NPF-08

2.5 臨床に関する概括評価

日本製薬株式会社

目 次

2.5　臨床に関する概括評価 5
2.5.1 製品開発の根拠 5
2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類 5
2.5.1.2 大腸内視鏡検査の前処置の現状と問題点 6
2.5.1.3 SUPREP Bowel Prep Kit の特徴 6
2.5.1.4 開発の経緯 7
2.5.1.4.1 開発の動機 7
2.5.1.4.2 臨床開発の経緯 7
2.5.1.4.3 臨床開発計画 11
2.5.1.5 臨床データパッケージ 12
2.5.1.6 その他の関連するガイダンス 15
2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価 15
2.5.2.1 市販予定製剤と治験用製剤の相違 15
2.5.2.2 市販予定製剤の有効性、安全性に影響を及ぼすと考えられるバイオアベイラビリティに関する問題点 16
2.5.3 臨床薬理に関する概括評価 16
2.5.3.1 薬物動態試験 16
2.5.4 有効性の概括評価 18
2.5.4.1 国内臨床試験 19
2.5.4.1.1 試験デザイン 19
2.5.4.1.2 有効性評価 20
2.5.4.1.3 試験対象集団の特性 23
2.5.4.1.4 有効性の主解析 23
2.5.4.2 海外臨床試験 29
2.5.4.2.1 試験デザイン 29
2.5.4.2.2 有効性評価 30
2.5.4.2.3 試験対象集団の特性 31
2.5.4.2.4 有効性の解析 32
2.5.4.3 有効性に関するまとめ 35
2.5.5 安全性の概括評価 36
2.5.5.1 全般的な曝露状況 36
2.5.5.1.1 国内臨床試験 36
2.5.5.1.2 海外臨床試験 37
2.5.5.2 解析対象集団 37
2.5.5.3 安全性の解析 37
2.5.5.3.1 有害事象及び副作用 37

2.5.5.3.2 比較的よくみられる有害事象 39
2.5.5.3.3 比較的よくみられる副作用 41
2.5.5.4 死亡 43
2.5.5.5 その他の重篤な有害事象 44
2.5.5.6 その他の重要な有害事象 44
2.5.5.6.1 国内臨床試験 44
2.5.5.6.2 海外臨床試験 45
2.5.5.7 器官別又は症候群別有害事象の解析 45
2.5.5.7.1 国内臨床試験 45
2.5.5.7.2 海外臨床試験 46
2.5.5.8 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図 46
2.5.5.8.1 臨床検査値 46
2.5.5.8.2 バイタルサイン 47
2.5.5.8.3 心電図 48
2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下における安全性 48
2.5.5.9.1 高齢者 48
2.5.5.9.2 腎機能障害患者 49
2.5.5.9.3 肝機能障害患者 50
2.5.5.10 薬物相互作用 50
2.5.5.11 妊娠及び授乳時の使用 50
2.5.5.12 過量投与 50
2.5.5.13 薬物乱用 50
2.5.5.14 離脱症状及び反跳現象 51
2.5.5.15 自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害 51
2.5.5.16 市販後データ 51
2.5.5.17 安全性に関するまとめ 52
2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論 52
2.5.6.1 ベネフィット 53
2.5.6.2 リスク 54
2.5.6.3 臨床的位置づけ及び結論 55
2.5.6.4 補遺 55
2.5.7 参考文献 55

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
BMI	Body mass index：体格指数
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
PEG	polyethylene glycol：ポリエチレングリコール
PSUR	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT：定期的安全性最新報告
QRS	Time from the beginning of the Q wave to the end of the S wave：心電図上の QRS 間隔
QT	Time from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave in the electrocardiogram：心電図上の QRS 群の開始から T 波の終了までの時間
QTc	補正 QT

解析対象集団の定義

用語	定義
Full analysis set（FAS）	最大の解析対象集団 試験に組み入れられ、治験薬が投与された症例から重大な GCP 違反例を除いた集団
Intent-to-treat（ITT）	割り付けされ、治験薬を投与された集団
Per protocol set（PPS）	治験実施計画書に適合した対象集団 FAS から重大な治験実施計画書違反例を除いた集団
Safety analysis set（SAS）	安全性解析対象集団 試験に組み入れられ、治験薬が投与された集団

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
GoLYTELY	米国で承認されている腸管洗浄剤 ＜有効成分＞ 4.0 L 中含有量 ・ポリエチレングリコール 3350：236 g ・硫酸ナトリウム（無水）：22.74 g ・炭酸水素ナトリウム：6.74 g ・塩化ナトリウム：5.86 g ・塩化カリウム：2.97 g
MOVIPREP	米国で承認されている腸管洗浄剤 ＜有効成分＞ pouch A 及び B を 960 mL に溶解して服用 (pouch A) ・ポリエチレングリコール 3350：100 g ・硫酸ナトリウム：7.5 g ・塩化ナトリウム：2.691 g ・塩化カリウム：1.015 g (pouch B) ・アスコルビン酸：4.7 g ・アスコルビン酸ナトリウム：5.9 g
NuLYTELY	米国で承認されている腸管洗浄剤 ＜有効成分＞ 4.0 L 中含有量 ・ポリエチレングリコール 3350：420 g ・重炭酸ナトリウム：5.72 g ・塩化ナトリウム：11.2 g ・塩化カリウム：1.48 g

用語	定義及び解説
Prepopik	米国で承認されている腸管洗浄剤 ＜有効成分＞ 粉末 16.1 g 中含有量 ・ピコ硫酸ナトリウム：10 mg ・酸化マグネシウム：3.5 g ・無水クエン酸：12 g
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

2.5 臨床に関する概括評価

2.5.1 製品開発の根拠

2.5.1.1 申請医薬品の薬理学的分類

本剤の薬理学的分類、予定効能・効果及び予定用法・用量を表 2.5.1.1-1 に示した。

申請製剤名「サルプレップ配合内用液」（開発記号 NPF-08「本剤」）は、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の 3 種の硫酸塩を有効成分とし、大腸内視鏡検査時の前処置における腸管内容物の排除に用いる、経口腸管洗浄剤である。なお、本剤は米国で SUPREP Bowel Prep Kit（以下、SUPREP）として販売されている腸管洗浄剤を添加剤の処方を変更して本邦に導入したものであり、SUPREP は欧州及び中南米の一部においても IZINOVA、EZICLEN として承認されている。

表 2.5.1.1-1 NPF-08 の予定効能・効果及び予定用法・用量

申請製剤名	サルプレップ配合内用液（開発記号 NPF-08）
薬理学的分類	経口腸管洗浄剤
予定効能・効果	大腸内視鏡検査時の前処置における腸管内容物の排除
予定用法・用量	＜検査当日に投与する場合＞ 通常、成人には本剤 480 mL を 30 分かけて経口投与する。本剤 480 mL を投与した後、水又はお茶約 1 L を 1 時間かけて飲用する。以降、排泄液が透明になるまで本剤 240 mL あたり 15 分かけて投与し、投与後に水又はお茶約 500 mL を飲用するが、本剤の投与量は合計 960 mL までとする。 なお、検査前日の夕食後は絶食（水分摂取は可）とし、検査開始予定時間の約 3 時間以上前から投与を開始する。 ＜検査前日と当日に分けて 2 回投与する場合＞ 通常、成人には検査前日に、本剤 480 mL を 30 分かけて経口投与する。本剤 480 mL を投与した後、水又はお茶約 1 L を 1 時間かけて飲用する。検査当日は、検査開始予定時間の約 2 時間以上前から、排泄液が透明になるまで本剤 240 mL あたり 15 分かけて投与し、投与後に水又はお茶約 500 mL を飲用するが、本剤の投与量は前日から合計 960 mL までとする。 なお、検査前日の夕食は投与開始の 3 時間以上前に終了し、夕食後は絶食（水分摂取は可）とする。

2.5.1.2　大腸内視鏡検査の前処置の現状と問題点

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、大腸の精密検査の主流は大腸内視鏡検査であり、検査の精度向上には、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。前処置に関しては、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)]。

前処置の歴史は古く、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、迅速さに欠けること、食事制限が必要であること、腸管洗浄効果が低いこと、患者の負担が大きいこと等の問題があった。

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あり、重症の心疾患、腎疾患又は肝疾患を持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に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判明し、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 電解質製剤であり、洗浄効果が高く、安全性も高いことから、世界各国で広く使用されてきた。本邦でも 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、薬液の投与量が最大 4 L 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)]。

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あり、高張にしたことで薬液 2 L の投与で従来の PEG 電解質製剤と同等の効果を得ることを可能とした。本邦においてもモビプレップ配合内用剤として販売されているが、依然として薬液の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。

2.5.1.3　SUPREP Bowel Prep Kit の特徴

SUPREP は Braintree 社が開発した腸管洗浄剤であり、2010 年 8 月 5 日に米国で Braintree 社が承認を取得した腸管洗浄剤である。欧州、中南米の一部においても IZINOVA、EZICLEN として承認されている。米国における 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの SUPREP の販売キット数は[redacted]であり、累積使用患者数は、約[redacted]万人と考えられ、多くの患者に使用されており、有効性と安全性が確認されている。

SUPREP は 3 種の硫酸塩からなる製剤で、高張にすることで従来の PEG 電解質製剤よりも少ない服用量で同等の効果を示すことを特徴としている。また、本邦で販売されているモビプレップ配合内用剤と比較しても、薬液の服用量が約半量（SUPREP：薬液 960 mL＋水分 1920 mL、モビプレップ配合内用剤：薬液 2 L＋水分 1 L）であることが大きな特徴である。

Braintree 社は、米国の MOVIPREP を対照薬とした臨床試験を米国にて実施し、SUPREP が MOVIPREP に対して非劣性であることを検証している。

2.5.1.4 開発の経緯

2.5.1.4.1 開発の動機

大腸内視鏡検査の前処置薬として、有効性及び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医療現場で望まれている。本邦においては、2013 年にモビプレップ配合内用剤が発売され、現在腸管洗浄剤の中で最も多く使用されている。モビプレップ配合内用剤の発売により、それまでの腸管洗浄剤と比較して薬液の服用量は半減したが、現時点においても問題は完全には解消していない。

NPF-08 はモビプレップ配合内用剤を含む既存の腸管洗浄剤と遜色ない有効性及び安全性が期待できること、モビプレップ配合内用剤と比較して薬液の服用量が少なく患者受容性の向上が期待できること等の理由から本邦において開発することを決定した。

なお、開発するにあたり、国内開発製剤では下記の点を改良することとした。

	SUPREP (海外市販製剤)	NPF-08 (国内開発製剤)	改良理由
用法	・2 日間分割投与	・当日 1 日投与 ・2 日間分割投与	本邦においては検査当日の 1 日投与が広く普及しているため、2 日間分割投与に加えて当日 1 日投与の用法も開発することとした。
調製の必要性	用時希釈が必要	予め希釈した製剤であり、調製不要	本邦の既存の腸管洗浄剤の多くは用時調製が必要な製剤であり、医療機関及び患者の負担となっていることから、予め希釈した製剤として、調製不要とした。

2.5.1.4.2 臨床開発の経緯

臨床開発の経緯を表 2.5.1.4-1 に示した。

表 2.5.1.4-1 開発の経緯

項目	実施時期	[redacted]	[redacted]	[redacted]
医薬品[redacted]相談 (添付資料 1.13.2.1)	[redacted]			
[redacted]相談 (添付資料 1.13.2.2)				
第 I/II 相臨床試験 (NPF-08-01/SE-01) (添付資料 5.3.5.2-4)				
第 III 相臨床試験 (NPF-08-01/C-01) (添付資料 5.3.5.1-6)				

第 I/II 相試験を実施するにあたり独立行政法人医薬品医療機器総合機構（以下、医薬品機構）との治験相談を 20[redacted]年[redacted]月に実施し、助言を得た。相談事項のうち、臨床開発に関連する助言内容を以下に示した。

(1) 相談事項 2：[redacted]について

[redacted]について、機構の意見を聴きたい。
2-1：[redacted]について

2-2：[redacted]について
2-3：[redacted]について
2-4：[redacted]について
2-5：[redacted]について

1）機構の意見

＜2-1＞

提示された[redacted]すること。

＜2-2＞

提示された[redacted]すること。

＜2-3＞及び＜2-4＞

提示された[redacted]ない。

＜2-5＞

[redacted]と考える。

2）回答に対する対応

機構の意見を了解した。

(2) 相談事項3：[redacted]について

[redacted]について、機構の意見を聴きたい。
3-1：[redacted]について
3-2：[redacted]について

1）機構の意見

[redacted]機構の意見を述べる。

＜3-1＞

[redacted]はない。

＜3-2＞

[redacted]はない。

2）回答に対する対応

機構の意見を了解した。

(3) 相談事項4：[redacted]について

本邦における本剤の承認申請にあたり、[redacted]について、機構の意見を聴きたい。

1) 機構の意見

[redacted]すること。

2) 回答に対する対応

機構の意見を了解した。

(4) その他の事項について

1) その他の事項に対する機構の意見

[redacted]以下に示す。

i) [redacted]ない。

ii) [redacted]すること。

iii) [redacted]すること。

2) 回答に対する対応

機構の意見を了解した。

上記の助言内容を踏まえて第I/II相試験計画を再検討の上、試験を実施した。

第I/II相試験終了後、第III相試験を実施するにあたり、[redacted]相談（20[redacted]年[redacted]月[redacted]日）を実施し、以下の助言を得た。

(1) 相談事項1：[redacted]について

相談者は、[redacted]について、機構の意見を聴きたい。

1-1. [redacted]について

1-2. [redacted]について

1-3. [redacted]について

1-4. [redacted]について
1-5. [redacted]について
1-6. [redacted]について
1-7. [redacted]について
1-8. [redacted]について

1）機構の意見

＜1-1＞

[redacted]について、[redacted]と考える。

＜1-2＞

[redacted]ない。

＜1-3＞

[redacted]について、[redacted]している。[redacted]

＜1-4＞

[redacted]について、[redacted]すること。

＜1-5＞

[redacted]について、[redacted]すること。

＜1-6＞～＜1-8＞

[redacted]ない。

2）回答に対する対応

＜1-1＞

機構の意見を了解した。機構の意見を踏まえ、[redacted]に修正する。

＜1-2＞

機構の意見を了解した。

＜1-3＞

機構の意見を了解した。機構の意見を踏まえ、[redacted]とする。

＜1-4＞～＜1-8＞

機構の意見を了解した。

(2) 相談事項2：[redacted]について

相談者は、[redacted]について、機構の意見を聴きたい。 2-1. [redacted]について 2-2. [redacted]について

1) 機構の意見

＜2-1＞

[redacted]ついて、[redacted]すること。

＜2-2＞

[redacted]ついて、[redacted]すること。

2) 回答に対する対応

＜2-1＞及び＜2-2＞

機構の意見を了解した。

上記の助言内容を踏まえて第 III 相試験計画を再検討の上、試験を実施した。なお、上記＜2-2＞に関して、[redacted]と判断した。

2.5.1.4.3　臨床開発計画

本邦では、日本人健康成人男性を対象とした国内第 I/II 相試験（NPF-08-01/SE-01 試験）を実施した後、大腸内視鏡検査受診者を対象とした国内第 III 相試験（NPF-08-01/C-01 試験）を実施した。

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

日本人健康成人男性を対象として NPF-08 を投与し、安全性、薬物動態及び有効性を探索的に検討した。治験デザインは、単施設、非盲検、非対照、用量漸増試験とした。実施期間は 2017 年 10 月～2018 年 2 月であった。

2.5.1.4.3.2　国内第 III 相試験（NPF-08-01/C-01 試験）

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。安全性の評価として、NPF-08 投与後より事後検査期までに観察された有害事象及び副作用を NPF-08-MO 当日 1 日投与群と比較検討した。治験デザインは、実薬対照、無作為化、内視鏡実施者/画像評価者盲検、多施設共同、並行群間比較試験とした。実施期間は 2019 年 1 月～2019 年 6 月であり、国内 13 医療機関で実施した。

2.5.1.5　臨床データパッケージ

本承認申請の対象とする臨床データパッケージについて、評価資料、参考資料の一覧を表 2.5.1.5-1 に示した。本承認申請のために実施した臨床試験は国内の 2 試験（NPF-08-01/SE-01 試験及び NPF-08-01/C-01 試験）であり、Braintree 社が実施した海外臨床試験は参考資料とした。

