NPF-08

2.7.2 臨床薬理

日本製薬株式会社

目 次

2.7.2 臨床薬理 3
2.7.2.1 背景及び概観 3
2.7.2.2 個々の試験結果の要約 7
2.7.2.2.1 国内第 I/II 相探索的試験（NPF-08-01/SE-01 試験） 7
2.7.2.2.2 海外第 II 相臨床試験（BLI800-202 試験） 16
2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析 18
2.7.2.4 特別な試験 18
2.7.2.5 付録 19

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
AUC	Area under the blood concentration time curve：血中濃度曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under the blood concentration time curve from 0 to infinity：0 時間から無限大時間までの血中濃度曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the blood concentration time curve from 0 to t：0 時間から t 時間までの血中濃度曲線下面積
$AUC_{0\text{-}tau}$	Area under the blood concentration time curve during a dosing interval (tau)：投与間隔（tau）における血中濃度曲線下面積
CL/F	Apparent clearance：見かけのクリアランス
CLr	Renal Clearance：腎クリアランス
C_{max}	Maximum serum concentration：最高血清中濃度
C_{min}	Minimum serum concentration：最低血清中濃度
C_{peak}	Peak concentration：ピーク濃度
Cum.Ae	Cumulative Amount excreted：累積尿中排泄量
Cum % dose	Cumulative % dose：投与量あたりの累積尿中排泄率
M/MHD	Mild or Moderate Hepatic Disease：軽度又は中等度の肝疾患患者群
MRD	Moderate Renal Disease：中等度の腎疾患患者群
NHV	Normal Healthy Volunteer：健康成人群
T_{max}	Time of the maximum serum concentration：最高血清中濃度到達時間
$T_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期

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 治験に組み入れられ、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

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

2.7.2 臨床薬理

2.7.2.1 背景及び概観

NPF-08 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た腸管洗浄剤であり、腸管腔内で主に硫酸イオンが浸透圧成分として作用し、水分を保持し、瀉下作用を示す。本剤を構成するいずれの有効成分も承認前例があり、3 種の硫酸塩は溶解後、硫酸イオン、ナトリウムイオン、カリウムイオン及びマグネシウムイオンに解離するが、以下に示すとおり、4 種のイオンの生体中での薬物動態に関する知見が既に存在していることから、ヒト生体試料を用いた in vitro 試験は実施しなかった。

＜硫酸イオン＞

硫酸イオンは、消化管で能動的に吸収され、血中硫酸イオンは腎臓から尿中に排泄されることが知られている[1,2]。硫酸イオンの消化管での吸収に際しては、吸収飽和となる閾値があると考えられており、過剰な硫酸イオンは消化管で吸収されず、便中に排泄される。ヒトに硫酸ナトリウム十水和物 18.1 g（無水和物の 8.0 g 相当）を単回又は 4 分割して 1 時間おきに計 4 回経口投与した報告[3]によると、投与後 72 時間の累積尿中遊離型硫酸イオン量は単回投与と比較して分割投与で、より増加傾向を示したとされている。この際、単回投与では全例が激しい下痢を呈したのに対して、分割投与では緩やかな下痢、又は全く下痢を発症しなかったと報告されており、硫酸イオンは短時間では吸収されにくく腸管内で瀉下作用を示したものと推察される。

＜ナトリウムイオン＞

ナトリウムは、細胞外液の主要な陽イオンであり、細胞外液量を維持している。一般にナトリウムイオンの吸収率は高く、経口摂取した場合の便への排出は少ないとされている。経口摂取されたナトリウムはその大部分が小腸で吸収され、皮膚、便及び尿を介して排泄されるが、その 90%以上は腎臓経由の尿中排泄であるといわれている[2]。

＜カリウムイオン＞

カリウムは、細胞内液の主要な陽イオンであり、体液の浸透圧を決定する重要な因子である。カリウムの吸収は受動的であり、小腸から速やかに吸収されると考えられているが、回腸や大腸ではカリウムが能動的に放出されるとも考えられている。なお、大腸内カリウム濃度が 25 mEq/L 以上のときには大腸からもカリウムは吸収されるといわれている[2]。

