colonoscopy laboratory tests (electrolytes, creatinine, and BUN) in these patients *[see Warnings and Precautions (5.4)]* .

10 OVERDOSAGE

Overdosage of more than the recommended dose of SUPREP Bowel Prep Kit may lead to severe electrolyte disturbances, as well as dehydration and hypovolemia, with signs and symptoms of these disturbances. *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3)]*. Monitor for fluid and electrolyte disturbances and treat symptomatically.

11 DESCRIPTION

SUPREP Bowel Prep Kit (sodium sulfate, potassium sulfate, and magnesium sulfate) oral solution **(for adults)** is an osmotic laxative and is provided as two bottles each containing 6 ounces of solution. Each

bottle contains: 17.5 grams sodium sulfate, 3.13 grams potassium sulfate, and 1.6 grams magnesium sulfate. Inactive ingredients include: citric acid USP, flavoring ingredients, malic acid FCC, sodium benzoate, NF, sucralose, purified water, USP.

SUPREP Bowel Prep Kit (sodium sulfate, potassium sulfate, and magnesium sulfate) oral solution **(for pediatric patients 12 years of age and older)** is an osmotic laxative and is provided as two bottles each containing 4.5 ounces of solution. Each bottle contains: 13.13 grams sodium sulfate, 2.35 grams potassium sulfate, and 1.2 grams magnesium sulfate. Inactive ingredients include: citric acid USP, flavoring ingredients, malic acid FCC, sodium benzoate, NF, sucralose, purified water, USP.

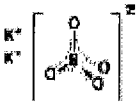
Sodium Sulfate, USP

The chemical name is Na_2SO_4. The average Molecular Weight is 142.04. The structural formula is:



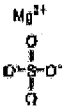
Potassium Sulfate, FCC, purified

The chemical name is K_2SO_4. The average Molecular Weight is 174.26. The structural formula is:



Magnesium Sulfate, USP

The chemical name is $MgSO_4$. The average Molecular Weight: 120.37. The structural formula is:



Each SUPREP Bowel Prep Kit also contains a polypropylene mixing container.

12 CLINICAL PHARMACOLOGY

12.1 Mechanism of Action

Sulfate salts provide sulfate anions, which are poorly absorbed. The osmotic effect of unabsorbed sulfate anions and the associated cations causes water to be retained within the gastrointestinal tract.

12.2 Pharmacodynamics

No formal pharmacodynamic studies have been conducted with SUPREP Bowel Prep Kit.

12.3 Pharmacokinetics

Absorption and Elimination

After administration of SUPREP Bowel Prep Kit in six healthy subjects, the time at which serum sulfate reached its highest point (Tmax) was approximately 17 hours after the first dose or approximately 5 hours after the second dose, and then declined with a half-life of 8.5 hours.

Excretion

Fecal excretion was the primary route of sulfate elimination.

Specific Populations

Patients with Renal Impairment

The disposition of sulfate after ingestion of SUPREP Bowel Prep Kit was studied in patients (N=6)

with moderate renal impairment (creatinine clearance of 30 to 49 mL/min). In patients with moderate renal impairment, mean AUC was 54% higher and mean Cmax was 44% higher, than healthy subjects.

The mean sulfate concentrations in healthy subjects and in patients with moderate renal impairment returned to their respective baselines by Day 6 after dose initiation. Urinary excretion of sulfate over 30 hours after the first dose was approximately 16% lower in patients with moderate renal impairment than in healthy subjects. These differences are not considered clinically meaningful.

Patients with Hepatic Impairment

The disposition of sulfate after ingestion of SUPREP Bowel Prep Kit was studied in patients (N=6) with mild to moderate hepatic impairment (Child-Pugh grades A and B). Systemic exposure of serum sulfate (AUC and Cmax) was similar between healthy subjects and patients with hepatic impairment. The mean sulfate concentrations in healthy subjects and in patients with mild to moderate hepatic impairment returned
to their respective baselines by Day 6 after dose initiation. Urinary excretion of sulfate over 30 hours after the first dose was similar between patients with hepatic impairment and healthy subjects.

13 NONCLINICAL TOXICOLOGY

13.2 Animal Toxicology and/or Pharmacology

The sulfate salts of sodium, potassium, and magnesium contained in SUPREP Bowel Prep Kit were administered orally (gavage) to rats and dogs up to 28 days up to a maximum daily dose of 5 grams/kg/day (approximately 0.9 and 3 times for rats and dogs, respectively, the recommended human dose of 44 grams/day or 0.89 grams/kg based on the body surface area). In rats, the sulfate salts caused diarrhea and electrolyte and metabolic changes, including hypochloremia, hypokalemia, hyponatremia, lower serum osmolality, and high serum bicarbonate. Significant renal changes included increased fractional sodium excretion, increased urinary sodium and potassium excretion, and alkaline urine in both males and females. In addition, creatinine clearance was significantly decreased in females at the highest dose. No microscopic renal changes were seen. In dogs, the sulfate salts caused emesis, excessive salivation, excessive drinking of water, and abnormal excreta (soft and/or mucoid feces and/or diarrhea) and increased urine pH and sodium excretion.

14 CLINICAL STUDIES

Adults

The colon cleansing efficacy of SUPREP Bowel Prep Kit was evaluated in a randomized, single-blind, active-controlled, multicenter study in adult patients scheduled to have a colonoscopy. There were 363 adult patients included in the efficacy analysis. Patients ranged in age from 20 to 84 years (mean age 55 years) and 54% were female. Race distribution was 86% Caucasian, 9% African-American, and 5% other.

Patients were randomized to one of the following two colon preparation regimens: SUPREP Bowel Prep Kit or a marketed polyethylene glycol (PEG) plus electrolytes bowel preparation. In the Study SUPREP Bowel Prep Kit was administered as a split-dose (two-day) regimen. The PEG bowel prep was also given as a split-dose preparation according to its labeled instructions. Patients receiving SUPREP Bowel Prep Kit were limited to a light breakfast followed by clear liquids on the day prior to the day of colonoscopy; patients receiving the PEG bowel prep were allowed to have a normal breakfast and a light lunch, followed by clear liquids.

The primary efficacy endpoint was the proportion of patients with successful colon cleansing as assessed by the colonoscopists, who were not informed about the type of preparation received, as shown in Table 3. In the study, no clinically or statistically significant differences were seen between the group treated with SUPREP Bowel Prep Kit and the group treated with the PEG bowel prep.

Table 3: Proportion of Adult Patients with Successful Colon Cleansing Response Rates

Treatment Group	Regimen	N	Responders[1] % (95% C. I.)	SUPREP – PEG Difference (95% CI)
SUPREP Bowel Prep Kit (with light breakfast)	Split-Dose	180	97% (94%, 99%)	2%[2] (-2%, 5%)
PEG bowel prep (with normal breakfast & light lunch)	Split-Dose	183	96% (92%, 98%)	

[1] Responders were patients whose colon preparations were graded excellent (no more than small bits of adherent feces/fluid) or good (small amounts of feces or fluid not interfering with the exam) by the colonoscopist.
[2] Does not equal difference in tabled responder rates due to rounding effects.

Pediatric Patients 12 Years to 16 Years of Age

SUPREP Bowel Prep Kit was evaluated for colon cleansing in a randomized, single-blind, multicenter, doseranging, active-controlled study in 89 pediatric patients 12 years to 16 years of age. The majority of patients were female (57%), white (78%), and of non-Hispanic or non-Latino ethnicity (91%). The mean age was 14 years. The median body weight was 60 kg (range 32 to 155 kg).

Patients were randomized to SUPREP Bowel Prep Kit (two 6-ounce doses), SUPREP Bowel Prep Kit (two 4.5-ounce doses) or oral PEG solution. SUPREP Bowel Prep Kit (two 6-ounce doses) did not demonstrate additional treatment benefit and more patients reported gastrointestinal adverse reactions compared to SUPREP Bowel Prep Kit (two 4.5-ounce doses); therefore, SUPREP Bowel Prep Kit (two 6-ounce doses) is not recommended for pediatric patients 12 years of age and older *[see Dosage and Administration (2.4)]* .

Patients in the SUPREP Bowel Prep Kit (two 4.5-ounce doses) group took the preparation in a "split-dose" regimen, where the first dose was taken the evening before colonoscopy, with the second dose taken the morning of the exam. Patients in the control group took the preparation according to its approved labeling on the evening before colonoscopy.

Patients in the SUPREP Bowel Prep Kit group (two 4.5-ounce doses) were allowed to have a light breakfast on the day before colonoscopy, followed by clear liquids until the colonoscopy is completed the following day. Patients in the control group subjects were permitted only clear liquids on the day prior to colonoscopy until completion of the colonoscopy the following day.

The primary efficacy endpoint was the proportion of patients with successful colon cleansing as assessed by the colonoscopists, who were not informed about the type of preparation received.

The percentage of responders and the associated 95% confidence intervals for the SUPREP Bowel Prep Kit (two 4.5-ounce doses) and Oral PEG solution are shown in Table 4. Efficacy was similar between patients who weighed 65 kg or more (n=12) and those patients who weighed less than 65 kg (n=15) in the SUPREP Bowel Prep Kit (two 4.5-ounce doses) arm.

Table 4: Proportion of Pediatric Patients 12 Years to 16 Years of Age with Successful Colon Cleansing Response Rates

Treatment Group	Regimen	N	Responders[1] % (95% C. I.)	SUPREP – PEG Difference (95% CI)
SUPREP Bowel Prep Kit 4.5 ounces per dose (with light breakfast)	Split-Dose	26	85% (71%, 99%)	25%[2] (3%, 47%)
Oral PEG Solution (with clear liquids only)	Evening Dosing	32	59% (42%, 76%)	

[1] Responders were patients whose colon preparations were graded excellent (no more than small bits of adherent feces/fluid) or good (small amounts of feces or fluid not interfering with the exam) by the colonoscopist.
[2] Does not equal difference in tabled responder rates due to rounding effects.

16 HOW SUPPLIED/STORAGE AND HANDLING

Each SUPREP Bowel Prep Kit (sodium sulfate, potassium sulfate, and magnesium sulfate) oral solution **(for adults)** (NDC 52268-012-01) contains:

- Two bottles (NDC 52268-011-01) each containing 6-ounces of an oral solution of 17.5 grams sodium sulfate, 3.13 grams potassium sulfate, and 1.6 grams magnesium sulfate as a clear to slightly hazy liquid. When diluted as directed, the solution is clear and colorless.
- One (1) mixing container with a 16-ounce fill line.