表 2.5.1.5-1　承認申請に用いる臨床試験の一覧

実施地域	相	試験番号	試験区分	試験の目的	対象被験者	試験デザイン	投与方法・投与量	投与期間	最大の解析対象集団・安全性解析対象集団/Intent-to-treat 集団 [a)]	試験期間	資料番号
国内	I/II 相	NPF-08-01/ SE-01	評価	有効性 安全性 薬物動態	健康成人男性	単施設 非盲検 非対照 用量漸増	NPF-08（SUPREP）180 mL を水で 480 mL に希釈 最大 2 本（960 mL）までを経口投与とし、ステップごとに投与量を漸増	当日 1 日投与、2 日間分割投与	ステップ 1（当日 1 日投与）：10 例 ステップ 2（2 日間分割投与）：20 例（各用量群 10 例） ステップ 3（当日 1 日投与）：20 例（各用量群 10 例） ステップ 4（当日 1 日及び 2 日間分割投与）：40 例（各群 20 例）	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	5.3.5.2-4
国内	III 相	NPF-08-01/ C-01	評価	有効性 安全性	内視鏡検査実施患者	多施設共同 内視鏡実施者/画像評価者盲検 無作為化 並行群間比較 実薬対照	NPF-08（市販予定製剤）480 mL 最大 2 本（960 mL）を経口投与	当日 1 日投与、2 日間分割投与（対照薬は当日 1 日投与）	NPF-08（2 日間分割投与）：202 例 NPF-08（当日 1 日投与）：200 例 NPF-08-MO（当日 1 日投与）：200 例	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	5.3.5.1-6
海外（米国）	II 相	BLI800-202	参考	安全性 薬物動態	健康成人 腎疾患患者 肝疾患患者	単施設 非盲検 薬物動態	BLI800 180 mL を水で 480 mL に希釈 2 本（960 mL）を経口投与	1 日投与	BLI800：18 例（各群 6 例）	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	5.3.5.2-1
海外（米国）	III 相	BLI800-301	参考	有効性 安全性	内視鏡検査実施患者	多施設共同 単盲検 無作為化 並行群間比較 実薬対照	BLI800 180 mL を水で 480 mL に希釈 2 本（960 mL）を経口投与	前日 1 日投与	BLI800：194 例 MOVIPREP：193 例	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	5.3.5.1-1
海外（米国）	III 相	BLI800-302	参考	有効性 安全性	内視鏡検査実施患者	多施設共同 単盲検 無作為化 並行群間比較 実薬対照	BLI800 180 mL を水で 480 mL に希釈 2 本（960 mL）を経口投与	2 日間分割投与	BLI800：181 例 MOVIPREP：183 例	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	5.3.5.1-2
海外（米国）	III 相	BLI800-303	参考	有効性 安全性	内視鏡検査実施患者	多施設共同 単盲検 無作為化 並行群間比較 実薬対照	BLI800 180 mL を水で 480 mL に希釈 2 本（960 mL）を経口投与	2 日間分割投与（対照薬は前日 1 日投与）	BLI800：63 例 NuLYTELY：67 例	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	5.3.5.1-3

実施地域	相	試験番号	試験区分	試験の目的	対象被験者	試験デザイン	投与方法・投与量	投与期間	最大の解析対象集団・安全性解析対象集団/Intent-to-treat 集団 [a)]	試験期間	資料番号
海外（米国）	I 相	BLI800-430	参考	安全性	高齢者	単施設 非盲検	BLI800 180 mL を水で 480 mL に希釈 2 本（960 mL）を経口投与	1 日投与	BLI800：12 例	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	5.3.5.2-2
海外（米国）	I 相	BLI800-431	参考	安全性	腎疾患患者 肝疾患患者	多施設共同 非盲検	BLI800 180 mL を水で 480 mL に希釈 2 本（960 mL）を経口投与	1 日投与	BLI800：25 例 （腎疾患患者 12 例、肝疾患患者 13 例）	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	5.3.5.2-3
海外（米国）	IV 相	BLI800-440	参考	有効性 安全性	内視鏡検査実施患者（高齢者及び腎疾患又は肝疾患患者を含む）	多施設共同 単盲検 無作為化 並行群間比較 実薬対照	BLI800 180 mL を水で 480 mL に希釈 2 本（960 mL）を経口投与	前日 1 日投与、2 日間分割投与（対照薬は前日 1 日投与）	BLI800（前日 1 日投与）：180 例 BLI800（2 日間分割投与）：184 例 GoLYTELY（前日 1 日投与）：177 例	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	5.3.5.1-4
海外（米国）	IV 相	BLI800-480	参考	有効性 安全性	内視鏡検査実施患者	多施設共同 単盲検 無作為化 並行群間比較 実薬対照	BLI800 180 mL を水で 480 mL に希釈 2 本（960 mL）を経口投与	2 日間分割投与	BLI800：169 例 Prepopik：169 例	20[redacted]年[redacted]月 ～ 20[redacted]年[redacted]月	5.3.5.1-5

SUPREP：米国治験薬コード BLI800

a：国内臨床試験では、最大の解析対象集団（試験に組み入れられ、治験薬が投与された集団）及び安全性解析対象集団（試験に組み入れられ、治験薬が投与された集団）を、海外臨床試験では、Intent-to-treat 集団（割り付けされ、治験薬を投与された集団）を用いた。

2.5.1.6 その他の関連するガイダンス

評価資料とした国内臨床試験2試験は、ヘルシンキ宣言に基づく倫理的原則、治験実施計画書、「医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律」第14条第3項及び第80条の2に規定する基準、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）に関する省令」等の関連規制法規を遵守して実施した。

また、国内臨床試験実施に先立ち、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に医薬品[redacted]相談（#P4560）（資料番号 1.13.2.1）を、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日に[redacted]相談（#P5048）（資料番号 1.13.2.2）を実施し、相談結果を踏まえて本剤の開発を進めた。各面談の内容詳細及び提出資料は、添付資料1.13.2.1及び1.13.2.2に示した。

なお、本承認申請時点において進行中の国内臨床試験はない。

国内臨床試験2試験（評価資料）及び海外臨床試験8試験（参考資料）の成績を概括し、本剤の有効性、安全性及び薬物動態に関する臨床的知見が十分に得られたと考え、本承認申請を行うこととした。

2.5.2 生物薬剤学に関する概括評価

2.5.2.1 市販予定製剤と治験用製剤の相違

本剤の組成を表 2.5.2.1-1 に示した。

本剤の国内臨床開発に際して、NPF-08-01/SE-01 試験では SUPREP を輸入し、NPF-08 として使用した。SUPREP は用時希釈が必要な製剤であったが、NPF-08-01/C-01 試験では、申請者が市販予定製剤として予め希釈した製剤を製造し、NPF-08 として使用した。また、本剤を国内で製造するにあたり、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3.276 g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1.60 gであり、有効成分の含有量は同一である。なお、添加物も一部変更しているが、使用前例の範囲内である。

以上より、SUPREP 及び市販予定製剤、並びに NPF-08-01/SE-01 試験、NPF-08-01/C-01 試験及び海外臨床試験で得られた有効性及び安全性に関する知見に関して、製剤間の相違により影響を及ぼす可能性は低いものと考えた。

表 2.5.2.1-1 NPF-08 の組成

	NPF-08-01/SE-01 試験の NPF-08 (SUPREP を輸入)		NPF-08-01/C-01 試験の NPF-08 (市販予定製剤)	
	成分	1 ボトル (180 mL) 中 a)	成分	1 本 (480 mL) 中
有効成分	硫酸ナトリウム	17.51 g	無水硫酸ナトリウム	17.51 g
	硫酸カリウム	3.13 g	硫酸カリウム	3.13 g
	硫酸マグネシウム	1.60 g	硫酸マグネシウム 水和物	3.276 g
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] g		
		[redacted] g		
			[redacted]	[redacted] mL

a：服用時に水を加え、480 mL に調製する。

2.5.2.2 市販予定製剤の有効性、安全性に影響を及ぼすと考えられるバイオアベイラビリティに関する問題点

該当なし。

2.5.3 臨床薬理に関する概括評価

本剤は 3 種の硫酸塩から構成されているため、血清中及び尿中の硫酸イオン濃度を NPF-08-01/SE-01 試験及び海外 BLI800-202 試験で検討した。

2.5.3.1 薬物動態試験

日本人健康成人男性を対象とした NPF-08-01/SE-01 試験では、NPF-08 を投与した時の血清中及び尿中硫酸イオン濃度を検討した。NPF-08-01/SE-01 試験の投与方法及び設定根拠を表 2.5.3.1-1 に示した。

表 2.5.3.1-1 各ステップにおける投与方法及び設定根拠（NPF-08-01/SE-01 試験）

投与群			希釈後治験薬投与量			設定根拠
ステップ名	投与方法		1 日目	2 日目（1 日目の 12 時間後）	合計	
ステップ 1	当日 1 日		480 mL		480 mL	日本人における投与経験は乏しいことから、米国承認用量の半量から投与し、薬物動態の確認を行う。
ステップ 2	2 日間分割	(1)	480 mL	240 mL	720 mL	ステップ 1 から更に投与量が増えるため、2 群に分けて投与量を漸増する。ステップ 2 においてもステップ 1 と同様に日本人健康成人男性における薬物動態の確認を行う。
		(2)	480 mL	240 mL × 2	960 mL	
ステップ 3	当日 1 日	(1)	480 mL + 240 mL		720 mL	米国で承認されていない当日 1 日投与を実施する。ステップ 1 及びステップ 2 で 1 日あたり希釈後治験薬 480 mL までの安全性は確認されているが、それ以上の投与は初めてとなるため、2 群に分けて投与量を漸増する。ステップ 1、2 と同様に日本人健康成人男性における薬物動態の確認を行う。なお、(1)の投与群から投与を開始し、安全性に問題がなければ(2)の群の投与を開始する。
		(2)	480 mL + 240 mL × 2		960 mL	
ステップ 4	2 日間分割		480 mL	240～240 mL × 2[a)]	720～960 mL	臨床現場での実態を踏まえ、腸管洗浄が終了した時点で希釈後治験薬の投与を終了し、投与した希釈後治験薬の倍量の水を投与した後、内視鏡検査を行い、有効性を探索的に検討する。（薬物動態の検討なし）
	当日 1 日		480 mL + 0～240 mL × 2[a)]		480～960 mL	

a：腸管洗浄が完了した時点で治験薬投与を終了した。

治験薬投与後の外因性血清中硫酸イオン濃度は、治験薬投与開始後から上昇し、当日 1 日投与（ステップ 1 及びステップ 3）では投与 4～5 時間後（中央値）に最高血清中濃度（C_{max}）に達し、2 日間分割投与（ステップ 2）では投与 5～5.5 時間後（中央値）に 1 日目のピーク濃度（$C_{peak, day1}$）に達し、最高血清中濃度到達時間（T_{max}）は投与量にかかわらず、ほぼ同様であった。当日 1 日投与（ステップ 1 及びステップ 3）では C_{max} に達した後、血清中硫酸イオン濃度は低下し、投与 24 時間後には投与前とほぼ同じ濃度に復した。2 日間分割投与（ステップ 2）では 2 日目の最高血清中濃度に達した後（1 日目投与 14～15 時間後）、血清中硫酸イオン濃度は低下し、1 日目投与 36 時間後（2 日目投与 24 時間後）には投与前とほぼ同じ濃度に復した。

また、血清中薬物動態パラメーターの治験薬投与方法間の相違に関して、ステップ 2（2 日間分割投与）及びステップ 3（当日 1 日投与）の同用量群（720 mL 群及び 960 mL 群）における血清中薬物動態パラメーター［0 時間から無限大時間までの血中濃度曲線下面積（$AUC_{0\text{-}inf}$）、消失半減期（$T_{1/2}$）及び見かけのクリアランス（CL/F）］を比較した結果、いずれのパラメーターも投与方法に依存した違いは認められなかった。

尿中薬物動態パラメーターに関しては、ステップ 2（2 日間分割投与）及びステップ 3（当日 1 日投与）の同用量群（720 mL 群及び 960 mL 群）における尿中薬物動態パラメーター（Cum.Ae 及び CLr）を比較した結果、投与方法に依存した違いが認められ、480 mL、720 mL 及び 960 mL の 3 用量、並びに 720 mL 及び 960 mL の 2 用量共に用量比例的に増加した。

BLI800-202 試験では、中等度の腎疾患患者、軽度又は中等度の肝疾患患者及び健康成人を対象として、BLI800 を腸管洗浄剤として投与したときの血清中及び尿中硫酸イオン濃度を検討した。治験薬投与日の午前 6 時と午後 6 時に分けて、BLI800 をそれぞれ約 480 mL（合計約 960 mL）投与した。

多くの被験者で血清中硫酸イオン濃度は治験薬投与後 1 時間以内に上昇し、1 回目の投与 2～4 時間後にピークに達した後に低下した。2 回目の投与後には 1 回目の投与後を超える硫酸イオン濃度の上昇がみられ、2 回目の投与後 2～4 時間に C_{max} に達した後、6 日目までに投与前とほぼ同じ濃度に復した。中等度の腎疾患患者群では、肝疾患患者群及び健康成人群よりも、ベースライン値及び投与後の全ての測定時点における血清中硫酸イオン濃度が高かったが、投与後の外因性血清中硫酸イオン濃度（投与前濃度で補正）の薬物動態パラメーター（体重で補正した C_{max}、C_{min}、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び $AUC_{0\text{-}tau}$ 並びに $T_{1/2}$ 及び T_{max}）を各患者群と健康成人群で比較した結果、有意な差は認められなかった。

1 回目の投与から 30 時間後までの硫酸イオンの累積尿中排泄量に関しては、患者群と健康成人群間で同様であった。1 回目の投与から 30 時間後までの Cum % dose［Cum % dose (0-30 h)］は約 17%～22%であったが、この計算にはこの時間の硫酸イオンの基礎排泄量が考慮されていないため、実際に排泄された BLI800 由来の硫酸イオンの量はこれよりも大幅に少ないと考えられる。

国内及び海外の臨床試験の結果から、血清中硫酸イオンの薬物動態パラメーターでは投与方法（当日 1 日投与、2 日間分割投与）に依存した違いは認められず、本剤の有効成分の吸収により血中及び尿中電解質の一過性の変動はみられるものの、臨床的に問題となる安全性上の影響は低いと考えられた。また、BLI800-202 試験の結果では、硫酸イオンの薬物動態において中等度の腎疾患患者群、軽度又は中等度の肝疾患患者群及び健康成人との間で有意な差は認められなかったことから、中等度の腎疾患患者及び軽度又は中等度の肝疾患患者においても、硫酸イオンは安全性の懸念となるような影響を及ぼさないことが示唆されたため、本剤の適用は妥当と考えられた。

BLI800-202 試験の健康成人 6 例における C_{max} は 499.50 ± 165.00 μmol/L、$AUC_{0\text{-}tau}$ は 8029.88 ± 3424.42 hr·μmol/L であった。一方、BLI800-202 試験とほぼ同様の投与方法、投与量及び投与間隔で実施した NPF-08-01/SE-01 試験のステップ 2（960 mL 群）では、C_{max} は 294.03 ± 103.96 μmol/L、$AUC_{0\text{-}inf}$ は 6712.181 ± 5514.222 hr·μmol/L であった。日本人被験者は BLI800-202 試験の健康成人と比較して C_{max} 及び AUC が低い値となった。日本人被験者の C_{max} が低かったため AUC が低くなった可能性があり、要因として生体中の硫酸イオン濃度（投与前値）の影響等が考えられた。

2.5.4 有効性の概括評価

NPF-08 の有効性は、国内で実施した第 I/II 相試験（NPF-08-01/SE-01 試験）及び第 III 相試験（NPF-08-01/C-01 試験）の 2 試験を評価資料として検討した。また、海外で実施した第 III 相試験（BLI800-301 試験、BLI800-302 試験及び BLI800-303 試験）及び第 IV 相試験（BLI800-440 試験及び BLI800-480 試験）の 5 試験を参考資料とした。なお、NPF-08-01/SE-01 試験は、4 つ

の投与方法（ステップ 1～4）を用いて実施した。ステップ 1~3 では薬物動態及び安全性の検討を主目的として実施した。ステップ 1~3 で薬物動態及び安全性に問題がないことが確認できたため、有効性を探索的に検討するためのステップ 4 を実施しており、本項では NPF-08-01/C-01 試験とおおむね同じ投与方法、同じ評価方法であるステップ 4 について記載することとした。

NPF-08-01/SE-01 試験は健康成人男性を対象とした単施設、非盲検、非対照、用量漸増試験であり、NPF-08-01/C-01 試験は大腸内視鏡検査実施患者を対象とした内視鏡実施者/画像評価者盲検、無作為化、並行群間比較、実薬対照試験であった。海外第 III 相及び第 IV 相試験では大腸内視鏡検査実施患者を対象とした単盲検、無作為化、並行群間比較、実薬対照試験であった。

2.5.4.1 国内臨床試験

2.5.4.1.1 試験デザイン

2.5.4.1.1.1 対象被験者

NPF-08-01/SE-01 試験では 20 歳以上 65 歳未満の健康な日本人男性を対象とし、NPF-08-01/C-01 試験では大腸内視鏡検査を受ける 20 歳以上の日本人患者を対象とした。

2.5.4.1.1.2 対照薬

NPF-08-01/SE-01 試験は非対照試験であった。

NPF-08-01/C-01 試験では大腸内視鏡検査を実施するためには腸管洗浄効果を有していることが必要不可欠であるため、実薬対照試験として実施した。本邦では、様々な腸管洗浄剤が販売されているが、現在本邦において最も多く使用されているモビプレップ配合内用剤を対照薬 NPF-08-MO として用いた。