＜マグネシウムイオン＞

マグネシウムは、骨や歯の形成並びに多くの体内の酵素反応やエネルギー産生に寄与しており、生体中のマグネシウムの 50%～60%は骨に存在する。マグネシウムの腸管からの吸収率はさほど高くなく、30%～50%と報告されている。ただし、摂取量が少ない場合は吸収率が上昇すると考えられている[2]。また、マグネシウムイオンについてはピコプレップ配合内用剤のデータから、ほとんど吸収されないことが報告されている[4]。

本邦及び米国で実施した臨床薬理試験の一覧表を表 2.7.2.1-1 に示した。国内第 I/II 相試験（NPF-08-01/SE-01）では米国市販製剤である SUPREP（米国治験薬コード：BLI800）を輸入し、NPF-08［以下、NPF-08（SUPREP）］として投与した。米国で実施した第 II 相試験 BLI800-202 試験では、BLI800 を投与した。

NPF-08（SUPREP）、BLI800 及び国内第 III 相試験で使用した本邦での市販予定製剤の組成の比較を表 2.7.2.1-2 に示した。NPF-08（SUPREP）、BLI800 及び NPF-08（市販予定製剤）は、有効成分である硫酸ナトリウム、硫酸カリウム及び硫酸マグネシウムの含有量は同一であり、処方の違いは臨床薬理試験で検討した硫酸イオンの薬物動態に影響を及ぼさないと考えられる。

表 2.7.2.1-1 臨床薬理試験一覧表

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/ 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
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

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）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。

表 2.7.2.1-2 治験薬の組成

	NPF-08（SUPREP）・BLI800	NPF-08（市販予定製剤）
	1 ボトル（180 mL）中	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] g	[redacted] mL
	[redacted] g	
	[redacted] g	

2.7.2.2 個々の試験結果の要約

2.7.2.2.1 国内第 I/II 相探索的試験（NPF-08-01/SE-01 試験）

資料番号：5.3.5.2-4（評価資料）

本試験は、日本人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、下部消化管内視鏡検査時の腸管洗浄剤として NPF-08（SUPREP）を投与し、安全性及び薬物動態、並びに有効性を検討した。

NPF-08（SUPREP）1 本（180 mL）を水で 480 mL に希釈し、表 2.7.2.2-1 のとおり各ステップにおける投与量で投与した。ステップ 1～3 の 50 例を対象に硫酸イオンについて、血清中及び尿中における濃度を所定の時点で測定し、血清中・尿中薬物動態の推移を評価した。本項では、ステップ 1～3 で検討した血清中及び尿中の硫酸イオンの薬物動態解析結果のみ記載した。

表 2.7.2.2-1 各ステップにおける希釈後治験薬の投与量（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		被験者数	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		10 例	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)	10 例	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)	10 例	480 mL	240 mL × 2	960 mL	
ステップ 3	当日 1 日	(1)	10 例	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)	10 例	480 mL + 240 mL × 2		960 mL	
ステップ 4	2 日間分割		20 例	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		20 例	480 mL + 0～240 mL × 2[a)]		480～960 mL	