Each SUPREP Bowel Prep Kit (sodium sulfate, potassium sulfate, and magnesium sulfate) oral solution **(for pediatric patients 12 years of age and older)** (NDC 52268-112-01) contains:

- Two bottles (NDC 52268-111-01) each containing 4.5-ounces of an oral solution of 13.13 grams sodium sulfate, 2.35 grams potassium sulfate, and 1.2 grams magnesium sulfate as a clear to slightly hazy liquid. When diluted as directed, the solution is clear and colorless.
- One (1) mixing container with a 12-ounce fill line.

Store at 20° to 25°C (68° to 77°F). Excursions permitted between 15° to 30°C (59° to 86°F). See USP controlled room temperature.

17 PATIENT COUNSELING INFORMATION

Advise the patient and/or caregiver to read the FDA-approved patient labeling (Medication Guide).

Instruct patients or caregivers:

- Must dilute SUPREP Bowel Prep Kit before ingestion.
- Must consume additional water after each dose of SUPREP Bowel Prep Kit.
- On the day before colonoscopy, consume only a light breakfast or clear liquids (e.g., water, apple or orange juice without pulp, lemonade, coffee, tea, or chicken broth). On the day of the colonoscopy only consume clear liquids up to two hours prior to colonoscopy.
- Two doses of SUPREP Bowel Prep Kit are required for a complete preparation for colonoscopy. One bottle of SUPREP Bowel Prep Kit is equivalent to one dose.
- Do not to take other laxatives while taking SUPREP Bowel Prep Kit.
- Do not eat solid food or drink milk or eat or drink anything colored red or purple.
- Do not drink alcohol.
- Do not take oral medications within one hour of starting each dose of SUPREP Bowel Prep Kit.
- If taking tetracycline or fluoroquinolone antibiotics, iron, digoxin, chlorpromazine, or penicillamine, take these medications at least 2 hours before and not less than 6 hours after administration of SUPREP Bowel Prep Kit *[see Drug Interactions (7.2)]* .
- Stop consumption of all fluids at least 2 hours prior to colonoscopy.
- Contact their healthcare provider if they develop significant vomiting or signs of dehydration after taking SUPREP Bowel Prep Kit or if they experience cardiac arrhythmias or seizures *[see Warnings and Precautions (5.1, 5.2, 5.3)]* .

Distributed by Braintree Laboratories, Inc.

Braintree, MA 02185
U.S. Patent 6,946,149

1.6.2.1.2 SUPREP Bowel Prep Kit の添付文書（和訳）

SUPREP BOWEL PREP -硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウム溶液（濃縮液）
Braintree Laboratories、Inc.

添付文書の重要事項
以下の重要事項には、本剤を安全かつ有効に使用するために必要なすべての情報が含まれているわけではない。本剤の添付文書（全文）を参照すること。

SUPREP Bowel Prep Kit (硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウム) 内用液
米国での初回承認： 08/2010

----------最近の大きな変化----------

効能・効果(1) 8/2020
用法・用量(2.1、2.4) 8/2020

----------効能・効果----------

SUPREP Bowel Prep Kit は、成人および 12 歳以上の小児患者の大腸内視鏡検査に備えて、腸管洗浄を適応とする浸透圧性下剤である。(1)

----------用法・用量----------

調製および投与(2.2)

- 摂取前に水で希釈しなければならない。
- 大腸内視鏡検査の完全な前処置には、SUPREP Bowel Prep Kit の 2 本の投与が必要である。
- ボトル 1 本は投与 1 回分に相当する。
- 投与のたびに追加の水を摂取しなければならない。
- 大腸内視鏡検査の少なくとも 2 時間前に、すべての液体の摂取を中止する。

推奨用法・用量

- 2 日間分割投与は、SUPREP Bowel Prep Kit の 2 回の投与からなる:大腸内視鏡検査前日の夕方の初回投与と翌朝の 2 回目の投与。(2.1, 2.3, 2.4)
- 推奨される SUPREP Bowel Prep Kit の用量は以下の通り:
  ○成人:6 オンスを 2 回投与。(2.3)
  ○小児 12 歳以上:4.5 オンス 2 回投与。(2.4)
- 大腸内視鏡検査前の前処置と用法・用量の詳細な情報については、添付文書の詳細な情報を参照のこと。(2.1, 2.2, 2.3, 2.4)

----------剤形及び含量----------

- SUPREP Bowel Prep Kit (成人用):硫酸ナトリウム 17.5 グラム、硫酸カリウム 3.13 グラム、硫酸マグネシウム 1.6 グラムを含有する内服液 6 オンス入りのボトル 2 本。(3)
- SUPREP Bowel Prep Kit (12 歳以上の小児患者用):硫酸ナトリウム 13.13 グラム、硫酸カリウム 2.35 グラム、硫酸マグネシウム 1.2 グラムを含有する経口液 4.5 オンス入りのボトル 2 本。(3)

----------禁忌----------

- 消化管閉塞またはイレウス(4、5.6)
- 腸管穿孔(4、5.6)
- 中毒性大腸炎または中毒性巨大結腸症(4)
- 胃内容うっ滞(4)
- 本剤の成分に対する過敏症(4)

----------警告及び使用上の注意----------

- 体液および電解質異常のリスク:十分な水分補給を指導し、併用薬を評価し、各使用の前後に臨床検査を考慮する。(5.1、7.1)
- 不整脈:リスクが高い患者では、大腸内視鏡検査前後の ECG を考慮すること。 (5.2)
- 痙攣発作:痙攣の既往のある患者及び痙攣の危険性が高い患者には、痙攣閾値を低下させる薬剤を含めて注意すること。(5.3, 7.1)
- 腎障害のある患者又は腎機能に影響を及ぼす併用薬を服用している患者: 慎重に投与し、適度に水分を摂取させ、臨床検査を考慮すること。(5.4, 7.1)
- 消化管閉塞又は穿孔の疑い: 投与前にこれらの疾患でないことを確認すること。(4、5.6)
- 誤嚥の危険性のある患者:投与中は観察すること。(5.7)

----------副作用----------

最もよくみられる副作用は以下の通りである:

- 成人(>2%):全身の不快感、腹部膨満、腹痛、悪心、嘔吐。(6.1)
- 小児患者(>10%):悪心、腹痛、腹部膨満感及び嘔吐。(6.1)

副作用が疑われる場合は、Braintree Laboratories 社. (1-800-874-6756) 又は米国食品医薬品局 (FDA) (1-800-FDA-1088、www.fda.gov/medwatch) に報告すること。

----------薬物相互作用----------

体液および電解質変動のリスクを高める薬剤 (7.1)

患者カウンセリング情報および投薬ガイドについては 17 をご覧ください。

2020年8月改訂

添付文書（全文）:目次*

1 効能・効果
2 用法・用量
2.1 用法・用量の概要
2.2 重要な製剤及び投与方法
2.3 成人に推奨される用法・用量
2.4 12歳以上の小児患者に対する推奨用法・用量
3 剤形及び含量
4 禁忌
5 警告及び使用上の注意
5.1 重篤な体液および血清化学的異常
5.2 心不整脈
5.3 痙攣発作
5.4 腎障害のリスクのある患者への使用
5.5 大腸粘膜潰瘍と虚血性大腸炎
5.6 重大な消化器疾患患者への投与
5.7 誤嚥
6 副作用
6.1 臨床試験結果
7 薬物相互作用
7.1 水分および電解質異常のリスクを増大させる可能性のある薬物
7.2 薬物吸収低下の可能性
7.3 刺激性下剤
8 特定の集団への投与
8.1 妊婦
8.2 授乳婦
8.4 小児等への投与
8.5 高齢者への投与
8.6 腎機能障害
10 過量投与
11 性状
12 臨床薬理
12.1 作用機序
12.2 薬力学
12.3 薬物動態
13 非臨床毒性
13.2 動物毒性試験及び(又は)薬理試験

14 臨床試験

16 包装／保管及び取扱い

17 患者カウンセリング情報

*添付文書（全文）から省略されたセクションまたはサブセクションは記載していない。

添付文書（全文）

1 効能・効果

SUPREP Bowel Prep Kit は、成人および 12 歳以上の小児患者における大腸内視鏡検査の前処置として、腸管洗浄を適応とする。

2 用法・用量

2.1 用法・用量の概要

大腸内視鏡検査の前処置を完了させるには、SUPREP Bowel Prep Kit の 2 本と追加の水の投与が必要である。SUPREP Bowel Prep Kit のボトル 1 本は 1 回分に相当する。SUPREP Bowel Prep Kit は 2 種類の含量で供給される[剤形・含量(3)の項参照]。

推奨用量は:

- 成人: 6 オンス 2 回投与[用法・用量(2.3)参照]。
- 12 歳以上の小児患者: 4.5 オンス 2 回投与[用法・用量(2.4)の項参照]。

2.2 重要な製剤及び投与方法

- SUPREP Bowel Prep Kit による前処置を行う前に体液および電解質の異常を補正すること。[警告および使用上の注意(5.1)参照]
- 投与前に水で SUPREP Bowel Prep Kit を希釈しなければならない。
- SUPREP Bowel Prep Kit の各投与後に追加の水を摂取しなければならない。
- 大腸内視鏡検査の前日には、軽い朝食または透明な液体(例えば、水、果肉を含まない濾したジュース、レモネード、コーヒーまたはお茶、チキンスープ、果物を含まないゼリー)のみを摂取する。大腸内視鏡検査当日は、大腸内視鏡検査の 2 時間前までは透明な液体のみを摂取することができる。
- 固形食を摂取したり、牛乳を飲んだり、赤色や紫色のものを飲んだりしないこと。
- アルコールを飲まないこと。
- SUPREP Bowel Prep Kit 服用中は他の下剤を服用しないこと。
- SUPREP Bowel Prep Kit の各投与開始から 1 時間以内に内服薬を服用しないこと。
- テトラサイクリン系またはフルオロキノロン系抗生物質、鉄、ジゴキシン、クロルプロマジン、またはペニシラミンを服用している場合は、これらの薬剤を SUPREP Bowel Kit 投与の

少なくとも 2 時間前および 6 時間以上後に服用する[薬物相互作用(7.2 参照)]。

- 大腸内視鏡検査の少なくとも 2 時間前に、すべての液体の摂取を中止する。

2.3 成人に推奨される用法・用量

成人に推奨される 2 日間分割投与は、SUPREP Bowel Prep Kit の 2 回の 6 オンスの投与（大腸内視鏡検査前日の夕方の 1 回目の投与と、翌朝の 2 回目の投与）からなる。
各投与は、SUPREP Bowel Prep Kit のボトル 1 本と、追加の水からなる。腸管洗浄（本剤 2 本使用）に必要な液体の総量は 3 クォートである。
成人に推奨される用法・用量は以下のとおりである:
投与 1-大腸内視鏡検査前日:

- 軽い朝食を摂っても良いが、もしくは透明な液体（固形食なし）のみを摂取する。
- 検査前日の夕方、SUPREP Bowel Prep Kit の 1 本の内容物を付属の調合用容器に注ぐ。
- 容器の 16 オンスのラインまで冷水を加えて混和し、全量を服用する。
- 続けて容器の 16 オンスのラインまで注いだ水を 1 時間かけて 2 杯飲用する。

投与 2-大腸内視鏡検査日:

- 透明な液体のみを摂取し続ける。
- 検査当日の午前（夕方の投与 10～12 時間後）に、SUPREP Bowel Prep Kit の 2 本目のボトルの内容物を付属の調合用容器に注ぐ。
- 容器の 16 オンスのラインに冷水を加えて混和し、全量を服用する。
- 続けて容器の 16 オンスのラインまで注いだ水を 1 時間かけて 2 杯飲用する。
- 検査の少なくとも 2 時間前までに、本剤全量及び必要な水分摂取を完了すること。

2.4 12歳以上の小児患者に対する推奨用法・用量

12 歳以上の小児患者に推奨される 2 日間分割投与は、4.5 オンスの SUPREP Bowel Prep Kit の 2 回の投与（大腸内視鏡検査前日の夕方の初回投与と翌朝の 2 回目の投与）からなる。
各投与は、SUPREP Bowel Prep Kit のボトル 1 本と、追加の水からなる。腸管洗浄（本剤 2 本使用）に要する液体の総量は 2.25 クォートである。
12 歳以上の小児及び/又はその介護者に推奨される用法・用量は以下のとおりである:
投与 1-大腸内視鏡検査前日:

- 軽い朝食を摂っても良いが、もしくは透明な液体（固形食なし）のみを摂取する。
- 内視鏡検査前日の夕方、SUPREP Bowel Prep Kit の 1 本の内容物を付属の調合用容器に注ぐ。
- 容器の 12 オンスのラインまで冷水を加えて混和し、全量を服用する。
- 続けて容器の 12 オンスのラインまで注いだ水を 1 時間かけて 2 杯飲用する。

投与 2-大腸内視鏡検査日:

- 透明な液体のみを摂取し続ける。
- 内視鏡検査当日の午前（夕方の投与 10～12 時間後）に、SUPREP Bowel Prep Kit の 2 本目のボトルの内容物を付属の調合用容器に注ぐ。
- 容器の 12 オンスのラインに冷水を加えて混和し、全量を服用する。
- 続けて容器の 12 オンスのラインまで注いだ水を 1 時間かけて 2 杯飲用する。
- 検査の少なくとも 2 時間前までに、本剤全量及び必要な水分摂取を完了すること。

3 剤形及び含量

- SUPREP Bowel Prep Kit (成人用):1 本中に硫酸ナトリウム 17.5g、硫酸カリウム 3.13g、硫酸マグネシウム 1.6g を含有する、澄明～わずかに混濁した液剤、6 オンス入りのボトル 2 本。
- SUPREP Bowel Prep Kit (12 歳以上の小児用):1 本中に硫酸ナトリウム 13.13g、硫酸カリウム 2.35g、硫酸マグネシウム 1.2g を含有する、澄明～わずかに混濁した液剤、4.5 オンス入りの 2 本。

本品を指示に従い希釈したとき、液は無色澄明である。

4 禁忌

SUPREP Bowel Prep Kit は、以下の状態では禁忌である。

- 消化管閉塞又はイレウス[警告及び使用上の注意(5.6)の項参照]
- 腸管穿孔[警告及び注意(5.6)の項参照]
- 中毒性大腸炎または中毒性巨大結腸症
- 胃内容うっ滞
- 本剤の成分に対する過敏症

5 警告及び使用上の注意

5.1 重篤な体液および血清化学的異常

すべての患者に対し、本剤の服用前、服用中及び服用後は適度の水分補給を行うよう指導すること。本剤服用後に激しい嘔吐又は脱水の徴候が現れた場合には、大腸内視鏡検査後の臨床検査［電解質、クレアチニン、血中尿素窒素（BUN)］の実施を検討すること。

体液及び電解質異常により、心不整脈、痙攣発作、腎機能障害等の重篤な有害事象を起こすことがある。電解質異常のある患者では、本剤による前処置を行う前に補正を行うこと。また、体液及び電解質異常のリスクを増大させる病態の患者又はそのような薬剤を使用している患者、あるいは痙攣発作、不整脈、腎機能障害等の有害事象のリスクを増大させる可能性がある病態の患者又はそのような薬剤を使用している患者に本剤を処方する際には注意すること。[「薬物相互作用」（7.1）参照]

本剤の投与により、一過性の尿酸上昇を起こすことがある［「副作用」（6.1）参照]。痛風患者で

は、尿酸値変動が起きた場合、急性発作が起こるおそれがある。痛風又はその他の尿酸代謝障害のある患者に本剤を投与する際は、尿酸が上昇する可能性について投与前に検討すること。

5.2 心不整脈

まれではあるが、腸管洗浄用のイオン浸透圧性下剤の使用に関連した重篤な不整脈が報告されている。不整脈のリスクが高い患者（例：QT 延長、コントロール不良な不整脈、亜急性心筋梗塞、不安定狭心症、うっ血性心不全又は心筋症の既往歴のある患者）に本剤を処方する際には注意すること。心不整脈のリスクが高い患者では、投与前及び大腸内視鏡検査後に ECG の実施を検討すること。

5.3 痙攣発作

痙攣発作の既往のない患者において、腸管洗浄剤の使用に関連した全身性強直性間代性発作及び／又は意識消失が報告されている。痙攣発作の症例では、電解質異常（例：低ナトリウム血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、低マグネシウム血症）及び血清浸透圧低値との関連性が指摘されている。神経学的異常は、体液及び電解質異常の補正によって回復した。

痙攣発作の既往歴のある患者及び痙攣発作のリスクが高い患者（三環系抗うつ薬など痙攣閾値を低下させる薬剤を使用している患者、アルコール又はベンゾジアゼピン離脱中の患者、低ナトリウム血症の既往又は疑いのある患者等）[薬物相互作用(7.1 参照)]に本剤を処方する際には注意すること。

5.4 腎障害のリスクのある患者への投与

腎機能障害のある患者又は腎機能に影響を及ぼす可能性のある薬剤（利尿薬、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬、非ステロイド性抗炎症薬等）を併用している患者に本剤を処方する際には注意すること[薬物相互作用(7.1)の項参照]。これらの患者は腎損傷のリスクがあると考えられる。これらの患者には、適度な水分補給の重要性について指導し、ベースライン時及び大腸内視鏡検査後の臨床検査（電解質、クレアチニン、BUN）の実施を検討すること[特定の集団への使用(8.6)を参照]。

5.5 大腸粘膜潰瘍及び虚血性大腸炎

浸透圧性下剤の投与は大腸粘膜のアフタ性潰瘍を引き起こすおそれがあり、入院を要するような、より重篤な虚血性大腸炎の症例も報告されている。刺激性下剤と本剤を併用した場合、これらのリスクが高まる可能性がある。[薬物相互作用(7.3 参照)]。炎症性腸疾患（IBD）の既往又は疑いのある患者では、大腸内視鏡所見を診断する際に腸管前処置による粘膜潰瘍の可能性を考慮すること。

5.6 重大な消化器疾患患者への投与

消化管閉塞又は穿孔を疑う場合には、本剤投与前にこれらの疾患でないことを確認する検査を行うこと[禁忌(4)参照]。

重度の活動性潰瘍性大腸炎のある患者には、慎重に投与すること。

5.7 誤嚥

嘔吐反射障害またはその他の嚥下異常のある患者は、薬液の逆流または誤嚥のリスクがある。本剤の投与中は、これらの患者を観察すること。これらの患者には慎重に使用すること。

6 副作用

腸管用製剤の以下の重要な副作用については、添付文書の別の箇所に記載されている:

- 重篤な体液及び血清電解質の異常[警告・使用上の注意(5.1)の項参照]
- 心不整脈[警告および使用上の注意(5.2)参照]
- 痙攣発作[警告・使用上の注意(5.3)参照]
- 腎障害のリスクのある患者への投与[警告及び使用上の注意(5.4)の項参照]
- 大腸粘膜潰瘍及び虚血性大腸炎[警告及び使用上の注意(5.5)参照]
- 重大な消化器疾患のある患者[警告及び使用上の注意(5.6)参照]
- 誤嚥[警告及び使用上の注意(5.7)参照]

6.1 臨床試験結果

臨床試験は非常に多様な条件下で実施されるため、医薬品の臨床試験で認められた副作用発現率は、別の医薬品の臨床試験で認められた発現率と直接比較することはできず、実際に認められた発現率を反映していない可能性がある。

成人

SUPREP Bowel Prep Kit の安全性は、大腸内視鏡検査を受ける成人患者 379 例を対象とした多施設無作為化実薬対照試験で評価された[臨床試験(14)参照]。

主な副作用

SUPREP Bowel Prep Kit または対照薬（ポリエチレングリコールおよび電解質（PEG + E）を含む腸管洗浄剤）を 2 日間分割投与で投与された患者の少なくとも 2%で報告された、主な副作用を表 1 に示す。

表 1　無作為化実薬対照試験において大腸内視鏡検査を受けた成人患者でよくみられる副作用*

症状	2日間分割投与	
	SUPREP (%) N=190	PEG + E 製剤 (%) N=189
全身の不快感	54	67
腹部膨満	40	52
腹痛	36	43
悪心	36	33
嘔吐	8	4

* 患者の少なくとも 2%で報告されている

臨床検査値異常

SUPREP Bowel Prep Kit または PEG+E 製剤のいずれかを 2 日間分割投与で投与し、腸管洗浄を完了した後に重要な電解質および尿酸の新たな異常を発現した患者について、最も多く認められた臨床検査値異常（いずれかの投与群で 10%以上、群間差が 2%以上）を表 2 に示す。

表 2　ベースラインの血清化学検査が正常で、2 日間分割投与で異常値に移行した成人患者 [1]

		大腸内視鏡検査当日 N（%）[2]	**30日目 N (%) [2]**
重炭酸塩(低)	SUPREP	20 (13)	7 (4)
	PEG +電解質	24 (15)	4 (3)
ビリルビン、総量(高値)	SUPREP	14 (9)	0 (0)
	PEG +電解質	20 (12)	3 (2)
BUN (高値)	SUPREP	2 (2)	14 (11)
	PEG +電解質	4 (3)	19 (15)
カルシウム(高値)	SUPREP	16 (10)	8 (5)
	PEG +電解質	6 (4)	6 (4)
塩化物(高)	SUPREP	4 (2)	6 (4)
	PEG +電解質	20 (12)	6 (4)
浸透圧(高値)	SUPREP	8 (6)	NA
	PEG +電解質	19 (13)	NA
尿酸(高値)	SUPREP	27 (24)	13 (12)
	PEG +電解質	12 (10)	20 (17)