2.5.4.1.1.3 投与方法

国内臨床試験では当日 1 日投与及び 2 日間分割投与について検討した。当日 1 日投与では、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、排泄液が透明になるまで最大 2 回繰り返した。2 日間分割投与では、1 日目は、NPF-08 480 mL を投与後、水 960 mL を投与した。2 日目の投与方法は、2 試験間で異なった。NPF-08-01/SE-01 試験では、2 日目の投与を分割し、NPF-08 240 mL を投与後、水 480 mL を投与し、排泄液が透明になっていない場合は同じ投与を再度行うこととしたが、NPF-08-01/C-01 試験では NPF-08 480 mL を投与後、水 960 mL を投与した。NPF-08-01/C-01 試験で 2 日目の投与を分割しなかった理由は、NPF-08-01/SE-01 試験の結果から、多くの被験者が全量（960 mL）を投与されていたことが確認できたためであった。

2.5.4.1.1.4 盲検方法

国内臨床試験の主要評価項目は第三者評価機関である画像評価委員会が被験者及び画像撮影部位が無作為化された状態で評価した。NPF-08-01/C-01 試験においては実施医療機関及び投与群についても、無作為化された状態で評価した。

NPF-08-01/SE-01 試験は非盲検であった。

NPF-08-01/C-01 試験は単盲検であり、内視鏡実施者／画像評価者盲検で実施した。

NPF-08-01/C-01 試験では、被験薬と対照薬は剤形、服用方法が異なるため、服薬指導や投薬時に立ち会った場合には、容易に識別可能である。そのため、実施医療機関においては、内視鏡画像撮影者である内視鏡実施者について盲検化した。

2.5.4.1.2　有効性評価

2.5.4.1.2.1　評価方法

NPF-08-01/SE-01 試験及び NPF-08-01/C-01 試験の有効性評価項目の比較表を表 2.5.4.1-1 に示した。

本邦では、客観性を保つために第三者評価機関である画像評価委員会を設置し、有効性を評価した。

表 2.5.4.1-1　国内臨床試験の有効性評価項目の比較表

	NPF-08-01/ SE-01 試験	NPF-08-01/ C-01 試験
主要評価項目	内視鏡画像評価委員会により評価された全般的腸管洗浄効果の有効率（観察部位の洗浄後）	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
副次評価項目	内視鏡画像評価委員会により評価された全般的腸管洗浄効果の有効率（観察部位の洗浄前）	
	内視鏡実施者により評価された全般的腸管洗浄効果の有効率（観察部位の洗浄前/後）	内視鏡実施者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
	部位別腸管洗浄度（観察部位の洗浄前/後）	腸管洗浄度評価スケールに基づく部位別腸管洗浄度
		Ottawa スケールに基づく評価
	腸管部位別の気泡の程度	
	腸管洗浄終了までの時間	内視鏡当日の治験薬投与開始から腸管洗浄終了までの時間
	腸管洗浄終了までの治験薬投与量	治験薬投与量
	被験者の受容性評価	被験者の受容性評価
	内視鏡画像評価委員間の腸管洗浄度（観察部位の洗浄前/後）の一致率	画像評価委員間の腸管洗浄度評価スケールに基づく腸管洗浄度の一致率
	内視鏡画像評価委員会と内視鏡実施者の腸管洗浄度（観察部位の洗浄前/後）の一致率	画像評価委員会と内視鏡実施者の腸管洗浄度評価スケールに基づく腸管洗浄度の一致率

（1）腸管洗浄度

NPF-08-01/SE-01 試験及び NPF-08-01/C-01 試験において、大腸 5 部位（盲腸・上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸、直腸）の腸管洗浄度を、以下の 5 段階で評価した。

大腸 5 部位の全部位で腸管洗浄度が「1」又は「2」と判定された場合は全般的腸管洗浄効果において有効、それ以外を無効とした。

1：腸管内に残渣がほとんどみられず良好な観察が可能
2：残渣が存在するが観察に支障をきたさない
3：残渣の存在が観察に支障をきたす
4：残渣が多く観察が不可能
5：判定不能

（2）Ottawa スケール

NPF-08-01/C-01 試験において、内視鏡実施者が、大腸 5 部位（盲腸・上行結腸、横行結腸、

下行結腸、S 状結腸、直腸）の洗浄度を以下の 5 段階（0～4）で評価し、腸管全体の液体量を以下の 3 段階（0～2）で評価した。合計スコアは、大腸 3 部位（盲腸・上行結腸、横行結腸・下行結腸、S 状結腸・直腸）の洗浄度のスコアと腸管全体の液体量のスコアの合計とした。

スコア	＜洗浄度＞
0（Excellent）	粘膜細部を鮮明に観察可能である。洗浄及び吸引は必要ない。
1（Good）	やや黄色く染まっているが粘膜の細部が鮮明に観察できる。洗浄及び吸引は必要ない。
2（Fair）	鮮明な視野を確保するために吸引のみを必要とする液体便がある。
3（Poor）	粘膜細部及び輪郭の観察に支障をきたす残便があるが、吸引と洗浄を行えば、ある程度の観察は可能である。
4（Inadequate）	吸引及び洗浄を行っても観察に支障をきたす。

スコア	＜腸管全体の液体量＞
0	少量
1	中等量
2	多量

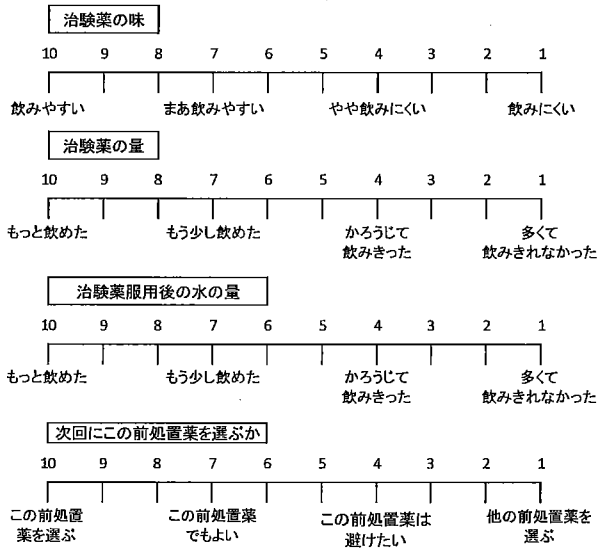
（3）気泡の程度

NPF-08-01/SE-01 試験において、内視鏡実施者が、大腸 5 部位（盲腸・上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸、直腸）における気泡の程度を、以下に示した基準に従い評価した。

程度	
1	腸管内に気泡がほとんど認められず、除去の必要がない。
2	腸管内に気泡が存在するが、除去の労力が検査実施に支障をきたさない。
3	気泡が多量に存在し、気泡の除去で検査施行に支障をきたす。

（4）被験者の受容性評価

NPF-08-01/SE-01 試験及び NPF-08-01/C-01 試験において、被験者が、治験薬の味、治験薬の量、治験薬投与後の水の量及びこの前処置の受け入れやすさ（次回この前処置薬を選ぶか）について、以下の 1～10 の分類で評価した。



(5) 画像評価委員間の腸管洗浄度評価の一致率

NPF-08-01/SE-01 試験及び NPF-08-01/C-01 試験において、各画像評価委員の評価について、各画像評価委員間(評価委員 A-B、評価委員 B-C、評価委員 C-A)の一致例数及び一致率(%)を算出した。

(6) 画像評価委員会と内視鏡実施者の腸管洗浄度評価の一致率

NPF-08-01/SE-01 試験及び NPF-08-01/C-01 試験において、画像評価委員会の評価と内視鏡実施者の評価について、一致例数及び一致率(%)を算出した。

2.5.4.1.2.2 解析対象集団

NPF-08-01/SE-01 試験及び NPF-08-01/C-01 試験の解析対象集団を表 2.5.4.1-2 に示した。

NPF-08-01/SE-01 試験においては、集計の結果、FAS と PPS は同一の集団であった。

検定を行う場合の有意水準は、NPF-08-01/SE-01 試験及び NPF-08-01/C-01 試験ともに両側 5%とした。

表 2.5.4.1-2 国内臨床試験の解析対象集団

	NPF-08-01/SE-01 試験	NPF-08-01/C-01 試験
主解析の解析対象集団	PPS	FAS
参考としての解析対象集団	FAS	PPS

2.5.4.1.2.3 解析方法

国内臨床試験で設定した主要評価項目の解析方法を以下に示した。

NPF-08-01/SE-01 試験では、投与方法別に有効例数及び有効率とその両側 95%信頼区間を Clopper-Pearson の正確法により算出するとともに、2 日間分割投与に対する当日 1 日投与の有効率の差とその両側 95%信頼区間を漸近法により算出した。

NPF-08-01/C-01 試験では、投与群別に有効例数及び有効率とその両側 95%信頼区間を Clopper-Pearson の正確法により算出するとともに、NPF-08-MO 群に対する NPF-08 当日 1 日投与群及び NPF-08 2 日間分割投与群の有効率の差とその両側 95%信頼区間を漸近法により算出した。各 NPF-08 群と 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である–10%を上回った場合に、非劣性が検証されたと判断することとした。NPF-08 当日 1 日投与群と NPF-08-MO 群の非劣性が検証された場合のみ、NPF-08 2 日間分割投与群と NPF-08-MO 群の非劣性を検証する閉手順とした。また、それぞれの非劣性が検証された場合は、同様の順で優越性を検証することとした。各 NPF-08 群と NPF-08-MO 群の有効率の差の 95%信頼区間の下限値が優越性の同等限界 0%を上回った場合に、優越性が検証されたと判断することとした。なお、NPF-08-01/C-01 試験の非劣性マージンの設定については、既存の腸管洗浄剤の臨床試験において–10%と設定されていることを参考とした。NPF-08-01/C-01 試験の主要評価項目の評価基準は既存の腸管洗浄剤と同様であり、NPF-08 に期待される有効率は大きく変わらないと想定していることから、非劣性マージンを既存の腸管洗浄剤と同様に–10%と設定することとした。非劣性マージンを–10%と設定し、対照薬(モビプレップ配合内用剤)の有効率を 94%～98%と

想定した時に、NPF-08 の非劣性が示される有効率は、89.5%～92.5%であった。この有効率について臨床医に意見聴取を実施したところ、腸管洗浄剤として許容し得る有効率であることを確認している。なお、非劣性マージンを–10%とする妥当性については事前に医薬品機構と協議・合意している。

2.5.4.1.3　試験対象集団の特性

NPF-08-01/SE-01 試験（ステップ 4）では、2 日間分割投与及び当日 1 日投与を各 20 例が受け、全症例が試験を完了した。FAS 及び PPS から除外された症例はなく、いずれの解析対象集団も 20 例であった。

2 日間分割投与群及び当日 1 日投与群共に、症例はすべて男性で、年齢の中央値はそれぞれ 24.0 歳（範囲：20～35 歳）及び 25.5 歳（範囲：20～37 歳）であった。2 日間分割投与群の 1 例が大腸ポリープを合併していたが、既往歴を有する症例及び腸管洗浄剤の使用経験がある症例はいなかった。

NPF-08-01/C-01 試験では、日本人大腸内視鏡検査受診者 602 例（NPF-08 2 日間分割投与群：202 例、NPF-08 当日 1 日投与群：200 例、NPF-08-MO 群：200 例）が治験薬の投与を受け、585 例（NPF-08 2 日間分割投与群：191 例、NPF-08 当日 1 日投与群：199 例及び 195 例 NPF-08-MO 群）が試験を完了した。治験薬の投与を受けた 602 例が FAS に採用された。このうち、25 例（NPF-08 2 日間分割投与群：19 例、NPF-08 当日 1 日投与群：1 例、NPF-08-MO 当日 1 日投与群：5 例）は PPS 不採用とし、PPS には 577 例が採用された。

全体で、症例の性別の内訳は男性が 58.0%（349/602 例）、女性が 42.0%（253/602 例）、年齢の中央値は 54.0 歳（範囲：20～82 歳）、体重の平均値 ± 標準偏差は 64.43 ± 13.116 kg であった。合併症を有する症例は 84.9%（511/602 例）であり、大腸内視鏡検査経験がある症例は 56.0%（337/602 例）であった。各項目に関する投与群間の比較で、統計学的に有意な差を認めた項目はなかった。

2.5.4.1.4　有効性の主解析

NPF-08-01/SE-01 試験及び NPF-08-01/C-01 試験で実施した有効性の解析結果を次項以降に記載した。なお、NPF-08-01/SE-01 試験と NPF-08-01/C-01 試験で評価方法が同様の評価項目については、NPF-08-01/C-01 試験で定めた評価項目名を用いて記載した。

2.5.4.1.4.1　主要評価項目

（1）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

1）NPF-08-01/SE-01 試験

内視鏡画像評価委員会により評価された全般的腸管洗浄効果の有効率（観察部位の洗浄後）を表 2.5.4.1-3 に示した。内視鏡画像評価委員会が有効と評価した症例数は、2 日間分割投与群及び当日 1 日投与群共に各 20 例で、いずれの投与方法でも有効率は 100.0%であり、良好な腸管洗浄効果が認められた。

表 2.5.4.1-3 内視鏡画像評価委員会により評価された全般的腸管洗浄効果の有効率（観察部位の洗浄後）（PPS/FAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: PPS/FAS

Step	No. of subjects analyzed	No. of effective subjects	Effective rate (%)	Two-sided 95% confidence interval of effective rate#		Difference of effective rate	Two-sided 95% confidence interval of difference of effective rate$	
				Lower limit	Upper limit		Lower limit	Upper limit
Step 4 (Split-dose regimen for two days)	20	20	100.0	83.2	100.0	—	—	—
Step 4 (One-day regimen)	20	20	100.0	83.2	100.0	0.0	NC	NC

—: Not applicable
#: Calculated by Clopper-Pearson's exact method
$: Calculated by Santner-Snell's exact method
NC: Not calculated

5.3.5.2-4 NPF-08-01/SE-01 試験 表 11.4-1 を引用

2） NPF-08-01/C-01 試験

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を表 2.5.4.1-4 に示した。

全般的腸管洗浄効果の有効率（95%信頼区間）は、NPF-08 2 日間分割投与群 92.1%（87.5～95.4）、NPF-08 当日 1 日投与群 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（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 当日 1 日投与群及び NPF-08 2 日間分割投与群の NPF-08-MO 群に対する非劣性が検証された。

それぞれの非劣性が検証されたことから、優越性検証を実施したが、NPF-08 当日 1 日投与群において優越性が検証できなかったため、NPF-08 2 日間分割投与群では優越性検証は実施しなかった。

表 2.5.4.1-4 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（非劣性検証）（FAS）（NPF-08-01/C-01 試験）

解析対象集団: FAS

投与群		解析対象症例数	有効症例数	有効率(%)	有効率の95%信頼区間#	有効率の差(%)	有効率の差の95%信頼区間$	
NPF-08	2日間分割投与群	202	186	92.1	87.5～95.4	-2.9	-7.7*～1.9	1)
	当日1日投与群	200	194	97.0	93.6～98.9	2.0	-1.8*～5.8	2)
NPF-08-MO	当日1日投与群	200	190	95.0	91.0～97.6	-	-	

#: Clopper-Pearsonの正確法により算出
$: 漸近法により算出
1) NPF-08-MO群に対するNPF-08 2日間分割投与群の有効率の差
2) NPF-08-MO群に対するNPF-08 当日1日投与群の有効率の差
*: 有効率の差の95%信頼区間の下限 > -10%

5.3.5.1-6 NPF-08-01/C-01 試験 表 11.4-1 を引用

2.5.4.1.4.2 副次評価項目

(1) 内視鏡画像評価委員会により評価された全般的腸管洗浄効果の有効率（観察部位の洗浄前）

1) NPF-08-01/SE-01 試験

内視鏡画像評価委員会が有効と評価した症例数は、2 日間分割投与群及び当日 1 日投与群共に各 20 例で、いずれの投与方法でも有効率は 100.0%であった。

2) NPF-08-01/C-01 試験

該当なし。

(2) 内視鏡実施者により評価された全般的腸管洗浄効果の有効率

1) NPF-08-01/SE-01 試験

内視鏡実施者が観察部位洗浄前の腸管洗浄効果で有効と評価した症例数は、2 日間分割投与群及び当日 1 日投与群共に 20 例であった。観察部位洗浄後の腸管洗浄効果で有効と評価した症例数も同様に、2 日間分割投与群及び当日 1 日投与群共に 20 例であり、いずれの投与方法においても観察部位洗浄前及び洗浄後共に有効率は 100.0%であった。

2) NPF-08-01/C-01 試験

本試験においては観察部位洗浄後の評価のみ実施した。内視鏡実施者による全般的腸管洗浄効果の有効率（95%信頼区間）は、NPF-08 2 日間分割投与群で 86.1%（80.6～90.6）、NPF-08 当日 1 日投与群で 89.0%（83.8～93.0）及び NPF-08-MO 群で 86.5%（81.0～90.9）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（95%信頼区間）は、−0.4%（−7.1～6.4）及び 2.5%（−3.9～8.9）であった。

(3) 部位別腸管洗浄度

1) NPF-08-01/SE-01 試験

内視鏡画像評価委員会及び内視鏡実施者のいずれの評価でも、観察部位洗浄前の「腸管洗浄度」は、2 日間分割投与群及び当日 1 日投与群の全被験者の 5 部位すべてで「1」又は「2」であり、観察部位洗浄後はすべて「1」となった。