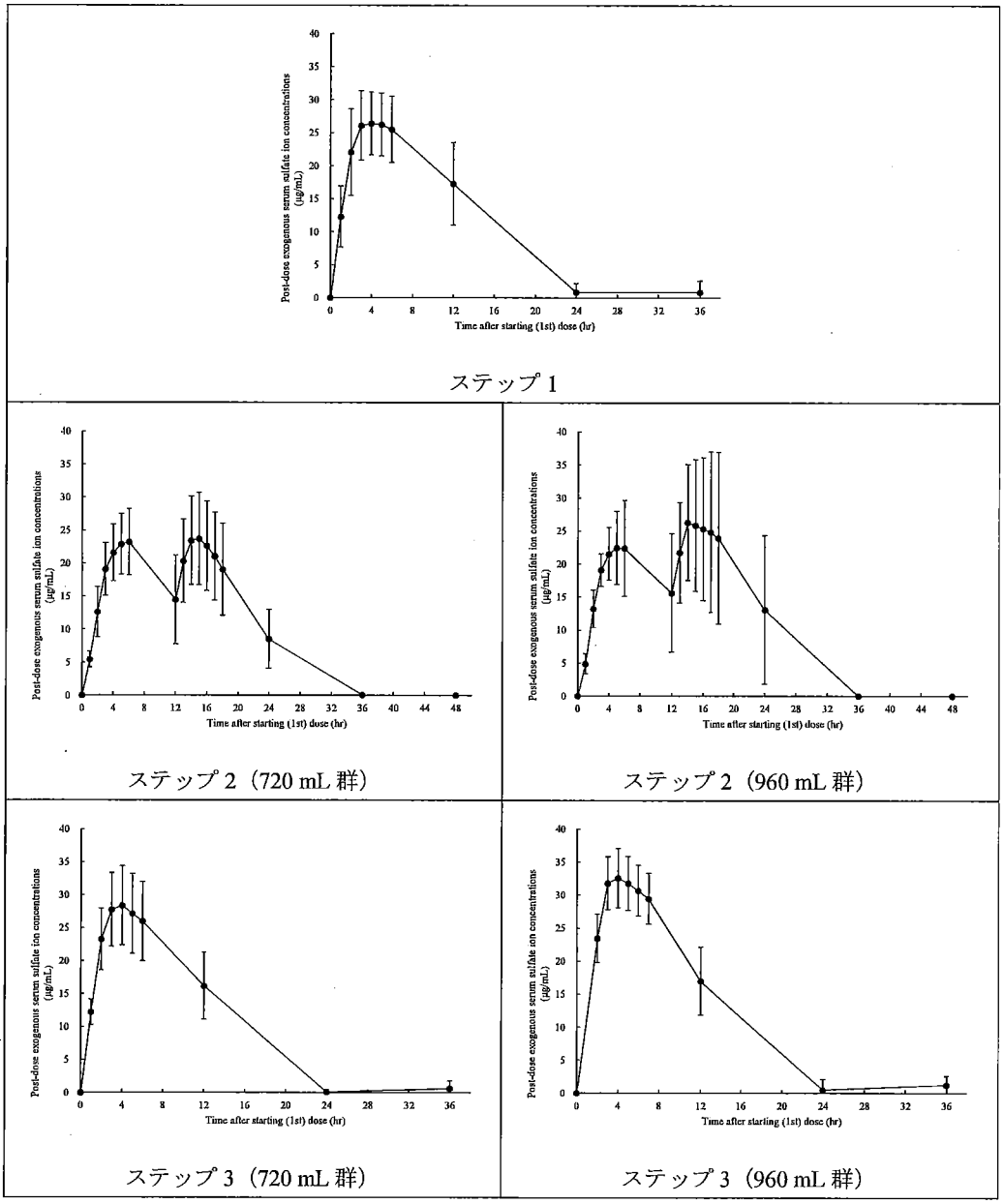
a：腸管洗浄が完了した時点で治験薬投与を終了した

5.3.5.2-4 NPF-08-01/SE-01 試験 表 9.4-1 を引用

（1）血清中硫酸イオン濃度

投与後の外因性血清中硫酸イオン濃度の推移図を図 2.7.2.2-1 に、血清中硫酸イオンの薬物動態パラメーターの要約統計量を表 2.7.2.2-2 に示した。なお、投与後の外因性血清中硫酸イオン濃度は、投与後各時点の測定値から投与前の測定値（生体中の硫酸イオン濃度）を除して算出し、薬物動態パラメーターの算出には投与後の外因性血清中硫酸イオン濃度を用いた。

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、1 日目投与 14～15 時間後（2 日目投与 2～3 時間後）に 2 日目の最高血清中濃度に達した後、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。



5.3.5.2-4　NPF-08-01/SE-01 試験　図 11.5-1 を引用

図 2.7.2.2-1　投与後の外因性血清中硫酸イオン濃度の平均値の推移図（線形グラフ）（FAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）

表 2.7.2.2-2 血清中硫酸イオンの薬物動態パラメーター（FAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: FAS