[1] この試験は、この表で報告された臨床検査値異常に関する比較主張を支持するようにはデザインされていなかった。

[2] N=ベースラインが正常であった患者のうち、関心のある時点で異常値を示した患者の割合 (n/N)。

頻度の低い副作用

完全房室ブロック（1 例）及びクレアチンキナーゼ増加

未承認使用による副作用

成人患者 408 例を対象とした別の試験では、2 日間分割投与と比較して、前日 1 日投与にて SUPREP Bowel Prep Kit を投与された患者において、以下の副作用及び臨床検査値異常の発現率が高かったことが報告されている。

- 全体的な不快感、腹部膨満、吐き気、嘔吐
- 総ビリルビン(高値)、BUN (高値)、クレアチニン(高値)、浸透圧(高値)、カリウム(高値)、尿酸(高値)

検査前日の夕方のみの前日 1 日投与法での SUPREP Bowel Prep Kit の投与は推奨されない。

12 歳から 16 歳までの小児

SUPREP Bowel Prep Kit の安全性は、12 歳～16 歳の小児患者 89 例を対象とした単回用量設定臨床

試験において評価された[臨床試験(14)の項参照]。SUPREP Bowel Prep Kit を投与された小児患者26 例（4.5 オンスを 2 回投与）において、主な副作用（> 10%）は悪心、腹痛、腹部膨満感、嘔吐であった。

7 薬物相互作用

7.1 水分および電解質異常のリスクを増大させる可能性のある薬剤

体液・電解質異常のある状況で、発作、不整脈、QT 延長の有害事象のリスクを増大させる可能性のある薬剤を服用している患者や、体液・電解質異常のリスクを増大させる薬剤を服用している患者に SUPREP Bowel Prep Kit を処方する際には注意すること[警告及び使用上の注意(5.1、5.2、5.3、5.4)参照]。

7.2 薬物吸収低下の可能性

SUPREP Bowel Prep Kit は他の併用薬の吸収を低下させる可能性がある[用法・用量(2.1)参照]。
内服薬は、SUPREP Bowel Prep Kit の各投与を開始する少なくとも 1 時間前に投与すること。
マグネシウムによるキレート化を避けるため、テトラサイクリン系抗生物質およびフルオロキノロン系抗生物質、鉄、ジゴキシン、クロルプロマジン、ペニシラミンについては、SUPREP Bowel Prep Kit 投与の少なくとも 2 時間前または 6 時間以上後に投与する。

7.3 刺激性下剤

刺激性下剤と SUPREP Bowel Prep Kit の同時使用は、粘膜潰瘍形成または虚血性大腸炎のリスクを増大させる可能性がある。SUPRPEP Bowel Prep Kit 服用中は刺激性下剤（ビサコジル、ピコスルファートナトリウム等）の使用を避けること[警告・使用上の注意(5.5)参照]。

8 特定の集団への投与

8.1 妊婦

リスクサマリー
妊婦における SUPREP Bowel Prep Kit の使用について、重大な先天異常、流産、母体または胎児の有害な転帰の薬物関連リスクを評価するためのデータは得られてない。なお、硫酸ナトリウム、硫酸カリウム及び硫酸マグネシウム（SUPREP Bowel Prep Kit）を用いた動物生殖試験は実施されていない。
適応対象集団に対する重大な先天異常および流産の推定される背景リスクは不明である。全ての妊娠は、先天異常、喪失、または他の有害な転帰の背景リスクを有する。米国の一般集団では、臨床的に認識されている妊娠における重大な二胎欠損および流産の推定背景リスクは、それぞれ 2%～4%および 15%～20%である。

8.2 授乳婦

リスク要約
ヒトまたは動物の乳汁中における SUPREP Bowel Prep Kit のプレゼンス、乳児への影響、または乳汁産生への影響に関するデータは入手できていない。母乳育児の発達上および健康上の影響は、母親の SUPREP Bowel Prep Kit の臨床的必要性、および SUPREP Bowel Prep Kit による母乳育児の子供に対する潜在的な有害作用、または基礎にある母親の状態とともに考慮されるべきである。

8.4 小児等への投与

SUPREP Bowel Prep Kit （4.5 オンス 2 回投与）の安全性と有効性は、12 歳以上の小児患者における大腸内視鏡検査の前処置として、腸管洗浄のために確立されている。この年齢層における SUPPREP Bowel Prep Kit の使用は、成人を対象とした SUPREP Bowel Prep Kit の適切かつ良好な対照試験および 12 歳から 16 歳の小児患者 89 例を対象とした単回用量範囲の対照試験から得られたエビデンスによって支持されている[臨床試験(14)参照]。小児を対象とした試験では、SUPREP Bowel Prep Kit （2 回 6 オンス投与）はさらなる有益性を示さず、SUPREP Bowel Prep Kit （2 回 4.5 オンス投与）と比較して消化器系の副作用を報告した患者が多かった。したがって、12 歳以上の小児患者には SUPREP Bowel Prep Kit （6 オンス 2 回投与）は推奨されない[用法・用量(2.3)の項参照]。この小児集団における SUPREP Bowel Prep Kit （2 回 4.5 オンス投与）の安全性プロファイルは、成人で認められた安全性プロファイルと同様であった[副作用(6.1)の項参照]。
12 歳未満の小児患者における SUPREP Bowel Prep Kit の安全性及び有効性は確立していない。

8.5 高齢者への投与

臨床試験で SUPREP Bowel Prep Kit が投与された 375 例のうち、94 例(25%)は 65 歳以上、25 例(7%)は 75 歳以上であった。SUPREP Bowel Prep Kit の推奨する 2 日間分割投与として投与した場合の安全性及び有効性について、高齢患者と若年患者で全般的な差は認められなかった。高齢患者は、SUPREP Bowel Prep Kit を 1 日製剤として投与した場合、より多くの嘔吐を報告した（推奨する投与方法ではない）。高齢者では、肝機能、腎機能又は心機能が低下している可能性が高く、体液及び電解質の異常に起因する副作用が発現しやすくなるおそれがある[「警告・使用上の注意(5.1)」の項参照]。

8.6 腎機能障害

腎機能障害のある患者又は腎機能に影響を及ぼす可能性のある併用薬を服用している患者には、SUPREP Bowel Prep Kit を慎重に使用すること。これらの患者は腎障害のリスクがあると考えられる。これらの患者に SUPREP Bowel Prep Kit の使用前、使用中および使用後に十分な水分補給の重要性を指導し、これらの患者ではベースラインおよび結腸鏡検査後の臨床検査（電解質、クレアチニン、および BUN）の実施を考慮する[警告および使用上の注意(5.4)を参照]。

10 過量投与

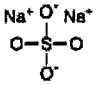
SUPREP Bowel Prep Kit の推奨用量以上の過量投与は、脱水や循環血液量減少だけでなく、重度の電解質障害につながる可能性があり、これらの障害の徴候や症状を伴う。[警告及び使用上の注意(5.1、5.2、5.3)の項参照]水分及び電解質の異常を監視し、対症療法を行うこと。

11 性状

SUPREP Bowel Prep Kit （硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウム）内用液（成人用）は浸透圧性下剤で、それぞれ液剤 6 オンスを含む 2 本のボトルとして用意されている。
本剤は、1 本中に硫酸ナトリウム 17.5g、硫酸カリウム 3.13g 及び硫酸マグネシウム 1.6g を含む。
添加物として、クエン酸（USP）、香味成分、リンゴ酸（FCC）、安息香酸ナトリウム（NF）、スクラロース、精製水（USP）を含有する。

SUPREP Bowel Prep Kit （硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウム）内用液（12 歳以上の小児用）は浸透圧性下剤で、それぞれ液剤 4.5 オンスを含む 2 本のボトルとして用意されている。本剤は、1 本中に硫酸ナトリウム 13.13g、硫酸カリウム 2.35g 及び硫酸マグネシウム 1.2g を含む。添加物としては、クエン酸（USP）、香味成分、リンゴ酸（FCC）、安息香酸ナトリウム（NF）、スクラロース、精製水（USP）を含有する。

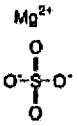
米国薬局方硫酸ナトリウム
化学名は Na_2SO_4 である。平均分子量は 142.04 である。
構造式は:



硫酸カリウム、FCC、精製
化学名は K_2SO_4 である。平均分子量は 174.26 である。
構造式は:



USP 硫酸マグネシウム
化学名は $MgSO_4$ である。平均分子量: 120.37。
構造式は:



各 SUPREP Bowel Prep Kit には、ポリプロピレン製の調合用容器が付属している。

12 臨床薬理

12.1 作用機序

硫酸塩は、吸収されにくい硫酸アニオンを形成する。吸収されていない硫酸アニオンとそれに付随するカチオンの浸透作用により、消化管内に水が滞留する。

12.2 薬力学

SUPREP Bowel Prep Kit を用いた正式な薬力学試験は実施されていない。

12.3 薬物動態

吸収・排泄

健康被験者 6 例に SUPREP Bowel Prep Kit を投与後、血清硫酸塩が最高点(T_{max})に達した時間は、初回投与後約 17 時間又は 2 回目投与後約 5 時間であり、その後、半減期 8.5 時間で減少した。

排泄

糞中排泄が硫酸塩の主要排泄経路であった。

特定の集団

腎機能障害のある患者

中等度腎機能障害(クレアチニンクリアランス 30～49mL/min)患者(N=6)を対象に、SUPREP Bowel Prep Kit 服用後の硫酸塩の体内動態を検討した。中等度腎機能障害患者では、健常被験者と比較して平均 AUC が 54%高く、平均 C_{max} が 44%高かった。

健康被験者及び中等度腎機能障害患者の平均硫酸塩濃度は、投与開始後 6 日目までにそれぞれのベースラインに戻った。初回投与後 30 時間にわたる硫酸塩の尿中排泄量は、中等度腎機能障害患者では健康被験者と比較して約 16%低かった。これらの差は臨床的に意味があるとは考えられない。

肝機能障害患者

軽度～中等度の肝機能障害患者(Child-Pugh 分類グレード A 及び B)を対象に、SUPREP Bowel Prep Kit 服用後の硫酸塩の体内動態が検討され、血清硫酸塩の全身曝露量（AUC 及び C_{max}）は健康被験者と肝機能障害患者で同程度であった（N=6)。

健康被験者及び軽度から中等度の肝機能障害患者の平均硫酸塩濃度は、投与開始後 6 日目までにそれぞれのベースラインに戻った。初回投与後 30 時間にわたる硫酸塩の尿中排泄は、肝機能障害患者と健康被験者で同程度であった。