2) NPF-08-01/C-01 試験

本試験においては観察部位洗浄後の評価のみ実施した。

画像評価委員会による評価では、盲腸・上行結腸においては、NPF-08 当日 1 日投与群で「腸管洗浄度」が「1」であった症例の割合が 92.0%であり、NPF-08-MO 群の 82.0%と比較して有意に高かった（$p = 0.002$）。一方で、下行結腸においては、NPF-08 2 日間分割投与群で「腸管洗浄度」が「1」であった症例の割合が 91.1%であり、NPF-08-MO 群の 96.0%と比較して有意に低かった（$p = 0.045$）。その他の部位では、投与群間で有意差は認められなかった。

内視鏡実施者による評価では、各部位の「腸管洗浄度」が「1」であった症例の割合において、いずれの部位でも各 NPF-08 群と NPF-08-MO 群の間に有意差は認められなかった。

(4) Ottawa スケールに基づく評価（合計スコア）

1) NPF-08-01/SE-01 試験

該当なし。

2) NPF-08-01/C-01 試験

Ottawa スケールに基づく合計スコアは、NPF-08 2 日間分割投与群で 4.2 ± 3.74（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、NPF-08 当日 1 日投与群で 4.2 ± 3.24、NPF-08-MO 群で 4.6 ± 3.35 であった。NPF-08 2 日間分割投与群及び NPF-08 当日 1 日投与群と NPF-08-MO 群の比較（Wilcoxon の順位和検定）では、いずれも有意な差はみられなかった（それぞれ $p = 0.126$ 及び 0.354）。

(5) 腸管部位別の気泡の程度

1) NPF-08-01/SE-01 試験

気泡の程度は 2 日間分割投与群及び当日 1 日投与群の全被験者の 5 部位すべてで「1」又は「2」であった。

2 日間分割投与群では、気泡の程度が「1」であった被験者は、盲腸・上行結腸で 60.0%（12/20 例）、横行結腸及び下行結腸で 55.0%（11/20 例）、S 状結腸で 75.0%（15/20 例）、直腸で 95.0%（19 例）であった。当日 1 日投与群では、盲腸・上行結腸で 50.0%（10 例）、横行結腸で 65.0%（13/20 例）、下行結腸で 75.0%（15/20 例）、S 状結腸で 90.0%（18 例）及び直腸で 95.0%（19 例）であった。

2) NPF-08-01/C-01 試験

該当なし。

(6) 内視鏡当日の治験薬投与開始から腸管洗浄終了までの時間

1) NPF-08-01/SE-01 試験

2 日間分割投与群の 2 日目投与では、全 20 例が治験薬投与開始 6 時間後までに腸管洗浄を終了し、2 日目の治験薬投与開始から腸管洗浄終了までの時間 67.2 ± 16.3 分（平均値 ± 標準偏差、以下同様）であった。当日 1 日投与群では、全 20 例が治験薬投与開始 6 時間後までに腸管洗浄を終了し、治験薬投与開始から腸管洗浄終了までの時間は 114.5 ± 30.8 分であった。

2) NPF-08-01/C-01 試験

内視鏡当日の治験薬投与開始から腸管洗浄終了までの時間は、NPF-08 2 日間分割投与群で 119.0 ± 45.01 分（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、NPF-08 当日 1 日投与群で 170.2 ± 57.44 分及び NPF-08-MO 群で 165.2 ± 51.31 分であった。

NPF-08 2 日間分割投与群と NPF-08 当日 1 日投与群との比較（t 検定）では、NPF-08 2 日間分割投与群は NPF-08 当日 1 日投与群と比較して腸管洗浄終了までの時間が有意に短かった（$p < 0.001$）。NPF-08 当日 1 日投与群と NPF-08-MO 群との比較では、有意な差はみられなかった。

(7) 治験薬投与量

1) NPF-08-01/SE-01 試験

腸管洗浄終了までの治験薬投与量は、2 日間分割投与群で 911.0 ± 91.0 mL（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、当日 1 日投与群で 733.5 ± 174.9 mL であった。

2) NPF-08-01/C-01 試験

治験薬と水の合計投与量は、NPF-08 2 日間分割投与群で 2866.9 ± 86.47 mL（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、NPF-08 当日 1 日投与群で 2384.3 ± 545.24 mL、NPF-08-MO 群で 2485.3 ± 571.79 mL であった。また、NPF-08 の最大投与量（2880 mL）が投与された症例及び NPF-08-MO 群の最大投与量（3000 mL）が投与された症例の割合は、NPF-08 2 日間分割投与群で約 95%、NPF-08 当日 1 日投与群及び NPF-08-MO 群で約 50%であった。

(8) 被験者の受容性評価

1) NPF-08-01/SE-01 試験

被験者の受容性評価（10 段階評価）は、「希釈後治験薬の味」が 2 日間分割投与群で 4.9 ± 2.4（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、当日 1 日投与群で 4.5 ± 1.7、「希釈後治験薬の量」がそれぞれ 6.0 ± 1.6 及び 5.0 ± 1.3、「希釈後治験薬投与後の水の量」がそれぞれ 5.3 ± 1.8 及び 5.9 ± 1.3、「この前処置の受け入れやすさ（次回この前処置薬を選ぶか）」がそれぞれ 5.9 ± 1.6 及び 6.0 ± 1.1 であった。

2) NPF-08-01/C-01 試験

被験者の受容性評価（10 段階評価）の平均値 ± 標準偏差は以下の通りであった。

「治験薬の味」においては、NPF-08 2 日間分割投与群で 4.9 ± 2.43、NPF-08 当日 1 日投与群で 5.3 ± 2.37 及び NPF-08-MO 群で 6.4 ± 2.39 であった。「治験薬の量」においては、NPF-08 2 日間分割投与群で 5.7 ± 1.77、NPF-08 当日 1 日投与群で 6.1 ± 2.15 及び NPF-08-MO 群で 5.9 ± 2.12 であった。「治験薬投与後の水の量」においては、NPF-08 2 日間分割投与群で 6.7 ± 2.28、NPF-08 当日 1 日投与群で 7.2 ± 2.05 及び NPF-08-MO 群で 7.6 ± 1.90 であった。

「この前処置の受け入れやすさ（次回この前処置薬を選ぶか）」においては、NPF-08 2 日間分割投与群で 6.6 ± 2.59、NPF-08 当日 1 日投与群で 7.3 ± 2.26 及び NPF-08-MO 群で 7.0 ± 2.37 であった。

(9) 画像評価委員間の腸管洗浄度の一致率

1) NPF-08-01/SE-01 試験

画像評価委員間（A-B、B-C 及び C-A）の腸管洗浄度の全体の一致率は、A-B 間では、2 日間分割投与群の観察部位洗浄前で 78.0%、洗浄後で 94.0%、当日 1 日投与群の観察部位洗浄前で 87.0%、洗浄後で 98.0%であった。B-C 間では、2 日間分割投与群の観察部位洗浄前で 96.0%、洗浄後で 100.0%、当日 1 日投与群の観察部位洗浄前及び洗浄後で 100.0%であった。C-A 間では、2 日間分割投与群の観察部位洗浄前で 77.0%、洗浄後で 94.0%、当日 1 日投与群の観察部位洗浄前で 87.0%、洗浄後で 98.0%であった。

2）NPF-08-01/C-01 試験

本試験においては観察部位洗浄後の評価のみ実施した。画像評価委員間（A-B、B-C 及び C-A）の腸管洗浄度の全体の一致率は、NPF-08 2 日間分割投与群でそれぞれ 96.4%、96.1%及び 96.4%、NPF-08 当日 1 日投与群で 95.3%、94.3%及び 95.4%、NPF-08-MO 群で 97.6%、96.4%及び 96.3%であり、投与群及び評価部位に依存することなく、各群で同様の傾向であった。

（10）画像評価委員会と内視鏡実施者の腸管洗浄度の一致率

1）NPF-08-01/SE-01 試験

画像評価委員と内視鏡実施者間の腸管洗浄度の全体の一致率は、2 日間分割投与群の観察部位洗浄前で 87.0%、洗浄後で 100.0%、当日 1 日投与群の観察部位洗浄前で 98.0%、洗浄後で 100.0%であった。

2）NPF-08-01/C-01 試験

本試験においては観察部位洗浄後の評価のみ実施した。

画像評価委員と内視鏡実施者間の腸管洗浄度の全体の一致率は、NPF-08 2 日間分割投与群で 79.8%、NPF-08 当日 1 日投与群で 78.1%、NPF-08-MO 群で 74.9%であり、投与群間の比較では同様であったが、評価部位間の比較ではいずれの投与群においても盲腸・上行結腸の一致率が低くなる傾向があった。

（11）画像評価委員会により評価された全般的腸管洗浄効果の有効率の層別解析

1）NPF-08-01/SE-01 試験

該当項目なし。

2）NPF-08-01/C-01 試験

NPF-08-01/C-01 試験では、症例の背景等が主要評価項目（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）に及ぼす影響を検討するため、部分集団解析を実施した。治験薬投与量、スクリーニング期の体格指数（Body mass index：BMI）、背景項目（同意取得時の年齢、身長など）で層別し、有効率及びその 95%信頼区間、有効率の対照薬との差及びその 95%信頼区間を算出した。以下に主な層別解析の結果を示した。

i）治験薬投与量

治験薬投与量が最大投与量の 4 分の 3 以上の場合の有効率は NPF-08 2 日間分割投与群で 93.9%、NPF-08 当日 1 日投与群で 96.3%、NPF-08-MO 群で 93.5%であった。なお、NPF-08 2 日間分割投与群においては 5 例を除いてすべての症例が最大投与量の 4 分の 3 以上に含まれていた。

治験薬投与量が最大投与量の 4 分の 3 未満の場合の有効率は NPF-08 2 日間分割投与群で 20.0%、NPF-08 当日 1 日投与群で 100.0%、NPF-08-MO 群で 98.4%であった。NPF-08 2 日間分割投与群の有効率の差の 95%信頼区間について、症例数が少ない条件（n = 5）ではあるが、上限が 0%を下回っていた（-100.0%～-43.2%）。なお、NPF-08 2 日間分割投与群において治

験薬投与量が最大投与量の4分の3未満であった5例中4例は内視鏡検査前に中止しており、解析上無効症例として取り扱っている。

ii) スクリーニング期の BMI

スクリーニング期の BMI（kg/m^2）が 25 未満の場合の有効率は、NPF-08 2 日間分割投与群で 89.4%、NPF-08 当日 1 日投与群で 96.5%、NPF-08-MO 群で 94.9%であり、NPF-08 2 日間分割投与群において有効率が低い傾向があった。

その他の場合における有効率は投与群によらず、各群で同様の傾向を示していた。

iii) 背景項目（同意取得時の年齢、身長）

同意取得時点の年齢が 45 歳未満の場合の有効率は NPF-08 2 日間分割投与群で 88.9%、NPF-08 当日 1 日投与群で 98.1%、NPF-08-MO 群で 98.1%であった。NPF-08-MO 群に対する NPF-08 2 日間分割投与群の有効率の差とその両側 95%信頼区間は、-9.3%（-18.4～-0.1）であり、有効率の差の 95%信頼区間の上限は 0%を下回っていた。

スクリーニング期の身長が 160 cm 未満の場合の有効率は、NPF-08 2 日間分割投与群で 89.1%、NPF-08 当日 1 日投与群で 100.0%、NPF-08-MO 群で 93.0%であった。NPF-08-MO 群に対する NPF-08 当日 1 日投与群の有効率の差とその両側 95%信頼区間は、7.0%（1.1～13.0）であり、有効率の差の 95%信頼区間の下限は 0%を上回っていた。また、160 cm 以上 170 cm 未満の場合の有効率は、NPF-08 2 日間分割投与群で 89.5%、NPF-08 当日 1 日投与群で 96.4%、NPF-08-MO 群で 98.2%であった。NPF-08-MO 群に対する NPF-08 2 日間分割投与群の有効率の差とその両側 95%信頼区間は、-8.7%（-16.5～-1.0）であり、有効率の差の 95%信頼区間の上限は 0%を下回っていた。

その他の場合における有効率は投与群によらず、各群で同様の傾向を示していた。

2.5.4.2 海外臨床試験

海外で実施した第 III 相試験（BLI800-301 試験、BLI800-302 試験及び BLI800-303 試験）及び第 IV 相試験（BLI800-440 試験及び BLI800-480 試験）の 5 試験を参考資料とした。いずれも単盲検、無作為化、並行群間比較、実薬対照試験であった。

2.5.4.2.1 試験デザイン

2.5.4.2.1.1 対象被験者

海外で実施した 5 試験はいずれも大腸内視鏡検査を受ける 18 歳以上の患者とした。

2.5.4.2.1.2 対照薬

海外試験で用いられた対照薬は、MOVIPREP（BLI800-301 及び BLI800-302 試験）、NuLYTELY（BLI800-303 試験）、GoLYTELY（BLI800-440 試験）及び Prepopik（BLI800-480 試験）であった。

2.5.4.2.1.3 投与方法

各試験の BLI800 の投与方法の詳細を表 2.5.4.2-1 に示した。

海外臨床試験では前日 1 日投与及び 2 日間分割投与について検討した。前日 1 日投与、2 日間分割投与のいずれにおいても、1 回目投与、2 回目投与ともに希釈後 BLI800 480 mL を投与後、水 960 mL を投与した。

表 2.5.4.2-1　有効性評価に用いた海外臨床試験の投与方法

相	試験番号	投与方法
III 相	BLI800-301	BLI800 は前日 1 日投与とし、大腸内視鏡検査の前日に以下の投与を 2 回行った。 ・ BLI800（約 180 mL）を約 480 mL に希釈して投与した。その後 1 時間かけて約 960 mL の水を投与した。 対照薬である MOVIPREP は前日 1 日投与とし、投与量及び投与方法は添付文書記載内容と同様に設定した。
III 相	BLI800-302	BLI800 は 2 日間分割投与とし、大腸内視鏡検査の前日と当日に以下の投与を行った。 ・ BLI800（約 180 mL）を約 480 mL に希釈して投与した。その後 1 時間かけて約 960 mL の水を投与した。 対照薬である MOVIPREP は 2 日間分割投与とし、投与量及び投与方法は添付文書記載内容と同様に設定した。
III 相	BLI800-303	BLI800 は 2 日間分割投与とし、大腸内視鏡検査の前日と当日に以下の投与を行った。 ・ BLI800（約 180 mL）を約 480 mL に希釈して投与した。その後 2 時間かけて約 960 mL の水を投与した。 対照薬である NuLYTELY は前日 1 日投与とし、投与量及び投与方法は添付文書記載内容と同様に設定した。
IV 相	BLI800-440	BLI800 は前日 1 日投与及び 2 日間分割投与とし、前日 1 日投与では、大腸内視鏡検査の前日に以下の投与を 2 回行った。2 日間分割投与では、大腸内視鏡検査の前日と当日に以下の投与を行った。 ・ BLI800（約 180 mL）を約 480 mL に希釈して投与した。その後 2 時間かけて約 960 mL の水を投与した。 対照薬である GoLYTELY は前日 1 日投与とし、投与量及び投与方法は添付文書記載内容と同様に設定した。
IV 相	BLI800-480	BLI800 は 2 日間分割投与とし、大腸内視鏡検査の前日と当日に以下の投与を行った。 ・ BLI800（約 180 mL）を約 480 mL の冷たい水に希釈して投与した。その後 1～2 時間かけて約 960 mL の水を投与した。 対照薬である Prepopik は 2 日間分割とし、投与量及び投与方法は添付文書記載内容と同様に設定した。

表 2.7.3.1-4 を引用

2.5.4.2.1.4　盲検方法

海外臨床試験 5 試験はいずれも単盲検で内視鏡実施者盲検とした。

2.5.4.2.2　有効性評価

2.5.4.2.2.1　有効性の評価方法

海外臨床試験 5 試験では、内視鏡実施者が大腸内視鏡検査時に腸管洗浄度を以下に示す 4 段階のスコアで評価した。3 = 「良好（Good）」又は 4 = 「極めて良好（Excellent）」のスコアを「有効」、1 = 「不良（Poor）」又は 2 = 「普通（Fair）」のスコアを「無効」と定義し、主要評価項目とした。

Score	Grade	Description
1	Poor	Large amounts of fecal residue, additional cleansing required
2	Fair	Enough feces or fluid to prevent a completely reliable exam
3	Good	Small amounts of feces or fluid not interfering with exam
4	Excellent	No more than small bits of adherent feces/fluid