Step / treatment group	No. of subjects analyzed	Descriptive statistics	Cmax (μmol/L)	Tmax (hr)	AUC_{0-t} (hr*μmol/L)	AUC_{0-36} (hr*μmol/L)	AUC_{0-inf} (hr*μmol/L)	$T_{1/2}$ (hr)	kel (/hr)	AdjRsq	CL/F (L/hr)
Step 1 / 480mL	10	N	10	10	10	10	6	6	6	6	10
		Mean	286.90	5.3	3391.110	3882.677	4153.962	6.438	0.13471	0.9493	39.65
		SD	50.99	2.6	1067.285	832.582	653.581	3.412	0.06519	0.0504	8.49
		Minimum	229.0	3	2099.21	2611.39	3386.59	3.27	0.0577	0.879	29.6
		Median	263.90	5.0	3095.982	3625.338	3960.877	5.738	0.12511	0.9545	39.03
		Maximum	378.9	12	5185.82	5217.05	5210.35	12.00	0.2122	1.000	59.2
		Geometric mean	283.08	---	3247.665	3802.002	4112.836	5.737	0.12083	---	38.92
		Geometric SD	1.19	---	1.361	1.243	1.166	1.691	1.69100	---	1.22
		Geometric coefficient of variation (%)	17.1	---	31.5	22.0	15.4	56.4	56.4	---	20.2

Geometric coefficient of variation (%): $[\exp(LSD^2)-1]^{1/2}\times 100$, where LSD is standard deviation of natural log-transformed values.

---: Not applicable

表 2.7.2.2-2 血清中硫酸イオンの薬物動態パラメーター（FAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）（続き）

Analysis population: FAS

Step / treatment group	No. of subjects analyzed	Descriptive statistics	Cmax (μmol/L)	Cpeak,day 1 (μmol/L)	Cpeak,day 2 (μmol/L)	Tmax (hr)	Tpeak,day 1 (hr)	Tpeak,day 2 (hr)	AUC_{0-t} (hr*μmol/L)	AUC_{0-48} (hr*μmol/L)	AUC_{0-inf} (hr*μmol/L)	$T_{1/2}$ (hr)	kel (/hr)	AdjRsq	CL/F (L/hr)
Step 2 / 720mL	10	N	10	10	10	10	10	10	10	10	9	9	9	9	10
		Mean	275.45	248.59	257.55	12.1	5.3	15.1	4445.815	4886.165	5440.549	8.266	0.14905	0.9447	44.68
		SD	64.33	48.68	75.96	4.8	0.8	1.2	1294.734	1224.141	1936.121	7.644	0.09298	0.1191	12.30
		Minimum	206.1	190.5	145.7	4	4	14	2854.47	3379.14	3633.65	2.50	0.0274	0.631	23.0
		Median	257.13	235.79	246.20	14.0	5.5	15.0	4189.049	4500.573	4546.722	4.181	0.16580	0.9864	47.79
		Maximum	382.1	337.3	382.1	18	6	18	7422.44	7466.17	10069.16	25.25	0.2768	1.000	63.8
		Geometric mean	269.18	244.56	247.75	---	---	---	4300.149	4761.332	5201.346	5.966	0.11619	---	42.97
		Geometric SD	1.25	1.21	1.34	---	---	---	1.303	1.265	1.352	2.285	2.28468	---	1.36
		Geometric coefficient of variation (%)	22.6	19.0	30.1	---	---	---	26.9	23.9	30.9	99.0	99.0	---	31.4
Step 2 / 960mL	10	N	9	9	9	9	9	9	9	9	7	7	7	7	9
		Mean	294.03	244.87	288.71	12.7	5.0	15.2	4769.820	5619.636	6712.181	9.331	0.19128	0.9721	62.55
		SD	103.96	63.77	109.12	5.4	1.1	1.6	2006.041	2619.796	5514.222	9.671	0.18018	0.0239	37.05
		Minimum	181.1	162.4	170.7	3	3	14	2544.76	2707.16	2675.15	1.32	0.0244	0.930	17.5
		Median	240.47	224.86	240.47	14.0	5.0	14.0	4099.521	4911.514	3879.687	4.550	0.15235	0.9683	46.97
		Maximum	476.8	359.2	476.8	18	6	18	7869.04	9074.54	17642.65	28.38	0.5234	1.000	115.5
		Geometric mean	278.80	237.74	271.42	---	---	---	4396.580	5060.159	5269.367	5.721	0.12117	---	52.22
		Geometric SD	1.41	1.29	1.45	---	---	---	1.539	1.639	2.051	3.014	3.01386	---	1.94
		Geometric coefficient of variation (%)	35.3	26.2	38.3	---	---	---	45.2	52.6	82.1	154.2	154.2	---	74.3

Geometric coefficient of variation (%): $[\exp(LSD^2)-1]^{1/2}\times100$, where LSD is standard deviation of natural log-transformed values.