13 非臨床毒性

13.2 動物毒性試験及び(又は)薬理試験

本剤に含まれるナトリウム、カリウム及びマグネシウムの硫酸塩を最大 28 日間ラット及びイヌに最大 1 日量 5 g/kg/日（ラットの場合、ヒト推奨用量 44g/日（体表面積に基づくと 0.89 g/kg）の約 0.9 倍、イヌの場合約 3 倍）として経口投与（強制）した。ラットでは、硫酸塩により下痢のほか、

電解質及び代謝異常（低クロール血症、低カリウム血症、低ナトリウム血症、血清浸透圧低下、血清重炭酸塩高値等）が認められた。腎機能の重大な変化は、雌雄ともにナトリウム分画排泄率増加、尿中ナトリウム及びカリウム排泄増加、アルカリ尿が認められた。また、雌では最高用量でクレアチニンクリアランスが有意に減少した。腎臓の顕微鏡的変化は認められなかった。イヌでは、硫酸塩により嘔吐、流涎過多、水の多飲、異常排泄物（軟便及び／又は粘液状便及び／又は下痢）、尿中 pH 及び尿中ナトリウム排泄増加が認められた。

14 臨床試験

成人

無作為化、単盲検、実薬対照、多施設共同試験において本剤の腸管洗浄効果を評価した。本試験では、成人患者 363 例が有効性解析の対象とされた。患者の年齢は 20～84 歳（平均年齢 55 歳）であり、54%は女性であった。人種の分布は、白人 86%、アフリカ系アメリカ人 9%、その他 5%であった。

本剤又は市販の PEG＋E 製剤のいずれかの群に患者を無作為に割り付けた。本試験において、本剤は 2 日間分割投与で投与された［「用法・用量」（2.1）参照］。PEG＋E 製剤も、ラベルに記載されている指示に従って 2 日間分割投与で投与した。本剤投与群では大腸内視鏡検査前日は軽めの朝食を取った後は透明な液体のみに制限した。PEG＋E 製剤投与群では朝食は通常の食事とし、昼食は軽めの食事を取ることを許可し、その後は透明な液体を摂取することとした。

有効性の主要評価項目は、割付内容を知らされていない大腸内視鏡実施者による評価で腸管洗浄が有効とされた患者の割合とした。本試験において、本剤投与群と PEG＋E 製剤投与群間で臨床的、統計学的に有意な差はみられなかった。下記の表 3 を参照のこと。

表 3: 腸管洗浄効果が得られた成人患者の割合

処置群	投与方法	例数	有効例[1] % (95%信頼区間)	本剤と PEG＋E 製剤の差 (95%信頼区間)
本剤（軽めの朝食）	2 日間分割投与	180	**97%** (94%, 99%)	**2%**[2] (-2%, 5%)
PEG＋E 製剤(普通食の朝食及び軽めの昼食)	2 日間分割投与	183	**96%** (92%, 98%)	

[1] 有効例：腸管洗浄度が Excellent（残便／残液はほとんどない）又は Good（少量の残便又は残液が存在するが、観察に支障をきたさない）と判定された患者。

[2] 四捨五入の影響により、表に記載された有効率の差と一致しない。

12 歳から 16 歳までの小児患者

SUPREP Bowel Prep Kit は、12 歳から 16 歳の小児患者 89 例を対象とした無作為化単盲検多施設共同用量設定実薬対照試験において、腸管洗浄について評価された。患者の大半は女性（57%）、白人（78%）、非ヒスパニック系または非ラテン系民族（91%）であった。平均年齢は 14 歳であった。体重の中央値は 60kg （範囲 32～155kg）であった。

患者を SUPREP Bowel Prep Kit （6 オンス 2 回）、SUPREP Bowel Prep Kit （4.5 オンス 2 回）または PEG 製剤に無作為に割り付けた。SUPREP Bowel Prep Kit（6 オンス投与 2 回）は、SUPREP Bowel Prep Kit （4.5 オンス投与 2 回）と比較して、さらなるベネフィットを示さず、消化器系の副作用を報告した患者が多かったため、12 歳以上の小児患者には SUPREP Bowel Prep Kit （6 オンス投与 2 回）は推奨されない[用法・用量(2.4)の項参照]。

SUPREP Bowel Prep Kit （4.5 オンス 2 回）群の患者は、大腸内視鏡検査前日の夕方に初回投与を行い、2 回目の投与は検査当日の朝に行う、2 日間分割投与法で製剤を服用した。対照群の患者は、大腸内視鏡検査前日の夕方に、承認された指示に従って調製物を服用した。

SUPREP Bowel Prep Kit 群の患者（4.5 オンス 2 回投与）には、大腸内視鏡検査前日に軽い朝食を摂取させ、翌日に大腸内視鏡検査が完了するまで透明な液体を摂取させた。対照群の被験者には、大腸内視鏡検査前日から翌日の大腸内視鏡検査終了まで、透明な液体のみを飲用させた。

有効性の主要評価項目は、大腸内視鏡医が評価した腸管洗浄が成功した患者の割合であり、受けた製剤の種類については知らされていなかった。

SUPREP Bowel Prep Kit （4.5 オンス 2 回投与）と経口 PEG 製剤の有効例の割合とそれに関連する 95%信頼区間を表 4 に示す。有効性は、SUPREP Bowel Prep Kit （2 回 4.5 オンス投与）群の体重 65kg 以上の患者（n=12）と体重が 65kg 未満の患者（n=15）とで同程度であった。

表 4:結腸洗浄効果が得られた 12 歳から 16 歳までの小児患者の割合

投与群	投与方法	N	有効例[1] % (95%信頼区間)	本剤 －PEGの差(95%信頼区間)
SUPREP Bowel Prep Kit 1回4.5オンス(軽い朝食あり)	2日間分割投与	26	85% (71%, 99%)	25%[2] (3%, 47%)
PEG+E製剤 (透明な液体のみ)	前日1日投与	32	59% (42%, 76%)	

[1] 有効例は、大腸内視鏡医によって腸管洗浄が「優良」（付着した糞便/体液が少量以下）または「良好」（検査に支障のない少量の糞便または体液）と評価された患者であった。
[2] 四捨五入効果のため、表中の有効率の差とは等しくない。

16 包装／保管及び取扱い

各 SUPREP Bowel Prep Kit （硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウム）内用液（成人用）（NDC 52268-012-01）：

- ボトル 2 本（1 本あたり、硫酸ナトリウム 17.5 グラム、硫酸カリウム 3.13 グラム、硫酸マグネシウム 1.6 グラムを含有、経口液剤 6 オンス、澄明～わずかに濁った液）（NDC 52268-011-01）。本品を指示に従ってして希釈したとき、液は無色澄明である。
- 調合用容器 1 つ（16 オンスのラインつき）

各 SUPREP Bowel Prep Kit （硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウム）内用液

（12 歳以上の小児患者用）（NDC 52268-112-01）：

- ボトル 2 本（1 本あたり、硫酸ナトリウム 13.13 グラム、硫酸カリウム 2.35 グラム、硫酸マグネシウム 1.2 グラムを含有、経口液剤 4.5 オンス、澄明～わずかに濁った液）（NDC 52268-111-01）。本品を指示に従ってして希釈したとき、液は無色澄明である。
- 調合用容器 1 つ（16 オンスのラインつき）

20℃～25℃ (68°F～77°F) で保管すること。15℃～30℃（59°F～86°F）までの温度変動は許容する。USP の室温管理を参照すること。

17 患者カウンセリング情報

患者および/または介護者に、FDA が承認した患者用添付文書（投薬ガイド）を読むよう指導する。患者または介護者に以下の内容を指導する:

- 投与前に SUPREP Bowel Prep Kit を希釈しなければならない。
- SUPREP Bowel Prep Kit の各投与後に追加の水を摂取しなければならない。
- 大腸内視鏡検査の前日には、軽い朝食または透明な液体（例えば、水、繊維を含まないリンゴまたはオレンジジュース、レモネード、コーヒー、お茶、またはチキンスープ）のみを摂取する。大腸内視鏡検査当日は、大腸内視鏡検査の 2 時間前までは透明な液体のみを摂取することができる。
- 大腸内視鏡検査の前処置の完了には、SUPREP Bowel Prep Kit を 2 回投与する必要がある。SUPREP Bowel Prep Kit のボトル 1 本は 1 回分である。
- SUPREP Bowel Prep Kit 服用中は他の下剤を服用しないこと。
- 固形食を摂取したり、牛乳を飲んだり、赤色や紫色のものを飲んだりしないこと。
- アルコールを飲まないこと。
- SUPREP Bowel Prep Kit の各投与開始前、1 時間以内に内服薬を服用しないこと。
- テトラサイクリン系またはフルオロキノロン系抗生物質、鉄、ジゴキシン、クロルプロマジン、またはペニシラミンを服用している場合は、これらの薬剤については SUPREP Bowel Prep Kit 投与の少なくとも 2 時間前および 6 時間以上後に服用すること[薬物相互作用(7.2 参照)]。
- 大腸内視鏡検査の少なくとも 2 時間前にすべての液体の摂取を中止する。
- SUPREP Bowel Prep Kit 服用後に重大な嘔吐や脱水の徴候が発現した場合、または心不整脈や発作を経験した場合は、担当の医療従事者に連絡すること[警告および使用上の注意(5.1、5.2、5.3)参照]。

Braintree Laboratories、Inc.配布 Braintree、MA 02185

米国特許第 6,946,149 号

1.6.2.2 IZINOVA / EZICLEN

IZINOVA 及び EZICLEN は、米国承認申請時のデータを用いて欧州及び中南米の各国で承認を取得している。英国及び欧州の IZINOVA の添付文書を以下に示す。

1.6.2.2.1 IZINOVA の添付文書（英国）（原文）

SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS

1 NAME OF THE MEDICINAL PRODUCT

Izinova concentrate for oral solution.

2 QUALITATIVE AND QUANTITATIVE COMPOSITION

This medicinal product is a concentrated sulphate-based saline solution to be further diluted in water before administration [see section 4.2]. One treatment comprises the intake of two bottles. The content of each of the two bottles is identical. Quantities of active ingredients in one and two bottles are presented below:

	1 bottle containing about 176 ml concentrate (195.375 g)	2 bottles corresponding to 2 x about 176 ml concentrate (390.750 g)
Sodium sulphate anhydrous	17.510 g	35.020 g
Magnesium sulphate heptahydrate	3.276 g	6.552 g
Potassium sulphate	3.130 g	6.260 g

The total content of electrolyte ions is as follows:

	Content in g		Content in mmol	
	1 bottle	2 bottles	1 bottle	2 bottles
Sodium*	5.683	11.366	247.2	494.4
Potassium	1.405	2.81	35.9	71.8
Magnesium	0.323	0.646	13.3	26.6
Sulphate	14.844	29.688	154.5	309.0

* derived from sodium sulphate (active ingredient) and sodium benzoate (excipient).