2.5.4.2.2.2 解析対象集団

海外臨床試験では、有効性の解析に Intent-to-treat（ITT）集団を用いた。ITT 集団は、「割り付けされ、治験薬を投与された集団」とした。

2.5.4.2.2.3 解析方法

海外臨床試験では、主要評価項目である大腸内視鏡検査時の腸管洗浄度に基づき有効率を算出し、対照薬に対する非劣性を検証した。

2.5.4.2.3 試験対象集団の特性

2.5.4.2.3.1 BLI800-301 試験

BLI800-301 試験では、スクリーニングが実施された症例のうち、408 例が登録され、BLI800 群及び MOVIPREP 群に各 204 例が無作為に割り付けられた。登録症例のうち BLI800 群で 10 例、MOVIPREP 群で 11 例が治験薬投与前に試験を中止した。ITT 集団には 387 例（BLI800 群 194 例、MOVIPREP 群 193 例）が含まれた。本試験では、BLI800 群で女性 109 例（56%）、男性 85 例（44%）、MOVIPREP 群で女性 104 例（54%）、男性 89 例（46%）、年齢の平均値 ± 標準偏差が投与群間でそれぞれ 57.8 ± 10.7 歳及び 56.7 ± 11.6 歳であった。患者背景に関して投与群間に統計的に有意な差は認められなかった。

2.5.4.2.3.2 BLI800-302 試験

BLI800-302 試験では、スクリーニングが実施された 379 例が登録され、BLI800 群に 190 例、MOVIPREP 群に 189 例が無作為に割り付けられた。登録症例のうち BLI800 群で 9 例、MOVIPREP 群で 6 例が治験薬投与前に試験を中止した。ITT 集団には 364 例（BLI800 群：181 例、MOVIPREP 群：183 例）が含まれた。本試験では、BLI800 群で女性 98 例（54%）、男性 83 例（46%）、MOVIPREP 群で女性 98 例（54%）、男性 85 例（46%）、年齢の平均値 ± 標準偏差が投与群間でそれぞれ 55.8 ± 12.4 歳及び 55.8 ± 10.8 歳であった。患者背景に関して投与群間に統計的に有意な差は認められなかった。

2.5.4.2.3.3 BLI800-303 試験

BLI800-303 試験では、スクリーニングが実施された 136 例が登録され、BLI800 群及び NuLYTELY 群に各 68 例が無作為に割り付けられた。登録症例のうち、BLI800 群で 5 例、NuLYTELY 群で

1 例が治験薬投与前に試験を中止した。ITT 集団には 130 例（BLI800 群：63 例、NuLYTELY 群：67 例）が含まれた。本試験では、BLI800 群で女性 33 例（52%）、男性 30 例（48%）、NuLYTELY 群で女性 30 例（45%）、男性 37 例（55%）、年齢の平均値 ± 標準偏差が投与群間でそれぞれ 57.7 ± 10.8 歳及び 56.7 ± 11.0 歳であった。

2.5.4.2.3.4 BLI800-440 試験

BLI800-440 試験では、スクリーニングが実施された 579 例のうち、564 例が各群に無作為に割り付けられ、541 例（BLI800 前日 1 日投与群に 180 例、BLI800 2 日間分割投与群に 184 例、GoLYTELY 前日 1 日投与群に 177 例）が治験薬を投与された。治験薬を投与された症例のうち、GoLYTELY 群で 13 例、BLI800 前日 1 日投与群で 15 例、BLI800 2 日間分割投与群で 16 例が試験を中止した。ITT 集団には、541 例［GoLYTELY 群：177 例、BLI800 前日 1 日投与群：180 例、BLI800 2 日間分割投与群：184 例］が含まれた。本試験では、BLI800 前日 1 日投与群で女性 107 例（59%）、男性 73 例（41%）、BLI800 2 日間分割投与群で女性 101 例（55%）、男性 83 例（45%）GoLYTELY 群で女性 111 例（63%）、男性 66 例（37%）、年齢の平均値 ± 標準偏差が投与群間でそれぞれ 57.6 ± 10.2 歳、56.8 ± 11.5 歳及び 56.6 ± 10.9 歳であった。65 歳以上の症例が BLI800 前日 1 日投与群で 46 例、BLI800 2 日間分割投与群で 47 例、GoLYTELY 群で 43 例、腎疾患を有する症例がそれぞれ 19 例、19 例及び 17 例、肝疾患を有する症例がそれぞれ 7 例、10 例及び 12 例であった。

2.5.4.2.3.5 BLI800-480 試験

BLI800-480 試験では、スクリーニングが実施された 370 例のうち、368 例が登録され、BLI800 2 日間分割投与群に 186 例、Prepopik 2 日間分割投与群に 182 例が無作為に割り付けられた。登録症例のうち、BLI800 群で 17 例、Prepopik 群で 13 例が治験薬投与前に試験を中止した。ITT 集団には 338 例（BLI800 群、Prepopik 群ともに 169 例）が含まれた。本試験では、BLI800 群で女性 94 例（56%）、男性 75 例（44%）、Prepopik 群で女性 93 例（55%）、男性 76 例（45%）、年齢の平均値 ± 標準偏差がそれぞれ 57.9 ± 10.4 歳及び 57.8 ± 9.6 歳であった。

2.5.4.2.4 有効性の解析

2.5.4.2.4.1 BLI800-301 試験

大腸内視鏡検査時における腸管洗浄度を表 2.5.4.2-2 に、有効症例の割合を表 2.5.4.2-3 に示した。腸管洗浄度の各スコアの分布は類似していたものの、BLI800 群の方が「Excellent」と評価された症例の割合が高かった（BLI800 群：44.6%、MOVIPREP 群：37.3%）。洗浄度スコアの平均値も同程度であった（BLI800 群：3.24、MOVIPREP 群：3.15）。

ITT 集団の BLI800 群の有効症例の割合は 82.4%（159/193 例）、MOVIPREP 群では 80.3%（155/193 例）で同様であった。BLI800 前日 1 日投与群及び MOVIPREP 群の差の 95%信頼区間は−5.7～9.8 であり、あらかじめ規定していた非劣性マージン（±15%）の範囲内であることから、結論として、MOVIPREP との非劣性が検証された。

表 2.5.4.2-2 大腸内視鏡検査時における腸管洗浄度（ITT 集団）（BLI800-301 試験）

	BLI800（SUPREP®）	MOVIPREP®
4：Excellent	86（44.6%）	72（37.3%）
3：Good	73（37.8%）	83（43.0%）
2：Fair	22（11.4%）	31（16.1%）
1：Poor	9（4.7%）	6（3.1%）
測定不能：Missing	3（1.6%）	1（0.5%）
平均スコア	3.24	3.15

5.3.5.1-1 BLI800-301 試験 Table 301-4 を改変

表 2.5.4.2-3 大腸内視鏡検査時における腸管洗浄度の有効症例の割合（ITT 集団）（BLI800-301 試験）

	BLI800	MOVIPREP	割合の差の 95% CI
症例数（ITT）	194 例	193 例	-5.7,9.8
解析対象症例数	193 例*	193 例	
有効	159 例（82.4%）	155 例（80.3%）	
無効	34 例（17.6%）	38 例（19.7%）	

*：1 例は保険の問題により、試験継続不可能となったため除外

5.3.5.1-1 BLI800-301 試験 Table 301-2 及び Table 301-5 を改変

2.5.4.2.4.2 BLI800-302 試験

大腸内視鏡検査時における腸管洗浄度を表 2.5.4.2-4 に、有効症例の割合を表 2.5.4.2-5 に示した。なお、MOVIPREP 2 日間分割投与群では 4 例が投与手順を遵守せず、大腸内視鏡検査の前日に 2 回分を投与された。

腸管洗浄度の各スコアの分布は類似していたものの、BLI800 群の方が「Excellent」と評価された症例の割合が高かった（BLI800 群：63.3%、MOVIPREP 群：52.5%）。BLI800 群のスコアの平均値は MOVIPREP 群よりも高く（BLI800 群：3.59、MOVIPREP 群：3.47）、これは主に「Excellent」が多いことによるものであった。

ITT 集団の BLI800 群の有効症例の割合は 97.2%（175/180 例）、MOVIPREP 群では 95.6%（175/183 例）で同様であった。BLI800 群及び MOVIPREP 群の両群の差の 95%信頼区間は-2.2～5.4 であり、あらかじめ規定していた非劣性マージン（±15%）の範囲内であることから、結論として、MOVIPREP 群との非劣性が検証された。

表 2.5.4.2-4 大腸内視鏡検査時における腸管洗浄度（ITT 集団）（BLI800-302 試験）

	BLI800（SUPREP®）	MOVIPREP®
4：Excellent	114 (63.3%)	96 (52.5%)
3：Good	61 (33.9%)	79 (43.2%)
2：Fair	3 (1.7%)	6 (3.3%)
1：Poor	2 (1.1%)	2 (1.1%)
測定不能：Missing	0 (0.0%)	0 (0.0%)
平均スコア	3.59	3.47

5.3.5.1-2 BLI800-302 試験 Table 302-4 を改変

表 2.5.4.2-5 大腸内視鏡検査時における腸管洗浄度の有効症例の割合（ITT 集団）（BLI800-302 試験）

	BLI800	MOVIPREP	割合の差の 95% CI
症例数（ITT）	181 例	183 例	-2.2, 5.4
解析対象例数	180 例*	183 例	
有効	175 例 (97.2%)	175 例 (95.6%)	
無効	5 例 (2.8%)	8 例 (4.4%)	

*：1 例は BLI800 の投与は終了していたが、家族の事情で内視鏡実施前に中止となったため除外

5.3.5.1-2 BLI800-302 試験 Table 302-2 及び Table 302-5 を改変

2.5.4.2.4.3 BLI800-303 試験

腸管洗浄度のスコアで「Excellent」と評価された症例の割合は、BLI800 群は NuLYTELY 群と比較して有意に高かった（BLI800 群：71.4%、NuLYTELY 群：34.3%、$p < 0.001$）。スコアの平均値は、BLI800 2 日間分割投与群（3.7）で NuLYTELY 前日 1 日投与群（3.2）に比べて高かった。有効率では、BLI800 群の有効症例の割合は 98.4%（62/63 例）、NuLYTELY 群では 89.6%（60/67 例）で、BLI800 群の方が有効症例の割合が高かった。BLI800 群及び NuLYTELY 群の差の 95% 信頼区間は 0.9～16.8 であり、あらかじめ規定していた非劣性マージン（±15%）の範囲内であることから、NuLYTELY 群との非劣性が示された。非劣性が検証されたため、第二検定を実施したところ、BLI800 群の優越性が検証された（$p = 0.038$）。

2.5.4.2.4.4 BLI800-440 試験

腸管洗浄度のスコアで「Excellent」と評価された症例の割合は、BLI800 2 日間分割投与群は BLI800 前日 1 日投与群及び GoLYTELY 群と比較して有意に高かった（GoLYTELY 群：25.4%、BLI800 前日 1 日投与群：23.9%、BLI800 2 日間分割投与群：63.6%、$p < 0.001$）。スコアの平均値は、BLI800 2 日間分割投与群（3.58）で BLI800 前日 1 日投与群（2.93）及び GoLYTELY 前日 1 日投与群（3.01）に比べて高かった。

有効率では、BLI800 2 日間分割投与群の有効症例の割合は 95.6%（175/183 例）、BLI800 前日 1 日投与群では 73.7%（132/179 例）、GoLYTELY 群では 77.4%（137/177 例）であり、BLI800 2 日間分割投与群の有効症例の割合は BLI800 前日 1 日投与群及び GoLYTELY 群のいずれに対しても有意に高かった（$p < 0.001$）。また、BLI800 前日 1 日投与群は GoLYTELY 群に対する非劣性が検証された。

2.5.4.2.4.5　BLI800-480 試験

腸管洗浄度のスコアで「Excellent」と評価された症例の割合は、BLI800 群では Prepopik 群と比べて 2 倍以上であり、有意に高かった（BLI800 群：54.4%、Prepopik 群：26.2%、$p < 0.001$）。
スコアの平均値は、BLI800 群（3.47）で Prepopik 群（3.12）に比べて高かった。
有効率では、BLI800 群の有効症例の割合は 94.7%（160/169 例）、Prepopik 群では 85.7%（144/169 例）であり、BLI800 群の有効症例の割合は Prepopik 群に比べて統計学的に有意に高かった（$p = 0.006$）。解析の結果、BLI800 群の Prepopik 群に対する非劣性が示された。

2.5.4.3　有効性に関するまとめ

本剤の投与による腸管洗浄効果は、海外で実施された臨床試験で検証されている。また、本剤は欧米をはじめ多くの国で承認されており、世界各国で本剤の有効性が示されている。
本邦においては日本人健康成人男性を対象とした NPF-08-01/SE-01 試験及び日本人大腸内視鏡検査受診者を対象とした NPF-08-01/C-01 試験の結果を用いて有効性を評価した。
画像評価委員会が評価した腸管洗浄効果の有効率は、NPF-08-01/SE-01 試験では、NPF-08 2 日間分割投与及び NPF-08 当日 1 日投与ともに 100.0%（20/20 例）であった。NPF-08-01/C-01 試験では、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）であり、対照群（NPF-08-MO 群）に対する各 NPF-08 投与群の非劣性が検証された。
NPF-08-01/C-01 試験で実施した Ottawa スケールに基づく評価においても、各 NPF-08 投与群と NPF-08-MO 群の間に有意差は認められず、NPF-08 は NPF-08-MO とほぼ同様の腸管洗浄効果であることが示唆された。
腸管洗浄終了までの時間について、NPF-08-01/C-01 試験の NPF-08 当日 1 日投与群と NPF-08-MO 投与群を比較したところ、差は認められなかった。NPF-08 2 日間分割投与群と NPF-08 当日 1 日投与群との比較（t 検定）では、NPF-08 2 日間分割投与群で腸管洗浄終了までの時間が有意に短かった（$p < 0.001$）。
治験薬投与量においては、NPF-08 2 日間分割投与群で多くなる傾向がみられたが、NPF-08 当日 1 日投与群と NPF-08-MO 群では同様であった。
被験者の受容性評価では、NPF-08-01/C-01 試験で、NPF-08 2 日間分割投与群の受容性が低くなる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た。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、各 NPF-08 群と NPF-08-MO 群の間に差はなく、NPF-08 における被験者の受容性は NPF-08-MO と同様の傾向を示した。
以上より、NPF-08 は大腸内視鏡検査の前処置に使用する薬剤として有効であり、NPF-08-MO

と比較しても遜色のない被験者の受容性を有していると考えられた。

2.5.5 安全性の概括評価

NPF-08 の安全性は、国内で実施した第 I/II 相試験（NPF-08-01/SE-01 試験）及び第 III 相試験（NPF-08-01/C-01 試験）の 2 試験を評価資料として検討した。また、海外で実施した 8 試験（第 I 相、第 II 相、第 III 相及び第 IV 相試験）を参考資料とした。

NPF-08-01/SE-01 試験は健康成人男性を対象とした単施設、非盲検、非対照、用量漸増試験であり、NPF-08-01/C-01 試験は大腸内視鏡検査実施患者を対象とした内視鏡実施者/画像評価者盲検、無作為化、並行群間比較、実薬対照試験であった。投与方法は、国内臨床試験では当日 1 日投与及び 2 日間分割投与を、海外臨床試験では 1 日投与（内視鏡検査実施なし）、前日 1 日投与又は 2 日間分割投与のいずれかを用いた。

評価資料 2 試験は使用した治験薬及び対象の被験者が異なることから、併合解析は行わず、各試験の結果を個別に評価することとした。

なお、安全性データの対象とした臨床試験については 2.7.4.1.1.2 項に、安全性データの評価方法については 2.7.4.1.1.3 項にそれぞれ示した。なお、NPF-08-01/C-01 試験において検定を行う場合の有意水準は、両側 5%とした。

2.5.5.1 全般的な曝露状況

2.5.5.1.1 国内臨床試験

2.5.5.1.1.1 NPF-08-01/SE-01 試験

治験薬は、ステップ 1～3 では各群 10 例に、ステップ 4 の 2 日間分割投与群及び当日 1 日投与群では各 20 例に投与された。

ステップ 1～3 では、ステップ 2 の 960 mL 群の 1 例を除くすべての被験者に規定量の治験薬が投与された。ステップ 2（960 mL 群）の 1 例は 1 日目の投与中に嘔吐し、治験責任医師の判断により試験を中止したため、2 日目の投与は行われなかった。

ステップ 4 では、内視鏡検査当日の投与において、排泄液が透明になった時点で投与終了としたため、治験薬投与量に幅がみられた。2 日間分割投与群では、全 20 例が 1 日目の 480 mL 及び 2 日目 1 回目の 240 mL の投与を受け、17 例が 2 回目の投与に移行し、うち 14 例が最大量の 240 mL の投与を受けた。当日 1 日投与群では、I 期は全 20 例が 480 mL の投与を受けた。II 期には 16 例が移行し、うち 11 例が 240 mL の投与を受けた。II 期の 2 回目の投与には 6 例が移行し、5 例が最大量の 240 mL の投与を受けた。

2.5.5.1.1.2 NPF-08-01/C-01 試験

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 当日 1 日投与群で 200 例に投与された。

治験薬の合計投与量の平均値 ± 標準偏差は、NPF-08 2 日間分割投与群で 2833.17 ± 241.26 mL、当日 1 日投与群で 2384.25 ± 545.24 mL、NPF-08-MO 当日 1 日投与群で 2474.96 ± 580.78 mL であった。

NPF-08 の投与量が最大の 960 mL であった被験者は、2 日間分割投与群で 95.5%（193/202 例）、

当日 1 日投与群で 47.0%（94/200 例）であった。NPF-08-MO の投与量が最大の 2000 mL であった被験者は、45.0%（90/200 例）であった。