For the full list of excipients, see section 6.1.

3 PHARMACEUTICAL FORM

Concentrate for oral solution.
Clear to slightly hazy solution.

4 CLINICAL PARTICULARS

4.1 Therapeutic indications

Izinova is indicated in adults for bowel cleansing prior to any procedure requiring a clean bowel (e.g. bowel visualisation including endoscopy and radiology or surgical procedure).
Izinova is not a treatment for constipation.

4.2 Posology and method of administration

Posology

Adults

Two bottles of Izinova are needed for appropriate cleansing of the bowel. Prior to administration, the content of each bottle must be diluted in water, using the cup provided, to a total volume of approximately 0.5 litres, and must be followed by the ingestion of an additional 1 litre of water or clear liquid within 2 hours.

Authorised clear liquids are: water, tea or coffee (no milk or non-dairy creamer), fizzy (carbonated) or still (non-carbonated) soft drinks, strained fruit juices without pulp (not coloured red or purple), clear soup or soup strained to remove any solids.

In total, the volume of liquid intake required for bowel cleansing is approximately 3 litres taken orally prior to the procedure. This medicine can be taken either as a split-dose (two-day; with the first bottle taken the night before the procedure, and the second to be taken the following morning), or as a one-day oral preparation as described below (see *Method of administration*). The exact regimen and rate of ingestion of Izinova may be determined by the physician.

If allowed by the timing of the procedure, the split-dose regimen should be favoured over the one-day regimen. The one-day dose regimen is a potentially useful alternative regimen.

Method of administration

SPLIT-DOSE (TWO-DAY) REGIMEN

The day before the procedure:

Early in the evening prior to the procedure (e.g.: 6:00 pm), the following instructions should be followed:

- The content of one bottle of Izinova should be poured into the cup provided in the package and should be diluted with water to the fill line (i.e.: about 0.5 litres).
- The patient should drink this diluted solution followed by two additional cups filled to the fill line with water or clear liquid (i.e.: approximately 1 litre) over the next two hours.

The day of the procedure:

On the morning of the procedure (10 to 12 hours after the evening dose), the instructions from the previous evening should be repeated:

- The content of the second bottle of Izinova should be poured into the cup provided in the package and should be diluted with water to the fill line (i.e.: about 0.5 litres).
- The patient should drink this diluted solution followed by two additional cups filled to the fill line with water or clear liquid (i.e.: approximately 1 litre) over the next two hours.

The intake of the whole diluted solution of Izinova and additional liquid (water or clear liquid) should be completed:

- In the absence of anaesthesia, at least one hour prior to the start of the procedure.
- In case of anaesthesia, usually at least 2 hours prior to the start of the procedure, in accordance with the instructions of the anaesthetist.

ONE-DAY DOSING REGIMEN (alternative dosing regimen for use depending on individual patient clinical requirement)

The evening before the procedure:
Early in the evening prior to the procedure (e.g.: 6:00 pm):

- The content of one bottle of Izinova should be poured into the cup provided in the package and should be diluted with water to the fill line (about 0.5 litres).
- The patient should drink this diluted solution followed by two additional cups filled to the fill line with water or clear liquid (i.e.: approximately 1 litre) over the next two hours.

Approximately 2 hours after the start of the first dose (e.g.: 8:00 pm):

- The content of the second bottle of Izinova should be poured into the cup provided in the package and diluted with water to the fill line (about 0.5 litres).
- The patient should drink this diluted solution followed by two additional cups filled to the fill line with water or clear liquid (i.e.: approximately 1 litre) over the next two hours.

The intake of the whole diluted solution of Izinova and additional liquid (water or clear liquid) should be completed:
- In the absence of anaesthesia, at least one hour prior to the start of the procedure.
- In case of anaesthesia, usually at least 2 hours prior to the start of the procedure, in accordance with the instructions of the anaesthetist.

After the procedure
In order to replace fluid lost during the preparation for the procedure, patients should be encouraged to drink a sufficient amount of fluids afterwards to maintain adequate hydration.

Dietary restrictions
The day prior to the procedure, a light breakfast may be consumed. Afterwards the patient should only have clear liquids for lunch, dinner and any other meals until the procedure is performed. Red and purple liquids, milk and alcoholic beverages should be avoided.

Special populations

Elderly population
No overall differences in safety or efficacy were observed between elderly patients and other patients during the clinical development of Izinova [see section 5.1]. Dose adjustment is not required in the elderly patients however; special precautions for use should be taken in this population as for any high-risk population [see section 4.4].

Patients with renal impairment
Insufficient data are available for this population. Dose adjustment is not required in the patients with mild to moderate renal impairment however special precautions should be taken in this population as for any high-risk population. Izinova should not be used in patients with severe renal impairment (see sections 4.3 and 4.4).

Patients with hepatic impairment

Insufficient data are available for this population. Dose adjustment is not required in the patients with hepatic impairment however special precautions should be taken in this population as for any high-risk population (see section 4.4).

Paediatric population

The safety and efficacy of Izinova in the paediatric population (i.e. patients below 18 years old) have not yet been established. No data are available (see section 5.1).

4.3 Contraindications

Izinova is contraindicated in patients with the following conditions:

- Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients listed in section 6.1
- Congestive heart failure
- Serious deteriorations in general health such as severe dehydration
- Acute phases of intestinal tract inflammation including Crohn's disease and ulcerative colitis
- Acute abdominal disorders subject to surgery such as acute appendicitis
- Patients likely to present with or who already have a gastrointestinal obstruction or stenosis
- Known or suspected gastrointestinal perforation
- Disorders of gastric emptying (e.g. gastroparesis, gastric stasis)
- Patients likely to present with or who already have an Ileus
- Toxic colitis or toxic megacolon
- Nausea and vomiting
- Ascites
- Severe renal insufficiency (glomerular filtration rate <30 ml/min/1.73m^2).

4.4 Special warnings and precautions for use

Electrolyte disorders and dehydration:

- Given the potential risk of severe electrolyte disorders, the benefit/risk ratio of Izinova needs to be carefully considered before initiating treatment in at-risk populations. Special attention should be given when prescribing Izinova to any patients with regard to known contraindications, and special precautions for use, including the importance of adequate hydration.
- All patients should be advised to hydrate adequately before, during and after the use of Izinova. If a patient develops significant vomiting or signs of dehydration after taking the medicine, rehydration measures should be set up to avoid the potential risks of serious complications associated with fluid and electrolyte disturbances (such as seizure and cardiac arrhythmia). In addition, performing pre-procedure laboratory tests (electrolytes, creatinine and blood urea nitrogen) should be considered. The patient should be advised to drink as much additional water or clear liquids as necessary to maintain an appropriate level of hydration.

At-risk patients:

- In debilitated fragile patients, elderly patients, those with clinically significant renal, hepatic or cardiac impairment and those at risk of electrolyte imbalance, the physician should consider performing a baseline and post-treatment electrolyte and renal function tests.
- Patients presenting dehydration or patients with electrolyte abnormalities should have them corrected before administration of the bowel cleansing preparation. In addition, use caution in

patients with conditions, or who are using medications, that increase the risk of fluid and electrolyte disturbances (including hyponatraemia and hypokalaemia) or may increase the risk of potential complications. In this case, patients should be appropriately monitored.
- There is a theoretical risk that QT interval prolongation may occur as a result of electrolyte imbalance.

Use with caution in patients with:
- Impaired gag reflex and patients prone to regurgitation or aspiration. Such patients should be observed during administration of the bowel cleansing preparation.
- Gastrointestinal hypomotility disorders or a history of medical conditions or gastrointestinal surgery that predispose to hypomotility disorders.

Hyperuricaemia:
- Izinova can cause temporary mild to moderate elevations in uric acid [see section 4.8]. The potential for uric acid elevation should be considered before administering Izinova to patients with history of gouty manifestation or hyperuricaemia (see section 4.8).

Additional information:
- Izinova is not for direct ingestion. Direct ingestion of the undiluted solution may increase the risk of nausea, vomiting, dehydration and electrolyte disturbances. Each bottle must be diluted with water and taken with additional water as recommended to ensure patient tolerance.
- This medicinal product contains 247.2 mmol (or 5.683 g) sodium per bottle. To be taken into consideration by patients on a controlled sodium diet.
- This medicine contains 35.9 mmol (or 1.405 g) potassium per bottle. To be taken into consideration by patients with reduced kidney function or patients on a controlled potassium diet.

4.5 Interaction with other medicinal products and other forms of interaction

As for any other bowel cleansing preparations:
- Use caution in patients using calcium channel blockers, diuretics, lithium treatment, or medications that might affect electrolyte levels.
- Caution is also advised when taking medicines known to prolong the QT interval.
- Diarrhoea is the expected outcome and concomitant oral medication administered within 1 to 3 hours of the start of the treatment and until the end of the cleansing process may be flushed from the gastrointestinal tract and the medication may not be absorbed properly. The therapeutic effect of regularly taken oral drugs with a narrow therapeutic index or short half-life (e.g. oral contraceptives, antiepileptic drugs, antidiabetics, antibiotics, levothyroxine, digoxin…) may be particularly affected.

4.6 Fertility, pregnancy and lactation

Pregnancy

Animal reproduction studies have not been conducted with sodium, magnesium and potassium sulphates [see section 5.3].

There are no data from the use of this product in pregnant women.

Izinova is not recommended during pregnancy.

Breast-feeding

It is unknown whether Izinova is excreted in human milk.
A risk to the newborns/infants cannot be excluded.
Breast-feeding should be discontinued during treatment with Izinova until 48 hours after receiving the second dose of Izinova.

Fertility
No fertility data are available.

4.7 Effects on ability to drive and use machines
Izinova has no influence on the ability to drive or use machines.

4.8 Undesirable effects
Summary of the safety profile
Diarrhoea is the expected outcome of the bowel cleansing preparation; therefore this occurs after Izinova ingestion. As with any intervention of this type, undesirable effects occur in the majority of patients. The most commonly reported adverse drug reactions from clinical trials and post-marketing experience are discomfort, abdominal distension, abdominal pain, nausea, and vomiting.
During clinical trials more patients reported vomiting when Izinova was given as a one-day preparation than when split-dose regimen was followed.

Tabulated summary of adverse reactions
The frequency of adverse drug reactions to Izinova is classified as follows:
Very common (≥1/10); common (≥1/100 to <1/10); unconmon (≥1/1,000 to <1/100), rare (≥1/10,000 to <1/1,000), very rare (< 1/10,000), unknown (cannot be estimated from the available data).