2.5.5.1.2 海外臨床試験

2.5.5.1.2.1 海外第 III 相試験

BLI800-301 試験（前日 1 日投与）では、治験薬は BLI800 群で 194 例に、MOVIPREP 群で 193 例に投与され、191 例（98.5%）及び 184 例（95.3%）が投与を完了した。

BLI800-302 試験（2 日間分割投与）では、治験薬は BLI800 群で 181 例に、MOVIPREP 群で 183 例に投与され、180 例（99.4%）及び 180 例（98.4%）が投与を完了した。

BLI800-303 試験では、治験薬は BLI800 2 日間分割投与群で 63 例に、NuLYTELY 前日 1 日投与群で 67 例に投与され、63 例（100%）及び 61 例（91.0%）が投与を完了した。

2.5.5.1.2.2 海外第 I 相、第 II 相試験及び第 IV 相試験

BLI800-430 試験では 12 例に、BLI800-431 試験では 25 例に、BLI800-202 試験では 18 例に BLI800 が投与された（いずれの試験も 1 日投与、大腸内視鏡検査はなし）。いずれの試験でも、すべての被験者で治験薬の服用遵守率は 100%であった。

BLI800-440 試験では、治験薬は BLI800 前日 1 日投与群で 180 例に、BLI800 2 日間分割投与群で 184 例に、GoLYTELY 前日 1 日投与群で 177 例に投与され、167 例（92.8%）、179 例（97.3%）及び 159 例（89.8%）が投与を完了した。

BLI800-480 試験（2 日間分割投与）では、治験薬は BLI800 群で 169 例に、Prepopik 群で 169 例に投与され、166 例（98.2%）及び 167 例（98.8%）が投与を完了した。

2.5.5.2 解析対象集団

国内臨床試験では、安全性の解析に Safety analysis set（SAS）を用いた。SAS は、「試験に組み入れられ、治験薬が投与された集団」とした。

海外臨床試験では、安全性の解析に ITT 集団を用いた。

2.5.5.3 安全性の解析

2.5.5.3.1 有害事象及び副作用

2.5.5.3.1.1 国内臨床試験

（1）NPF-08-01/SE-01 試験

有害事象の発現割合は、ステップ 1 で 20.0%（2/10 例）、ステップ 2（720 mL 群）で 20.0%（2/10 例）、ステップ 2（960 mL 群）で 30.0%（3/10 例）、ステップ 3（720 mL 群）で 10.0%（1/10 例）、ステップ 3（960 mL 群）で 30.0%（3/10 例）、ステップ 4（2 日間分割投与）で 25.0%（5/20 例）、ステップ 4（当日 1 日投与）で 25.0%（5/20 例）であった。各ステップの有害事象の発現割合に明らかな差は認められなかった。

副作用の発現割合は、ステップ 1、ステップ 2（720 mL 群）、ステップ 2（960 mL 群）及びステップ 3（960 mL 群）で各 10.0%（1/10 例）、ステップ 4（2 日間分割投与）で 20.0%（4/20 例）、ステップ 4（当日 1 日投与）で 10.0%（2/20 例）であった。ステップ 3（720 mL 群）

では副作用の発現はみられなかった。

(2) NPF-08-01/C-01 試験

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）であった。各 NPF-08 群と NPF-08-MO 群との比較で有意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 群で 4.5%（9/200 例）であった。各 NPF-08 群と NPF-08-MO 群との比較では、NPF-08 当日 1 日投与群の副作用の発現割合が NPF-08-MO 群に対して有意に低かった（$p = 0.010$）。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。

2.5.5.3.1.2 海外臨床試験

(1) 海外第 III 相試験

BLI800-301 試験の有害事象の発現割合は、BLI800 群で 12.9%（25/194 例）、MOVIPREP 群で 9.3%（18/193 例）であった。また、副作用の発現割合は、BLI800 群で 9.3%（18/194 例）、MOVIPREP 群で 8.8%（17/193 例）であった。

BLI800-302 試験の有害事象の発現割合は、BLI800 群で 2.2%（4/181 例）、MOVIPREP 群で 4.4%（8/183 例）であった。また、副作用の発現割合は、BLI800 群で 0%、MOVIPREP 群で 1.1%（2/183 例）であった。

BLI800-303 試験の有害事象の発現割合は、BLI800 群で 9.5%（6/63 例）、NuLYTELY 群で 11.9%（8/67 例）であった。なお、BLI800-303 試験では副作用の集計はなかった。

(2) 海外第 I 相及び第 II 相試験

有害事象の発現割合は、BLI800-430 試験で 50.0%（6/12 例）、BLI800-431 試験の肝疾患患者で 53.8%（7/13 例）、腎疾患患者で 58.3%（7/12 例）、BLI800-202 試験で 77.8%（14/18 例）であった。なお、BLI800-202 試験での有害事象の発現件数は、腎疾患患者で 9 件、肝疾患患者で 8 件、健康成人で 7 件発現しており、患者背景によらず同様に発現した。副作用の発現割合は、BLI800-430 試験の高齢者で 33.3%（4/12 例）、BLI800-431 試験の肝疾患患者で 46.2%（6/13 例）、腎疾患患者で 41.7%（5/12 例）であった。

(3) 海外第 IV 相試験

BLI800-440 試験では、Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）での有害事象の発現割合が最も高く、BLI800 前日 1 日投与群で 71.7%（129/180 例）、BLI800 2 日間分割投与群で 80.4%（143/184 例）、GoLYTELY 前日 1 日投与群で 71.8%（127/177 例）であり、投与群間に明らかな差はなかった。副作用の発現割合は、BLI800 前日 1 日投与群で 67.2%（121/180 例）、BLI800 2 日間分割投与群で 73.9%（136/184 例）、GoLYTELY 前日 1 日投与群で 67.2%（119/177 例）であり、投与群間に明らかな差はなかった。

このうち、高齢者（65 歳以上）における有害事象の発現割合は、BLI800 前日 1 日投与群で

73.0%（27/37 例）、BLI800 2 日間分割投与群で 80.0%（28/35 例）、GoLYTELY 前日 1 日投与群で 78.8%（26/33 例）であった。

腎疾患患者における有害事象の発現割合は、BLI800 前日 1 日投与群で 89.5%（17/19 例）、BLI800 2 日間分割投与群で 73.7%（14/19 例）、GoLYTELY 前日 1 日投与群で 82.4%（14/17 例）であった。

肝疾患患者における有害事象の発現割合は、BLI800 前日 1 日投与群で 71.4%(5/7 例)、BLI800 2 日間分割投与群で 60.0%（6/10 例）、GoLYTELY 前日 1 日投与群で 58.3%（7/12 例）であった。

Visit 2～4（約 6 日間）、Visit 4～7（約 6 ヵ月間）で発現した有害事象に関しては、特記すべき点はなかった。

BLI800-480 試験では、有害事象の発現割合は BLI800 群で 11.8%（20/169 例）、Prepopik 群で 13.6%（23/169 例）、副作用の発現割合はいずれの群も 7.1%（12/169 例）であり、投与群間に明らかな差は認められなかった。

2.5.5.3.2　比較的よくみられる有害事象

2.5.5.3.2.1　国内臨床試験

（1）NPF-08-01/SE-01 試験

NPF-08-01/SE-01 試験全体で 2 例以上に発現した有害事象を表 2.5.5.3-1 に示した。

全体で 2 例以上に発現した有害事象は、“Ｃ－反応性蛋白増加” 5 例、“尿中血陽性” 3 例、“悪心”、“嘔吐”、“血中重炭酸塩増加”、“血中クレアチンホスホキナーゼ増加” 及び “血中トリグリセリド増加” 各 2 例であった。いずれかのステップで有害事象の発現が多い傾向は認められなかった。

表 2.5.5.3-1　全体で 2 例以上に発現した有害事象（SAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: SAS

	Adverse events													
Step / treatment group	Step 1 / 480mL		Step 2 / 720mL		Step 2 / 960mL		Step 3 / 720mL		Step 3 / 960mL		Step 4 (Split-dose regimen for two days)		Step 4 (One-day regimen)	
No. of subjects analyzed	10		10		10		10		10		20		20	
System organ class Preferred term	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
胃腸障害														
悪心	0	0.0	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0
嘔吐	0	0.0	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0
臨床検査														
血中重炭酸塩増加	1	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	20.0	0	0.0	0	0.0
血中トリグリセリド増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2	10.0
C－反応性蛋白増加	0	0.0	1	10.0	2	20.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0
尿中血陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	10.0	2	10.0	0	0.0

MedDRA/J (Ver. 20.1) was used to code adverse events.
% = No. of subjects / No. of subjects analyzed * 100
Summary was performed only at PT level.

5.3.5.2-4　NPF-08-01/SE-01 試験　表 12.2-3 を改変

（2）NPF-08-01/C-01 試験

NPF-08-01/C-01 試験において、発現割合 5%以上の有害事象は認められなかった。いずれか

の群で発現割合が 1%以上であった有害事象を表 2.5.5.3-2 に示した。

いずれかの投与群で 1%以上に発現した有害事象は、NPF-08 2 日間分割投与群では、“悪心”及び“嘔吐”が各 2.0% (4/202 例) であった。NPF-08-MO 群では、“上咽頭炎”が 1.5% (3/200 例) 及び“尿中蛋白陽性”が 1.0% (2/200 例) であった。NPF-08 当日 1 日投与群では、1%以上に発現した有害事象はなかった。

NPF-08-MO 群と比べて発現割合が 1%以上高かった有害事象は、NPF-08 2 日間分割投与群の“悪心”及び“嘔吐”であった。これらは NPF-08 2 日間分割投与群と NPF-08 当日 1 日投与群で比べても NPF-08 2 日間分割投与群で 1%以上高かった。

表 2.5.5.3-2 いずれかの群で発現割合が 1%以上であった有害事象 (SAS)
(NPF-08-01/C-01 試験)

解析対象集団: SAS

投与群	NPF-08		NPF-08-MO
	2日間分割投与群	当日1日投与群	当日1日投与群
解析対象症例数	202	200	200
有害事象発現例数	19	8	15
有害事象発現率(%)	9.4	4.0	7.5
器官別大分類			
基本語	発現例数(発現率%)	発現例数(発現率%)	発現例数(発現率%)
胃腸障害			
悪心	4(2.0)	1(0.5)	1(0.5)
嘔吐	4(2.0)	1(0.5)	1(0.5)
感染症および寄生虫症			
上咽頭炎	1(0.5)	1(0.5)	3(1.5)
臨床検査			
尿中蛋白陽性	1(0.5)	0(0.0)	2(1.0)

読み替えに用いた用語集: MedDRA/J(Ver.21.1)
発現率(%) = (発現例数/解析対象症例数) × 100

5.3.5.1-6 NPF-08-01/C-01 試験 表 12.2-3 を改変

2.5.5.3.2.2 海外臨床試験

(1) 海外第 III 相試験

BLI800 群で 2 例以上に発現した有害事象は、BLI800-301 試験では“腹部膨満”、“悪心”、“嘔吐”及び“頭痛”が各 2.1% (4/194 例)、“腹痛”が 1.5% (3/194 例) であった。BLI800-302 試験では 2 例以上に発現した有害事象はなかった。BLI800-303 試験では“リン酸塩増加”が 3.2% (2/63 例) であった。対照群と比べて BLI800 群で明らかに発現割合が高かった有害事象はなかった。

(2) 海外第 I 相及び第 II 相試験

BLI800-430 試験 (高齢者) で 2 例以上に発現した有害事象は、“腹痛”が 16.7% (2/12 例) であった。

BLI800-431 試験の肝疾患患者で 2 例以上に発現した有害事象は、“下痢”が 30.8% (4/13 例) 及び“腹痛”が 15.4% (2/13 例) であった。腎疾患患者で 2 例以上に発現した有害事象は、

“下痢”が 33.3%（4/12 例）及び“肛門直腸不快感”が 16.7%（2/12 例）であった。
BLI800-202 試験でいずれかの群で 2 件以上発現した有害事象は健康成人で“頭痛”が 3 件、肝疾患患者で“頭痛”が 3 件、腎疾患患者で“腹痛”が 2 件、“悪心”が 2 件認められた。

(3) 海外第 IV 相試験

BLI800-440 試験（高齢者、腎疾患患者及び肝疾患患者を含む）において、多くの事象が発現していた Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）について詳細を以下に記載した。
BLI800-440 試験の Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）で発現割合が 2%以上の有害事象は、BLI800 前日 1 日投与群では、“不快感”が 51.1%（92/180 例）、“腹部膨満”が 41.7%（75/180 例）、“腹痛”が 31.1%（56/180 例）、“悪心”が 27.8%（50/180 例）、“嘔吐”が 10.0%（18/180 例）、“頭痛”が 3.9%（7/180 例）、“アニオンギャップ増加”が 3.3%（6/180 例）及び“血中尿酸増加”が 2.8%（5/180 例）であった。BLI800 2 日間分割投与群でも、“不快感”が 57.1%（105/184 例）、“腹部膨満”が 42.9%（79/184 例）、“悪心”が 41.8%（77/184 例）、“腹痛”が 35.3%（65/184 例）、“嘔吐”が 7.6%（14/184 例）、“アニオンギャップ増加”が 4.9%（9/184 例）、“頭痛”が 3.3%（6/184 例）、“血中クレアチンホスホキナーゼ増加”が 2.7%（5/184 例）及び“血中尿酸増加”が 2.2%（4/184 例）であった。GoLYTELY 前日 1 日投与群では、“不快感”が 50.8%（90/177 例）、“腹部膨満”が 46.9%（83/177 例）、“悪心”が 30.5%（54/177 例）、“腹痛”が 28.2%（50/177 例）、“嘔吐”が 7.3%（13/177 例）、“頭痛”が 6.2%（11/177 例）、“アニオンギャップ増加”が 2.3%（4/177 例）であった。“悪心”は、BLI800 2 日間分割投与群で、BLI800 前日 1 日投与群及び GoLYTELY 前日 1 日投与群に比べて高かった（それぞれ 41.8%、27.8%及び 30.5%）。
BLI800-480 試験において、いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象は、BLI800 群で“嘔吐”が 3.6%（6/169 例）、“腹痛”、“下痢”、“悪心”及び“処置後不快感”が各 1.2%（2/169 例）、Prepopik 群で“肛門直腸不快感”、“嘔吐”、“胸痛”、“インフルエンザ”、“処置後不快感”、“血中クレアチンホスホキナーゼ増加”及び“頭痛”が各 1.2%（2/169 例）であった。対照群と比べて BLI800 群で明らかに発現割合が高かった有害事象はなかった。

2.5.5.3.3 比較的よくみられる副作用

2.5.5.3.3.1 国内臨床試験

(1) NPF-08-01/SE-01 試験

NPF-08-01/SE-01 試験全体で 2 例以上に発現した副作用を表 2.5.5.3-3 に示した。
全体で 2 例以上に発現した副作用は、“尿中血陽性”が 3 例 3 件、“悪心”、“嘔吐”及び“血中重炭酸塩増加”が各 2 例 2 件であった。

表 2.5.5.3-3 全体で 2 例以上に発現した副作用（SAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: SAS

	Adverse drug reactions													
Step / treatment group	Step 1 / 480mL		Step 2 / 720mL		Step 2 / 960mL		Step 3 / 720mL		Step 3 / 960mL		Step 4 (Split-dose regimen for two days)		Step 4 (One-day regimen)	
No. of subjects analyzed	10		10		10		10		10		20		20	
System organ class Preferred term	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
胃腸障害														
悪心	0	0.0	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0
嘔吐	0	0.0	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0
臨床検査														
血中重炭酸塩増加	1	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0
尿中血陽性	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	10.0	2	10.0	0	0.0

MedDRA/J (Ver. 20.1) was used to code adverse events.
% = No. of subjects / No. of subjects analyzed * 100

5.3.5.2-4 NPF-08-01/SE-01 試験 表 14.3.1-2 を引用

(2) NPF-08-01/C-01 試験

NPF-08-01/C-01 試験において、いずれかの群で発現割合が 1%以上であった副作用を表 2.5.5.3-4 に示した。なお、発現割合 5%以上の副作用は認められなかった。

NPF-08 2 日間分割投与群で発現割合が 1%以上であった副作用は、“悪心”及び“嘔吐”がそれぞれ各 2.0%（4/202 例）であった。NPF-08 当日 1 日投与群では発現割合が 1%以上であった副作用はみられなかった。NPF-08-MO 群で発現割合が 1%以上であった副作用は、“尿中蛋白陽性”が 1.0%（2/200 例）であった。

副作用の発現割合に群間で明らかな差は認められなかった。

表 2.5.5.3-4 いずれかの群で発現割合が 1%以上であった副作用（SAS）
（NPF-08-01/C-01 試験）

解析対象集団: SAS

投与群	NPF-08		NPF-08-MO
	2日間分割投与群	当日1日投与群	当日1日投与群
解析対象症例数	202	200	200
副作用発現例数	13	1	9
副作用発現率(%)	6.4	0.5	4.5
器官別大分類 基本語	発現例数(発現率%)	発現例数(発現率%)	発現例数(発現率%)
胃腸障害	9(4.5)	1(0.5)	2(1.0)
悪心	4(2.0)	0(0.0)	1(0.5)
嘔吐	4(2.0)	0(0.0)	1(0.5)
臨床検査	2(1.0)	0(0.0)	5(2.5)
尿中蛋白陽性	1(0.5)	0(0.0)	2(1.0)