The table below lists adverse drug reactions collected from clinical trial data, and includes events experienced by individual patients. Additionally, adverse events reported in post-marketing are included.

System Organ Class	Frequency	Adverse Drug Reaction
Immune System Disorders	Unknown (post-marketing data)	Hypersensitivity (including urticaria, pruritus, rash, erythema, dyspnoea, throat tightness)
Nervous System Disorders	Uncommon	Headache, dizziness
Gastrointestinal Disorders	Very common	Abdominal distension, abdominal pain, nausea, vomiting
	Uncommon	Anorectal discomfort, dry mouth
Renal and Urinary Disorders	Uncommon	Dysuria
General Disorders and Administration Site Conditions	Very common	Discomfort
	Uncommon	Chills
Investigations	Uncommon	Aspartate aminotransferase increased, blood creatine phosphokinase increased, blood lactate dehydrogenase increased, blood phosphorus increased, hyperbilirubinaemia, blood chemistry disturbances including hyponatraemia, hypokalaemia, hypocalcaemia *and* hyperuricaemia

Additional information on special populations

Temporary elevations in uric acid have been observed during clinical trials. For patients with history of gouty manifestation or with hyperuricaemia, see section 4.4.

No overall differences in safety were observed between the elderly population and the other patients during the clinical development of Izinova [see section 5.1]. However special precautions for use should be taken in elderly patients as for any high-risk population [see section 4.4].

For patients with renal or hepatic impairment, see sections 4.3 and 4.4.

Reporting of suspected adverse reactions

Reporting suspected adverse reactions after authorisation of the medicinal product is important. It allows continued monitoring of the benefit/risk balance of the medicinal product. Healthcare professionals are asked to report any suspected adverse reactions via the Yellow Card Scheme at: www.mhra.gov.uk/yellowcard or search for MHRA Yellow Card in the Google Play or Apple App Store.

4.9 Overdose

In case of overdose or misuse (e.g.: non-dilution of the preparation and/or insufficient water intake), nausea, vomiting, diarrhoea and electrolyte disturbances would be expected. Conservative measures are usually sufficient; oral rehydration therapy should be given. In the rare event of overdose triggering a severe metabolic disturbance, intravenous rehydration should be used.

5 PHARMACOLOGICAL PROPERTIES

5.1 Pharmacodynamic properties

Pharmacotherapeutic group: osmotically acting laxative.
ATC code: A06AD10 (mineral salts in combination).

Mechanism of action

Izinova is an osmotic laxative. Its mechanism of action primarily relies on the limited and saturable sulphate active transport process. Saturating the gastrointestinal transport mechanism leaves sulphate in the bowel. The osmotic effect of unabsorbed sulphate causes water to be retained in the bowel and leads to bowel cleansing.

Pharmacodynamic effects

The osmotic effect of the unabsorbed ions, when ingested with a large volume of water, produces a copious watery diarrhoea. In clinical trials, the mean time until a clear diarrhoea was about 6.3 hours when the doses were separated by 12 hours and about 2.8 hours when they were consumed 1 hour apart.

Clinical efficacy and safety

Clinical efficacy of Izinova was demonstrated in two randomised, actively-controlled, multi-centre, investigator-blinded phase III pivotal clinical trials.
The primary efficacy analysis was based on the cleansing success or failure rate determined for each subject. For statistical analysis, a bowel cleansing graded either 'good' or 'excellent' was considered 'successful' while those graded either 'poor' or 'fair' were considered 'failures'. Those who did not undergo colonoscopy were considered treatment failures.

Results of the studies, which compared Izinova to a 2-litre polyethylene glycol (PEG) plus electrolytes solution, respectively administrated in split-dose regimen (379 patients randomised, 356 patients in the per protocol (PP) population) and in one-day dosing regimen (408 patients randomised, 364 patients in the PP population), show the non-inferiority of Izinova compared to the 2-litre PEG-based product in both dosing regimen conditions regarding primary endpoint: i.e. the rate of bowel cleansing graded either excellent or good of Izinova and the 2-litre PEG-based product was similar (results of PP population):

- for the split-dose regimen : 97.2% and 96.1%, for Izinova and the 2-litre PEG-based product respectively [with a CI95% : -2.7 to 4.8 within the predefined margin of 15%] ;
- for the one-day regimen : 84% versus 82.9%, for Izinova and the 2-litre PEG-based product respectively [with a CI95% ; -6.5 to 8.8 within the predefined margin of 15%.

Adverse events were predominantly gastrointestinal as expected for any bowel cleansing agent; abdominal distension, abdominal pain nausea and vomiting were the most frequent symptoms reported.

Paediatric population

The European Medicines Agency has waived the obligation to submit the results of studies with Izinova in infants from birth to 6 months old and has deferred the obligation to submit the results of studies with the medicine in the rest of the paediatric population, i.e.: in the sub-sets from 6 months to 17 years old, inclusive [see section 4.2 for information on paediatric use].

5.2 Pharmacokinetic properties

Sulphate absorption is a limited and saturable active transport process; absorbed sulphate is excreted primarily via the kidneys. After administration of a clinical formulation with the same sulphate content as Izinova in six healthy volunteers, according to the split-dose regiment, i.e. two doses separated by 12 hours, the maximum serum concentration of sulphate was observed approximately 16 hours after the first half dose and 5 hours after the second dose [C max: 499.50 µmol/l (CV: 33.03%) in comparison to baseline values of 141 – 467 µmol/l mean 335 µmol/l (CV: 34.40%)]. Serum concentration then declined with a half-life of 8.5 hours (CV: 53.76%). Faecal excretion was the primary route of sulphate elimination (about 70% of the amount administered).
The systemic exposure (AUC and C_{max}) to sulphate after Izinova was also compared between healthy volunteers, six patients with moderate renal impairment (creatinine clearance of 30 to 49 ml/min) and six patients with mild-moderate hepatic impairment (Child-Pugh grades A (N=5) and B (N=1)), respectively. Renal impairment resulted in a decrease in the amount of sulphate excreted into urine. Consequently, the mean AUC and C_{max} values were about 50% higher compared to healthy subjects. Systemic exposure to sulphate was not affected by hepatic impairment. The serum sulphate concentrations returned to baseline by Day 6 after Izinova administration in all three groups investigated. In this study Izinova use did not lead to clinically significant hypersulphataemia in patients with hepatic or renal impairment.

5.3 Preclinical safety data

No reproductive toxicity studies or studies to evaluate the mutagenic or carcinogenic potential have been performed with the combination of sodium, magnesium and potassium sulphate salts.

Limited non-clinical data reveal no special hazard for humans based on studies of repeated dose toxicity.

The sodium, magnesium and potassium sulphate salts are unlikely to represent a risk for the environment and no specific precautionary and safety measures have to be taken for the storage and administration of the drug product containing these drug substances. For special precautions for disposal, see section 6.6.

6 PHARMACEUTICAL PARTICULARS

6.1 List of excipients

Sodium benzoate (E211)
Citric acid, anhydrous
Malic acid
Sucralose
Purified water
Fruit cocktail flavour.

Composition of the fruit cocktail flavour:
Natural and synthetic flavouring substances, propylene glycol E1520, ethyl alcohol, acetic acid and benzoic acid E210.

6.2 Incompatibilities

In the absence of compatibility studies, this medicinal product must not be mixed with other medicinal products.

6.3 Shelf life

3 years.

After first opening of the bottle and/or diluting in water, the solution should be used immediately.

6.4 Special precautions for storage

This medicinal product does not require any special temperature storage conditions.
Store in the original package in order to protect from light.
For storage conditions after first opening/dilution of the medicinal product, see section 6.3.

6.5 Nature and contents of container

About 176 ml concentrate in a light amber bottle (polyethylene terephtalate) with a child-resistant closure (high density polyethylene).

One cup (polypropylene) with a fill line defining a volume of about half a litre is provided with the bottles, to be used as a dilution and administration device.

Pack size of two bottles and one cup available as:
1 pack of two bottles and one cup
24 x 1 pack of two bottles and one cup
6 x 24 (=144) x 1 pack of two bottles and one cup
14 x 24 (=336) x 1 pack of two bottles and one cup

Not all pack sizes may be marketed.

6.6 Special precautions for disposal

This product must be diluted before use with the amount of water stated in the method of administration [see section 4.2].

No special requirements for disposal.

7 MARKETING AUTHORISATION HOLDER

Ipsen Limited
190 Bath Road
Slough
Berkshire
UK
SL1 3XE

8　MARKETING AUTHORISATION NUMBER(S)
PL 34926/0016

9　DATE OF FIRST AUTHORISATION/RENEWAL OF THE AUTHORISATION
Date of first authorisation:13 March 2013
Date of last renewal: 3 May 2018

10　DATE OF REVISION OF THE TEXT
01 April 2019

1.6.2.2.2 IZINOVA の添付文書（英国）（和訳）

製品概要

1 医薬品の名称

Izinova 内用液用濃縮液

2 組成（成分・含量）

本剤は濃縮された硫酸塩ベースの生理食塩水であり、水で用時希釈して使用する［4.2 項参照］。1 回の処置でボトル 2 本を服用する。ボトル 2 本の各内容物は同一である。本剤 1 本及び 2 本に含まれる有効成分量を以下に示す。

	1 本中：濃縮液 約 176 mL を充填 (195.375 g)	2 本中：濃縮液 約 176 mL の 2 倍相当 (390.750 g)
無水硫酸ナトリウム	17.510 g	35.020 g
硫酸マグネシウム水和物	3.276 g	6.552 g
硫酸カリウム	3.130 g	6.260 g

電解質イオンの総含有量を以下に示す。

	含量（g）		含量（mmol）	
	1 本中	2 本中	1 本中	2 本中
ナトリウム*	5.683	11.366	247.2	494.4
カリウム	1.405	2.81	35.9	71.8
マグネシウム	0.323	0.646	13.3	26.6
硫酸塩	14.844	29.688	154.5	309.0

* 硫酸ナトリウム（有効成分）及び安息香酸ナトリウム（添加物）から算出した。

添加物の全一覧は 6.1 項を参照のこと。

3 剤形

内用液用濃縮液

澄明からわずかに混濁した液

4 臨床的特性

4.1 効能・効果

本剤は、成人において、腸管内を残渣のない状態にする必要のある手技（例：内視鏡や放射線学的検査等の腸管描出法又は外科手術）の前処置で行う腸管洗浄を適応とする。

本剤は便秘治療薬ではない。

4.2 用法・用量

用量

成人

適切な腸管洗浄を行うには本剤（ボトル）を 2 本使用する必要がある。投与前に必ず付属のコップを用いて各ボトルの内容物を水で希釈し、全量約 0.5 L とすること。希釈した本剤を服用後、続けて 1 L の水又は透明な飲料を 2 時間以内に飲用すること。