読み替えに用いた用語集: MedDRA/J(Ver.21.1)
発現率(%) = (発現例数/解析対象症例数) × 100

5.3.5.1-6 NPF-08-01/C-01 試験 表 12.2-4 を改変

2.5.5.3.3.2 海外臨床試験

(1) 海外第 III 相試験

BLI800-301 試験の BLI800 群で 2 例以上に発現した副作用は、“腹部膨満” 2.1%（4/194 例）、

“悪心”、“腹痛”及び“嘔吐”が各 1.5%（3/194 例）、並びに“頭痛”が 1.0%（2/194 例）であった。対照群と比べて BLI800 群で明らかに発現割合が高かった副作用はなかった。

BLI800-302 試験では、BLI800 群に副作用は発現しなかった。

BLI800-303 試験では副作用の集計はなかった。

（2）海外第 I 相及び第 II 相試験

BLI800-430 試験（高齢者）で 2 例以上に発現した副作用は、“腹痛”が 16.7%（2/12 例）であった。

BLI800-431 試験の肝疾患患者で 2 例以上に発現した副作用は、“下痢”が 30.8%（4/13 例）及び“腹痛”が 15.4%（2/13 例）であった。腎疾患患者で 2 例以上に発現した副作用は、“下痢”が 33.3%（4/12 例）であった。

BLI800-202 試験では副作用の集計はなかった。

（3）海外第 IV 相試験

BLI800-440 試験（高齢者、腎疾患患者及び肝疾患患者を含む）において、多くの事象が発現していた Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）について詳細を以下に記載した。

BLI800-440 試験の Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）で発現割合が 2%以上の副作用は、BLI800 前日 1 日投与群では、“不快感”が 50.6%（91/180 例）、“腹部膨満”が 41.7%（75/180 例）、“腹痛”が 30.6%（55/180 例）、“悪心”が 27.2%（49/180 例）、“嘔吐”が 10.0%（18/180 例）、“アニオンギャップ増加”及び“頭痛”が各 3.3%（6/180 例）、並びに“血中尿酸増加”が 2.8%（5/180 例）であった。BLI800 2 日間分割投与群でも、“不快感”が 54.3%（100/184 例）、“腹部膨満”が 40.8%（75/184 例）、“悪心”が 40.2%（74/184 例）、“腹痛”が 34.2%（63/184 例）、“嘔吐”が 5.4%（10/184 例）、“アニオンギャップ増加”が 3.8%（7/184 例）、“頭痛”が 3.3%（6/184 例）及び“血中クレアチンホスホキナーゼ増加”が 2.2%（4/184 例）であった。GoLYTELY 前日 1 日投与群では、“不快感”が 50.3%（89/177 例）、“腹部膨満”が 45.2%（80/177 例）、“腹痛”が 26.6%（47/177 例）、“悪心”が 30.5%（54/177 例）、“嘔吐”が 7.3%（13/177 例）、“頭痛”が 5.1%（9/177 例）、“アニオンギャップ増加”が 2.3%（4/177 例）であった。“悪心”は、BLI800 2 日間分割投与群で、BLI800 前日 1 日投与群及び GoLYTELY 前日 1 日投与群に比べて高かった（それぞれ 40.2%、27.2%及び 30.5%）。

BLI800-480 試験において 2 例以上に発現した副作用は、BLI800 群で“嘔吐”が 3.0%（5/169 例）及び“悪心”が 1.2%（2/169 例）、Prepopik 群で“嘔吐”、“肛門直腸不快感”、“頭痛”及び“血中クレアチンホスホキナーゼ増加”が各 1.2%（2/169 例）であった。対照群と比べて BLI800 群で明らかに発現割合が高かった有害事象はなかった。

2.5.5.4 死亡

国内臨床試験では、死亡例は認められなかった。

海外臨床試験全体で、BLI800-440 試験を除き、いずれの試験でも BLI800 群で死亡例は認められなかった。BLI800-302 試験では、MOVIPREP 群の 1 例が追跡期間に“呼吸窮迫”により死亡した。本事象は治験薬との関連なしと判断された。

BLI800-440 試験では、有害事象を投与後約 6 ヵ月間収集した。本試験では 2 例（BLI800 前日 1 日投与群及び BLI800 2 日間分割投与群で各 1 例）が有害事象により死亡した。BLI800 前日 1 日投与群の 1 例は、“敗血症性ショック”、BLI800 2 日間分割投与群の 1 例は“脳血管発作”により死亡したが、いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。

2.5.5.5 その他の重篤な有害事象

国内臨床試験では、重篤な有害事象は認められなかった。

海外臨床試験全体で、BLI800-440 試験及び BLI800-480 試験を除き、いずれの試験でも BLI800 群で重篤な有害事象は認められなかった。BLI800-302 試験では、重篤な有害事象（死亡を除く）が MOVIPREP 群で 2 例（“非心臓性胸痛”及び“呼吸窮迫”）に発現した。1 例は治験薬との因果関係は否定され、1 例はおそらく関連ありと判断された。

BLI800-303 試験では、NuLYTELY 群で 1 例（“胃腸出血”）にその他の重篤な有害事象（死亡を除く）が発現した。

BLI800-440 試験では、重篤な有害事象（死亡を除く）は、BLI800 前日 1 日投与群で 180 例中 11 例、BLI800 2 日間分割投与群で 184 例中 3 例、GoLYTELY 前日 1 日投与群で 177 例中 3 例に発現した。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。本試験では有害事象を投与後約 6 ヵ月間収集しており、ほとんどの重篤な有害事象は最終投与後 30 日より後に発現した。最終投与後 30 日までに重篤な有害事象が発現した被験者は、BLI800 前日 1 日投与群で 4 例（“直腸切除”及び“術後腎不全”1 例、“乳がん”1 例、“S 状結腸切除”1 例、“胸痛”1 例）、BLI800 2 日間分割投与群で 0 例、GoLYTELY 前日 1 日投与群で 2 例（“脾臓損傷”1 例、“直腸出血”1 例）であった。

BLI800-480 試験では、重篤な有害事象は BLI800 群で 169 例中 1 例（“胆嚢炎”、“胆石症”及び“胆管結石”）に、Prepopik 群で 169 例中 1 例（“胸痛”）に発現した。いずれの事象も治験薬との関連なしと判断された。

2.5.5.6 その他の重要な有害事象

その他の重要な有害事象は、重篤な有害事象として報告されているもの以外で、著しい血液学的異常や他の臨床検査値異常（重篤という定義を満たすもの以外）及びそれにより治験薬治療の中止、減量、又は重要な併用療法の追加を含む処置をせざるを得なかったすべての事象とした。

2.5.5.6.1 国内臨床試験

2.5.5.6.1.1 NPF-08-01/SE-01 試験

その他の重要な有害事象は、ステップ 2（960 mL 群）の 1 例（“嘔吐”により試験を中止）、ステップ 4（2 日間分割投与）の 1 例（“裂肛”のため薬剤治療を実施）、ステップ 4（当日 1 日投与）の 1 例（“インフルエンザ”のため薬剤治療を実施）の計 3 例に認められた。“嘔吐”のみ治験薬との因果関係は否定されなかった。

2.5.5.6.1.2 NPF-08-01/C-01 試験

その他の重要な有害事象として、NPF-08 2 日間分割投与群で 7 例(治験薬投与中止 3 例を含む)、NPF-08 当日 1 日投与群で 3 例、NPF-08-MO 群で 5 例（治験薬投与中止 1 例を含む）に認められた。発現した有害事象について、NPF-08 2 日間分割投与群では 8 件のうち治験薬投与中止になった 4 件（“悪心” 3 件及び“悪寒” 1 件）が、NPF-08-MO 群では 6 件のうち 3 件（“脱水”、“高血圧” 及び“悪心” 各 1 件）がそれぞれ治験薬との因果関係を否定できなかった。しかし、“脱水” を除いていずれも処置なしで消失したことから安全性上懸念すべき事象ではないと考えた。NPF-08 当日 1 日投与群の 3 例及びその他の投与群の重要な有害事象は、偶発的な事象であると判断され、いずれも治験薬との因果関係は否定された。

2.5.5.6.2 海外臨床試験

2.5.5.6.2.1 海外第 III 相試験

BLI800-301 試験では、試験中止に至った有害事象は、BLI800 前日 1 日投与群で 3 例（“悪心”、“嘔吐” 及び“完全房室ブロック”)、MOVIPREP 群で 1 例（“腹部膨満” 及び“悪心”）に発現した。“完全房室ブロック” 以外はいずれも治験薬との因果関係が否定されなかった。

BLI800-302 試験では、有害事象により内視鏡検査実施前に試験を中止した被験者はいなかった。

BLI800-303 試験では、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

2.5.5.6.2.2 海外第 I 相、第 II 相及び第 IV 相試験

BLI800-430 試験、BLI800-431 試験及び BLI800-202 試験では、有害事象により試験を中止した被験者はいなかった。

BLI800-440 試験では、試験中止に至った有害事象は、BLI800 前日 1 日投与群で 3 例（“敗血症性ショック” により死亡、“腹部膨満” 及び“嘔吐”)、BLI800 2 日間分割投与群で 1 例（“脳血管発作” により死亡）に発現した。“腹部膨満” 及び“嘔吐” は治験薬との因果関係が否定されなかった。

BLI800-480 試験では、試験中止に至った有害事象は、BLI800 群では発現しなかったが、Prepopik 群で 1 例（“インフルエンザ”、治験薬と関連なし）に発現した。

2.5.5.7 器官別又は症候群別有害事象の解析

2.5.5.7.1 国内臨床試験

2.5.5.7.1.1 NPF-08-01/SE-01 試験

全体で 3 例以上に発現した器官別大分類別の有害事象は、“胃腸障害” 及び“臨床検査” であった。“胃腸障害” の有害事象は、ステップ 4 (2 日間分割投与) で多く発現した [20.0% (4/20 例)]。“臨床検査” の有害事象はいずれのステップでも発現した。

2.5.5.7.1.2 NPF-08-01/C-01 試験

いずれかの群で発現割合が 1%以上の器官別大分類別の有害事象は、“心臓障害” [NPF-08 2 日間分割投与群 1.0% (2/202 例)、NPF-08 当日 1 日投与群 0.5% (1/200 例) 及び NPF-08-MO 群 1.0% (2/200 例)]、“胃腸障害” [それぞれ 5.0% (10/202 例)、2.0% (4/200 例)、1.5% (3/200 例)]、“一

般・全身障害および投与部位の状態”［それぞれ 1.0%（2/202 例）、0%及び 0%］、“感染症および寄生虫症”［それぞれ 1.0%（2/202 例）、0.5%（1/200 例）及び 1.5%（3/200 例）］、及び“臨床検査”［それぞれ 2.0%（4/202 例）、0%、3.0%（6/200 例）］であった。いずれの器官別大分類でも、発現割合に群間で明らかな差は認められなかった。

2.5.5.7.2 海外臨床試験

2.5.5.7.2.1 海外第 III 相試験

BLI800-301 試験において、いずれかの群で発現割合が 5%以上の器官別大分類別の有害事象は“胃腸障害”であり、その発現割合は BLI800 群で 8.2%（16/194 例）、MOVIPREP 群で 6.7%（13/193 例）であった。

BLI800-302 試験において、いずれかの群で発現割合が 5%以上の器官別大分類別の有害事象はなかった。

BLI800-303 試験において、いずれかの群で発現割合が 5%以上の器官別大分類別の有害事象は“胃腸障害”であり、その発現割合は BLI800 群で 4.8%（3/63 例）、NuLYTELY 群で 11.9%（8/67 例）であった。

2.5.5.7.2.2 海外第 I 相及び第 II 相試験

BLI800-430 試験で 2 例以上に発現した器官別大分類別の有害事象は、“胃腸障害”33.3%（4/12 例）であった。

BLI800-431 試験で 2 例以上に発現した器官別大分類別の有害事象は、“胃腸障害”［肝疾患患者 46.2%（6/13 例）、腎疾患患者 50.0%（6/12 例）］、“感染症および寄生虫症”［それぞれ 0%及び 16.7%（2/12 例）］であった。

BLI800-202 試験では、器官別大分類別の有害事象は集計されなかった。

2.5.5.7.2.3 海外第 IV 相試験

BLI800-440 試験（高齢者、腎疾患患者及び肝疾患患者を含む）において多くの事象が発現していた Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）についてのみ詳細を以下に記載した。

Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）でいずれかの群の発現割合が 5%以上の器官別大分類別の有害事象は、“胃腸障害”［BLI800 前日 1 日投与群 62.8%（113/180 例）、BLI800 2 日間分割投与群 67.9%（125/184 例）、GoLYTELY 前日 1 日投与群 61.0%（108/177 例）（以下同順）］、“一般・全身障害および投与部位の状態”［51.1%（92/180 例）、57.6%（106/184 例）及び 51.4%（91/177 例）］、“臨床検査”［7.2%（13/180 例）、7.6%（14/184 例）及び 6.8%（12/177 例）］及び“神経系障害”［3.9%（7/180 例）、3.8%（7/184 例）及び 7.3%（13/177 例）］であった。

いずれの期間でも発現割合に明らかな群間差は認められなかった。

2.5.5.8 臨床検査値、バイタルサイン及び心電図

2.5.5.8.1 臨床検査値

NPF-08-01/SE-01 試験における血液学的検査の治験薬投与前と治験薬投与後の各測定時点における検査値を比較し、全ステップを通して平均値及び中央値が臨床的に大きく変動した項目は

認められなかった。

NPF-08-01/C-01 試験における臨床検査値の各パラメーターの平均値は、いずれの群でも投与後の変動は小さく、臨床的に意義のあるものではなかった。また、投与後に正常値から低値又は高値となった被験者はいずれの群でも少なく、異常変動を示した被験者の割合は低かった。また、尿検査の各パラメーターで異常変動を示した被験者の割合はいずれの群でも低かった。

BLI800-301 試験及び BLI800-302 試験では、血液学的及び血液生化学的検査値に、投与群間で臨床的に重要な差はみられなかった。BLI800-303 試験では、血液生化学的検査値に投与群間で臨床的に重要な差はみられなかった。

BLI800-430 試験は高齢者（65 歳以上）で構成された。血液学的検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値が基準値範囲外となった被験者が認められたが、いずれも臨床的に重要ではないと判断された。

BLI800-431 試験は腎疾患患者及び肝疾患患者で構成された。血液学的検査値、血液生化学的検査値及び尿検査値が基準値範囲外となった被験者が認められたが、いずれも臨床的に重要ではないと判断された。

BLI800-202 試験は腎疾患患者、肝疾患患者及び健康成人で構成された。本試験では、血液学的検査値及び血液生化学的検査値が基準値範囲外となった被験者が認められたが、いずれも臨床的に重要ではない又は既存疾患によるものと判断された。

BLI800-440 試験（腎疾患患者、肝疾患患者及び高齢者を含む）では、血液学的及び血液生化学的検査値に、投与群間で臨床的に重要な差はみられなかった。

BLI800-480 試験では、血液生化学的検査値に投与群間で臨床的に重要な差はみられなかった。

2.5.5.8.2 バイタルサイン

NPF-08-01/SE-01 試験におけるバイタルサインでは、治験薬投与前と治験薬投与後の各測定時点における検査値を比較し、全ステップを通して平均値及び中央値が臨床的に大きく変動した項目は認められなかった。

NPF-08-01/C-01 試験におけるバイタルサインの各パラメーターの平均値は、いずれの群でも投与後の変動は小さく、臨床的に意義のあるものではなかった。また、異常変動を示した被験者の割合はいずれの群でも低かった。

BLI800-301 試験，BLI800-302 試験及び BLI800-303 試験では、バイタルサイン（体重、体温、脈拍、血圧）に投与群間で臨床的に重要な差はみられなかった。

BLI800-430 試験は高齢者（65 歳以上）で構成された。投与後にバイタルサイン（体重、脈拍、血圧）で臨床的に重要な変動は認められなかった。

BLI800-431 試験は腎疾患及び肝疾患患者で構成された。投与後にバイタルサイン（体重、脈拍、血圧）で臨床的に重要な変動は認められなかった。

BLI800-202 試験は腎疾患患者、肝疾患患者及び健康成人で構成された。本試験で臨床的に重要と判断されたバイタルサイン（体重、脈拍、血圧）の値はなかった。

BLI800-440 試験（腎疾患患者、肝疾患患者及び高齢者を含む）では、投与群間で臨床的に重要な差は認められなかった。

BLI800-480 試験では、バイタルサイン（体重、体温、脈拍、血圧）に投与群間で臨床的に重要

な差はみられなかった。

2.5.5.8.3 心電図

NPF-08-01/SE-01 試験及び NPF-08-01/C-01 試験では、12 誘導心電図に特記すべき異常は認められなかった。

BLI800-301 試験では、心電図に関連する有害事象として“完全房室ブロック”が BLI800 群の 0.5%（1/194 例）に発現した。本事象は治験薬との因果関係が否定された。