透明な飲料として飲用してよいのは、水、お茶又はコーヒー（牛乳なし又は乳成分を含まないコーヒー用クリーム入り）、発泡性（炭酸）又は非発泡性（無炭酸）のソフトドリンク、果肉の入っていないろ過されたフルーツジュース（赤や紫などの着色のないもの）、透明なスープ又は固形物を取り除いてろ過したスープである。

腸管洗浄に必要な液体摂取量は合計約 3 L であり、手技前に経口摂取する。本剤は、以下に示す分割投与（2 日法：1 本目を手技前日の夜に服用し、2 本目を翌日の朝に服用する）又は 1 日経口前処置法のいずれかで使用できる（「*用法*」参照）。本剤の適切な投与法及び服用速度は医師が決定できる。

手技での時間的調節が可能であれば、1 日法よりも分割投与法で投与するほうが望ましい。1 日法は代替投与法として有用であると考えられる。

用法

分割投与（2 日法）法

手技前日：

手技前日の夕方早く（例：6:00 pm）の時点に、以下の指示に従う。

- 本剤 1 本の内容物をパッケージに同梱されているコップに注ぎ、目盛線（約 0.5 L）まで水を注いで希釈する。
- 本剤の希釈液を服用後、続いてコップの目盛線まで注いだ水又は透明な飲料を 2 時

間かけて2杯（約1L）飲用する。

手技当日：

手技当日の朝（夕方の服用から10～12時間後）に、前日夕方に行った指示内容を再度繰り返す。

- 2本目の本剤の内容物をパッケージに同梱されているコップに注ぎ、目盛線（約0.5L）まで水を注いで希釈する。
- 本剤の希釈液を服用後、続いてコップの目盛線まで注いだ水又は透明な飲料を2時間かけて2杯（約1L）飲用する。

本剤の希釈液全量及び追加で飲用する飲料（水又は透明な飲料）の摂取は、以下の時点までに完了すること。

- 麻酔を使用しない場合は、少なくとも手技開始の1時間前までに完了する。
- 麻酔を行う場合は、通常は手技開始の2時間以上前までとするが、麻酔科医の指示に従う。

1日法（*各患者の臨床的必要性に応じて用いる代替的な投与法*）

手技前日の夜：

手技前日の夕方早くの時点（例：6:00 pm）：

- 本剤1本の内容物をパッケージに同梱されているコップに注ぎ、目盛線（約0.5L）まで水を注いで希釈する。
- 本剤の希釈液を服用後、続いてコップの目盛線まで注いだ水又は透明な飲料を2時間かけて2杯（約1L）飲用する。

1回目の服用開始から約2時間後（例：8:00 pm）：

- 2本目の本剤の内容物をパッケージに同梱されているコップに注ぎ、目盛線（約0.5L）まで水を注いで希釈する。
- 本剤の希釈液を服用後、続いてコップの目盛線まで注いだ水又は透明な飲料を2時間かけて2杯（約1L）飲用する。

本剤の希釈液全量及び追加で飲用する飲料（水又は透明な飲料）の摂取は、以下の時点までに完了すること。

- 麻酔を使用しない場合は、少なくとも手技開始の1時間前までに完了する。

– 麻酔を行う場合は、通常は手技開始の 2 時間以上前までとするが、麻酔科医の指示に従う。

手技後

手技の前処置中の体水分喪失を補うため、手技後は十分な量の水分を摂取して体内水分量を適切に維持するよう患者に指導すること。

食事制限

手技前日の朝食は、軽めの食事であれば摂ってもよい。それ以後は、昼食、夕食等、手技が施行されるまでの食事はすべて透明な飲料のみとする。赤や紫に着色された飲料、乳製品及びアルコール飲料は避けること。

特殊な集団

高齢者

本剤の臨床開発では、高齢患者と非高齢患者との間で安全性及び有効性に関する差は全体的に認められなかった［5.1 項参照］。高齢患者に対する用量調節は不要であるが、高リスク集団に該当する高齢者の場合には慎重に投与すること［4.4 項参照］。

腎機能障害患者

本集団に関して入手可能なデータは限られている。軽度から中等度の腎機能障害患者での用量調節は不要であるが、本集団のうち高リスク集団に該当する患者には特に注意すること。重度の腎機能障害患者には本剤を投与しないこと（4.3 項及び 4.4 項参照）。

肝障害患者

本集団に関して入手可能なデータは限られている。肝障害患者での用量調節は不要であるが、本集団のうち高リスク集団に該当する患者には特に注意すること（4.4 項参照）。

小児集団

小児集団（18 歳未満の患者）に対する本剤の安全性及び有効性は確立しておらず、入手可能なデータも存在しない。（5.1 項参照）。

4.3 禁忌

本剤は次の患者には投与しないこと。

- 本剤の有効成分及び 6.1 項の一覧に示す添加物に対する過敏症

- うっ血性心不全
- 重度の脱水等の全身健康状態の重篤な悪化
- 活動性の炎症性腸疾患（例：クローン病、潰瘍性大腸炎）の急性期
- 急性虫垂炎などの手術の対象となる急性腹症
- 胃腸管閉塞症または狭窄の疑いのある患者または既に有する患者
- 腸管穿孔の疑いのある患者または既に有する患者
- 胃排出障害（例：胃不全麻痺、胃うっ滞など）
- イレウスを発症する可能性のある患者または既に発症している患者
- 中毒性大腸炎又は中毒性巨大結腸
- 吐き気と嘔吐
- 腹水
- 重度の腎機能不全（糸球体ろ過量 30 mL/min/1.73m^2 未満）

4.4 特別な警告及び使用上の注意

電解質異常及び脱水：

- 重度の電解質異常が起こるおそれがあるため、リスク集団に投与する際は、投与開始前に本剤のベネフィット・リスクのバランスを慎重に評価する必要がある。すべての患者において、本剤を処方する際は、既知の禁忌に該当する患者及び適度な水分補給の重要性等の使用上の注意に十分留意すること。

- すべての患者に対し、本剤の服用前、服用中及び服用後は適度な水分補給を行うよう指導すること。本剤服用後に激しい嘔吐又は脱水の徴候があらわれた場合には、体液及び電解質異常により重篤な合併症（痙攣発作及び心不整脈等）を起こすおそれがあることから、リスクを回避するため補液処置を開始すること。また、本剤投与前に臨床検査（電解質、クレアチニン、血中尿素窒素）の実施を考慮すること。体内水分量を適切に維持するため、必要に応じて水又は透明な飲料を追加して飲用するよう患者に指導すること。

リスク患者：

- 衰弱し脆弱な患者、高齢者、臨床的に重大な腎機能障害、肝障害又は心機能障害のある患者及び電解質失調のリスクのある患者の場合、医師はベースライン時及び投与後に電解質及び腎機能検査の実施を考慮すること。

- 脱水症状を呈する患者又は電解質異常のある患者では、腸管洗浄前処置を行う前に補正を行うこと。また、体液及び電解質異常（低ナトリウム血症及び低カリウム血症を含む）のリスクを増大させる病態又は薬剤の使用、あるいは予測される合併症

のリスクを増大させる可能性がある病態の患者又はそのような薬剤を使用している患者では注意すること。この場合、患者を適切にモニタリングすること。

- 理論上、電解質失調により QT 間隔延長を起こすリスクがある。

慎重に投与すべき患者：

- 嘔吐反射障害のある患者及び逆流又は誤嚥を起こすおそれのある患者。このような患者については、十分観察しながら腸管洗浄前処置薬を投与すること。
- 消化管運動低下障害のある患者及び運動低下障害を起こすおそれのある医学的状態又は消化管手術の既往歴のある患者。

高尿酸血症：

- 本剤の投与により、軽度から中等度の一過性の尿酸上昇を起こすことがある［4.8 項参照］。痛風症状又は高尿酸血症の既往歴のある患者に本剤を投与する際は、尿酸が上昇する可能性について投与前に検討すること（4.8 項参照）。

追加情報：

- 本剤はそのまま服用しない。原液のまま服用した場合、悪心、嘔吐、脱水及び電解質異常のリスクが高まる可能性がある。各ボトルとも、必ず水で希釈してから服用し、推奨されている量の水を追加して摂取させ、患者の忍容性を確保すること。
- 本剤 1 本中にナトリウムを 247.2 mmol（5.6843g）含有する。ナトリウム制限食を摂取している患者では、この点を考慮すること。
- 本剤 1 本中にカリウムを 35.9 mmol（1.405 g）含有する。腎機能が低下している患者又はカリウム制限食を摂取している患者では、この点を考慮にすること。

4.5 他の医薬品との相互作用及びその他の相互作用

他の腸管洗浄前処置薬と同じく以下の点に留意のこと。

- o カルシウムチャネル遮断薬、利尿剤、リチウム療法又は電解質濃度に影響を及ぼす可能性のある薬剤を使用中の患者では注意すること。
- o QT 間隔延長をきたすことが知られている薬剤を使用している場合も注意が必要である。

○ 下痢は予測できる結果であり、本剤投与開始1～3時間前から洗浄完了までに同時投与された経口薬は消化管から排出され、適切に吸収されない可能性がある。特に、定期的に投与されている薬剤が治療係数の小さい又は半減期の短い経口薬（例：経口避妊薬、抗てんかん薬、糖尿病用薬、抗菌薬、レボチロキシン、ジゴキシンなど）の場合、薬剤の治療効果に影響する可能性がある。

4.6 生殖能、妊娠及び授乳

妊娠

硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム及び硫酸カリウムに関して動物を用いた生殖試験は実施されていない［5.3項参照］。

妊婦に本剤を使用した場合のデータは得られていない。

妊娠中の本剤の使用は推奨されない。

授乳

本剤のヒト母乳中への移行は不明である。

新生児／乳児に対するリスクは否定できない。

本剤投与中及び2回目の投与から48時間後までは授乳を中止すること。

生殖能

生殖能に関するデータは得られていない。

4.7 自動車の運転及び機械操作能力に及ぼす影響

本剤が自動車の運転及び機械操作能力に及ぼす影響はない。

4.8 副作用

安全性プロファイルの概要

下痢は腸管洗浄前処置で生じる結果として予測されており、本剤服用後に生じるものである。この種の他の介入方法と同様、大多数の患者で副作用が発現する。臨床試験及び市販後調査において最も多く報告された副作用は、不快感、腹部膨満、腹痛、悪心及び嘔吐である。

臨床試験において、本剤を1日法で投与した患者では、分割投与法で投与した患者よりも嘔吐が