BLI800-302 試験では、心電図に関連する有害事象として“洞性頻脈”が MOVIPREP 群の 0.5%（1/183 例）に発現した。本事象は治験薬との因果関係が否定された。

BLI800-303 試験では、心電図に関連する有害事象は認められなかった。

BLI800-430 試験は高齢者（65 歳以上）で構成された。試験期間中に臨床的に重要な心電図異常は認められなかった。

BLI800-431 試験は肝疾患患者及び腎疾患患者で構成された。試験期間中に臨床的に重要な心電図異常は認められなかった。

BLI800-202 試験は腎疾患患者、肝疾患患者及び健康成人で構成された。心電図に関連する有害事象は認められなかった。

BLI800-440 試験（高齢者、腎疾患患者及び肝疾患患者を含む）では、いずれの群でも約 5%の被験者で QT 又は QTc 間隔が正常から 450 msec を超えたが、500 msec を超えた被験者は BLI800 2 日間分割投与群の 1 例のみであった。いずれの群でも心電図に関連する有害事象は認められなかった。

高齢者、腎疾患患者及び肝疾患患者でも、心電図は質的に同様の結果が得られた。QT 及び QTc 間隔については、GoLYTELY 群（高齢者及び腎疾患患者）の QTc 間隔を除き、いずれの群でもベースラインからの統計学的に有意な変化は認められなかった。

BLI800-480 試験では、心電図に関連する有害事象は認められなかった。

2.5.5.9 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.5.5.9.1 高齢者

2.5.5.9.1.1 NPF-08-01/C-01 試験

NPF-08-01/C-01 試験では、年齢別（65 歳以上、45 歳以上 65 歳未満、45 歳未満）に有害事象を検討した。65 歳以上では NPF-08 2 日間分割投与群で 11.5%（6/52 例）、NPF-08 当日 1 日投与群で 6.0%（3/50 例）及び NPF-08-MO 当日 1 日投与群で 12.0%（6/50 例）であった。

45 歳以上 65 歳未満ではそれぞれ 8.3%（8/96 例）、3.1%（3/96 例）及び 5.2%（5/96 例）、45 歳未満ではそれぞれ 9.3%（5/54 例）、3.7%（2/54 例）及び 7.4%（4/54 例）であった。年齢別の有害事象の発現割合に明らかな差は認められなかった。また、65 歳以上で特に多くみられた有害事象はなかった。

2.5.5.9.1.2 海外第 III 相試験

BLI800-301 試験における年齢別の有害事象の発現割合は、高齢者（65 歳以上）では BLI800 群で 19.6%（10/51 例）、MOVIPREP 群で 6.3%（3/48 例）、65 歳未満ではそれぞれ 10.5%（15/143

例）及び 10.3%（15/145 例）であり、高齢者の BLI800 群で高かった。
BLI800-302 試験では、高齢者（65 歳以上）は BLI800 群で 0%（0/43 例）、MOVIPREP 群で 5.3%（2/38 例）、65 歳未満はそれぞれ 2.9%（4/138 例）及び 4.1%（6/145 例）であり、同様であった。
BLI800-303 試験では、高齢者（65 歳以上）では BLI800 群で 6.7%（1/15 例）、NuLYTELY 群で 21.4%（3/14 例）、65 歳未満はそれぞれ 10.4%（5/48 例）及び 9.4%（5/53 例）であり、高齢者の NuLYTELY 群を除き同様であった。

2.5.5.9.1.3　海外第 I 相、第 II 相及び第 IV 相試験

BLI800-430 試験では高齢者（65 歳以上）で構成され、有害事象の発現割合は 50.0%（6/12 例）であった。2 例以上に発現した有害事象は、“腹痛” 16.7%（2/12 例）であった。2 例以上に発現した器官別大分類別の有害事象は、“胃腸障害” 33.3%（4/12 例）であった。
BLI800-440 試験では高齢者（65 歳以上）、肝疾患患者及び腎疾患患者が含まれており、これらの集団ごとに有害事象の発現状況を検討した。いずれの患者集団においても、有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。高齢者（65 歳以上）において、Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）での有害事象の発現割合は、BLI800 前日 1 日投与群で 73.0%（27/37 例）、BLI800 2 日間分割投与群で 80.0%（28/35 例）、GoLYTELY 群で 78.8%（26/33 例）であった。有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。
BLI800-480 試験における年齢別の有害事象の発現割合は、高齢者（65 歳以上）では BLI800 群で 12.5%（5/40 例）、Prepopik 群で 10.3%（4/39 例）、65 歳未満ではそれぞれ 11.6%（15/129 例）及び 14.6%（19/130 例）であり、同様であった。

以上より、高齢者における NPF-08 及び BLI800 の使用で懸念される安全性の結果は得られていない。

2.5.5.9.2　腎機能障害患者

国内臨床試験では腎疾患患者における有害事象の検討は実施しなかった。
海外 BLI800-301 試験及び BLI800-302 試験では、心臓、腎臓若しくは血管系障害（高血圧）又は糖尿病の病歴を有する患者を高リスク患者として、有害事象の発現状況を検討した。リスク別の有害事象の発現割合は、BLI800-301 試験の高リスク患者では BLI800 群で 15.5%（13/84 例）、MOVIPREP 群で 5.0%（5/101 例）、非リスク患者ではそれぞれ 10.9%（12/110 例）、14.1%（13/92 例）であり、高リスク患者で高い傾向は認められなかった。
BLI800-302 試験では、高リスク患者では BLI800 群で 1.2%（1/85 例）、MOVIPREP 群で 4.7%（4/86 例）、非リスク患者ではそれぞれ 3.1%（3/96 例）、4.1%（4/97 例）であり、同様であった。
BLI800-440 試験では高齢者（65 歳以上）、軽度～中等度の肝疾患患者及び軽度～中等度の腎疾患患者が含まれており、これらの集団ごとに有害事象の発現状況を検討した。いずれの患者集団においても、有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。腎疾患患者は 55 例であり、Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）での有害事象の発現割合は、BLI800 前日 1 日投与群で 89.5%（17/19 例）、BLI800 2 日間分割投与群で 73.7%（14/19 例）、GoLYTELY 群で 82.4%（14/17 例）であった。投与群間で同様であった。

BLI800-202 試験では腎疾患患者及び肝疾患患者を健康成人（各群 6 例）と比較して有害事象の発現状況を検討した。腎疾患患者と健康成人の比較において、有害事象の発現件数は、腎疾患患者で 9 件、健康成人で 7 件であり、同様の発現件数であった。

以上より、腎機能障害患者における NPF-08 及び BLI800 の使用で懸念される安全性の結果は得られていない。

2.5.5.9.3 肝機能障害患者

国内臨床試験では肝疾患患者における有害事象の検討は実施しなかった。

海外 BLI800-440 試験では高齢者（65 歳以上）、軽度～中等度の肝疾患患者及び軽度～中等度の腎疾患患者が含まれており、これらの集団ごとに有害事象の発現状況を検討した。いずれの患者集団においても、有害事象の発現状況に大きな違いはなかった。肝疾患患者は 29 例であり、Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）での有害事象の発現割合は、BLI800 前日 1 日投与群で 71.4%（5/7 例）、BLI800 2 日間分割投与群で 60.0%（6/10 例）、GoLYTELY 前日 1 日投与群で 58.3%（7/12 例）であった。投与群間で同様であった。

BLI800-202 試験では腎疾患患者及び肝疾患患者を健康成人（各群 6 例）と比較して有害事象の発現状況を検討した。肝疾患患者と健康成人の比較において、有害事象の発現件数は、肝疾患患者で 8 件、健康成人で 7 件であり、同様の発現件数であった。

以上より、肝機能障害患者における NPF-08 及び BLI800 の使用で懸念される安全性の結果は得られていない。

2.5.5.10 薬物相互作用

NPF-08 の薬物相互作用に関する臨床試験は行わなかった。

2.5.5.11 妊娠及び授乳時の使用

NPF-08 に関して動物を用いた生殖試験は行わなかった。また、NPF-08 を妊婦に投与した場合に胎児に悪影響を及ぼすかどうか、あるいは NPF-08 が生殖能に影響を及ぼすかどうかは不明である。また、ヒト母乳中への移行は不明である。

2.5.5.12 過量投与

国内外の臨床試験及び市販後の使用経験において、NPF-08 及び BLI800 の過量投与の報告はない。

2.5.5.13 薬物乱用

NPF-08 の依存性に関する臨床試験は行わなかった。国内外の臨床試験及び市販後の使用経験において、NPF-08 及び BLI800 の薬物乱用を示唆する報告はない。

2.5.5.14　離脱症状及び反跳現象

国内外の臨床試験及び市販後の使用経験において、NPF-08 及び BLI800 の投与による離脱症状及び反跳現象を示唆する報告はない。

2.5.5.15　自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害

国内外の臨床試験及び市販後の使用経験において、NPF-08 及び BLI800 の投与による自動車運転及び機械操作に対する影響又は精神機能の障害を示唆する報告はない。

2.5.5.16　市販後データ

NPF-08 は、2010 年 8 月 5 日に米国で Braintree 社が承認を取得し、SUPREP として販売されている。欧州、中南米の一部においても IZINOVA、EZICLEN として承認されている。

Braintree 社が作成した定期的安全性最新報告（PSUR ; 5.3.6　市販後の使用経験に関する報告書に添付）から得られた情報を以下に示した。なお、欧州及び中南米での安全性情報については、15 日報告に至った報告のみ PSUR に含まれていることを Braintree 社より確認している。

米国の承認用量では、大腸内視鏡検査の前処置として、患者 1 人あたり SUPREP を 1 キット（2 本）使用する。販売キット数と使用患者数はおおよそ一致すると考え、使用患者数を算出した。

米国における 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの SUPREP 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。なお、欧州、中南米における IZINOVA、EZICLEN の使用状況に関する情報は Braintree 社から入手できていない。

20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの米国における安全性情報報告数は 3286 報であり、報告頻度は、使用患者 1 万人あたり 2 報未満であった。また、副作用報告症例数は、7096 例であり、発現頻度は 0.04%であった。PSUR において最も多く報告された副作用は胃腸障害（4718 例）であり、その中には嘔吐（1694 例）、悪心（1130 例）、腹痛（512 例）及び腹部膨満（473 例）等が含まれていた。

腎機能障害に係る副作用としては、尿閉（10 例）、排尿困難（8 例）、尿路感染（7 例）及び急性腎障害（4 例）などが、電解質異常に係る副作用としては、低ナトリウム血症（9 例）及び低カリウム血症（4 例）が報告されている。これらのすべての事象の転帰を確認できてはいないが、確認できた症例の転帰については良好であった。

また、腸管穿孔（1 例）、ショック（1 例）及びアナフィラキシーショック（1 例）の報告もされており、腸管穿孔については転帰不明であるが、ショック及びアナフィラキシーショックについては回復が確認されている。これらの事象については添付文書の「1.警告」で注意喚起を行っている。

なお、20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までに、重篤な副作用は計 176 報報告された。そのうち、欧州及び中南米各国からの 15 日報告の報告数は 43 報であった。

PSUR の安全性解析から、安全性上の理由により製造販売承認申請の取り下げ又は製造販売承認更新の取得不可に関わる措置が取られたことはなかった。各種文献のレビューにおいても、安全性に関する重要な所見は新たに認められなかった。また、SUPREP の販売の制限、添付文書の改訂、及び安全性上の問題に対応するための医師への通知はなかった。

2.5.5.17 安全性に関するまとめ

本邦においては、日本人健康成人男性を対象とした NPF-08-01/SE-01 試験及び日本人大腸内視鏡検査受診者を対象とした NPF-08-01/C-01 試験の結果を用いて本剤の安全性を評価した。

両試験で使用した治験薬は異なるが、合計 492 例の被験者が NPF-08 を投与された。

NPF-08-01/SE-01 試験の有害事象の発現割合は、ステップ 1 で 20.0%(2/10 例)、ステップ 2(720 mL 群)で 20.0%(2/10 例)、ステップ 2(960 mL 群)で 30.0%(3/10 例)、ステップ 3(720 mL 群)で 10.0%(1/10 例)、ステップ 3(960 mL 群)で 30.0%(3/10 例)、ステップ 4(2 日間分割投与)で 25.0%(5/20 例)、ステップ 4(当日 1 日投与)で 25.0%(5/20 例)であった。副作用の発現割合は、ステップ 1、ステップ 2(720 mL 群)、ステップ 2(960 mL 群)及びステップ 3(960 mL 群)で各 10.0%(1/10 例)、ステップ 4(2 日間分割投与)で 20.0%(4/20 例)、ステップ 4(当日 1 日投与)で 10.0%(2/20 例)であった。ステップ 3(720 mL 群)では副作用の発現はみられなかった。

NPF-08-01/C-01 試験の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)であった。各 NPF-08 群と NPF-08-MO 群との比較で有意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 群で 4.5%(9/200 例)であった。各 NPF-08 群と NPF-08-MO 群との比較では、NPF-08 当日 1 日投与群の副作用の発現割合が NPF-08-MO 群に対して有意に低かった($p = 0.010$)。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。

両試験において、死亡例及び重篤な有害事象は発現しておらず、臨床的に重要な事象は発現しなかった。また、その他の重要な有害事象においても安全性上懸念すべき事象は発現しておらず、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図においても臨床的に重要な変動はみられなかった。

海外臨床試験では、本邦の臨床試験で検討していない腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象とした検討も実施されており、これらの患者に対しても本剤を使用することに懸念となるような安全性の結果は得られなかった。

これらの結果に加えて、本剤は海外で多くの使用経験があるが、海外において本剤の販売の制限、添付文書の改訂等が必要となる安全性上の問題は発生していなかった。

以上より、NPF-08 は NPF-08-MO と比較しても新たに懸念すべき安全性上の問題はなく、大腸内視鏡検査の前処置に使用する薬剤として安全であると考えられる。

2.5.6 ベネフィットとリスクに関する結論

本剤は、「2.5.1.3 SUPREP Bowel Prep Kit の特徴」に記載したとおり、米国で販売されている腸管洗浄剤を添加剤の処方を変更して本邦に導入したものであり、SUPREP は欧州及び中南米の一部においても IZINOVA、EZICLEN として販売されている。米国における 20[redacted]年[redacted]月[redacted]日までの SUPREP の販売キット数は[redacted]であり、累積使用患者数は、約[redacted]万人と考えられ、多くの患者に使用され、有効性と安全性が確認されている。本剤の国内への導入にあたり実施した臨床試験の結果等を踏まえ、本剤のベネフィットとリスクを以下に示した。

2.5.6.1 ベネフィット

本剤の期待される臨床上のベネフィットを以下に示す。

(1) 腸管洗浄効果

＜国内で広く用いられているモビプレップ（NPF-08-MO）と同様の高い腸管洗浄効果が期待できる＞

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) 患者受容性

＜広く用いられているモビプレップ（NPF-08-MO）と同様の患者受容性が期待できる＞

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。

(3) 安全性

＜海外使用経験及び国内の臨床試験から、安全性が確認されている＞

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。

(4) 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。

(5) 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希釈や溶解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あることから、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。

(6) 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、NPF-08-MO と同様の腸管洗浄効果が示唆された。

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。

2.5.6.2 リスク

本邦で実施した NPF-08-01/SE-01 試験及び NPF-08-01/C-01 試験の結果から、新たな安全性上の懸念は認められなかったが、本剤は海外で既に多くの使用経験があることから、海外の市販後安全性報告や海外添付文書の内容及び本邦における類薬の添付文書の内容を参考として、注意喚起を行うこととした。本剤の投与に伴うリスクとして、ショック、アナフィラキシー、腸管穿孔、腸閉塞、鼠径ヘルニア嵌頓、低ナトリウム血症、虚血性大腸炎、マロリー・ワイス症候群、失神、意識消失、高マグネシウム血症を特定した。

本剤は、医療機関での服用だけではなく、患者が自宅で服用することも想定されることから、

これらのリスクについては、通常のリスク最小化活動に加えて、患者向け資材や医療従事者向け資材を作成して提供することでリスクの最小化を計ることとした。
また、本剤は海外で多くの使用経験があるものの、日本人における使用経験は限られるため、使用成績調査を実施し、使用実態下における安全性及び有効性を確認する必要があると考える。

2.5.6.3　臨床的位置づけ及び結論

以上のベネフィットとリスクに関するエビデンスを総括し、本剤は、申請効能・効果「大腸内視鏡検査時の前処置における腸管内容物の排除」に必要な臨床的有効性及び安全性を満たしたと考えられる。
また、本剤は①薬液の投与量が少なく、腸管洗浄剤を服用する患者の受容性向上に寄与することが期待できる製剤であること、②調製の手間がなく、患者及び医療従事者の負担軽減を期待できること、③2 日間分割投与と当日 1 日投与の両方の用法がある製剤は現時点では本剤のみであり、患者及び医療従事者の多様なニーズに対応できることから、大腸内視鏡検査前処置薬の新たな選択肢になり得ると考えられる。

2.5.6.4　補遺

なし。

2.5.7　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.