---: Not applicable

表 2.7.2.2-2　血清中硫酸イオンの薬物動態パラメーター（FAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）（続き）

Analysis population: FAS

Step / treatment group	No. of subjects analyzed	Descriptive statistics	Cmax (μmol/L)	Tmax (hr)	AUC_{0-t} (hr*μmol/L)	AUC_{0-36} (hr*μmol/L)	AUC_{0-inf} (hr*μmol/L)	$T_{1/2}$ (hr)	kel (/hr)	AdjRsq	CL/F (L/hr)
Step 3 / 720mL	10	N	10	10	10	10	9	9	9	9	10
		Mean	301.48	4.0	3157.870	3756.246	5493.174	11.712	0.09150	0.8209	52.24
		SD	61.49	1.1	1257.467	884.022	3343.523	11.892	0.04501	0.4129	18.30
		Minimum	229.0	3	2180.93	2724.34	2846.05	4.23	0.0164	-0.273	16.6
		Median	289.92	4.0	2530.450	3423.902	4785.526	7.320	0.09469	0.9867	52.36
		Maximum	421.6	6	5398.71	5398.71	13955.84	42.25	0.1638	0.998	81.4
		Geometric mean	296.08	---	2965.608	3669.143	4906.910	8.914	0.07776	---	48.51
		Geometric SD	1.22	---	1.434	1.252	1.589	2.000	1.99986	---	1.56
		Geometric coefficient of variation (%)	20.1	---	37.3	22.8	48.9	78.5	78.5	---	46.8
Step 3 / 960mL	10	N	10	10	10	10	10	10	10	10	10
		Mean	344.26	4.0	3863.315	4249.323	4708.999	7.066	0.10917	0.9518	68.90
		SD	42.88	0.9	1023.178	764.646	970.560	2.040	0.04408	0.0755	18.51
		Minimum	278.0	3	2264.73	2739.43	2660.98	3.47	0.0728	0.752	50.2
		Median	342.49	4.0	3924.370	4161.462	4867.837	7.446	0.09309	0.9804	63.47
		Maximum	411.2	6	5780.76	5780.76	6158.09	9.52	0.1997	0.996	116.1
		Geometric mean	341.83	---	3739.636	4184.529	4605.012	6.739	0.10286	---	67.09
		Geometric SD	1.13	---	1.313	1.207	1.262	1.412	1.41204	---	1.26
		Geometric coefficient of variation (%)	12.7	---	27.7	19.0	23.6	35.6	35.6	---	23.6

Geometric coefficient of variation (%): $[\exp(LSD^2)-1]^{1/2}\times100$, where LSD is standard deviation of natural log-transformed values.

---: Not applicable

5.3.5.2-4　NPF-08-01/SE-01 試験　表 11.5-1 を引用

(2) 血清中薬物動態パラメーターの治験薬投与方法間の比較

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（表 2.7.2.2-3）。

表 2.7.2.2-3 血清中薬物動態パラメーターの治験薬投与方法間の比較（FAS）
（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: FAS

Parameter	Unit	Step / treatment group	N	Geometric mean	Ratio of geometric means	Two-sided 95% confidence interval by t distribution	
						Lower limit	Upper limit
$AUC_{0\text{-}inf}$	hr*μmol/L	Step 2 / 720mL	9	5201.346	---	---	---
		Step 3 / 720mL	9	4906.910	0.943	0.638	1.394
		Step 2 / 960mL	7	5269.367	---	---	---
		Step 3 / 960mL	10	4605.012	0.874	0.523	1.460
$T_{1/2}$	hr	Step 2 / 720mL	9	5.966	---	---	---
		Step 3 / 720mL	9	8.914	1.494	0.697	3.202
		Step 2 / 960mL	7	5.721	---	---	---
		Step 3 / 960mL	10	6.739	1.178	0.537	2.582
CL/F	L/hr	Step 2 / 720mL	10	42.97	---	---	---
		Step 3 / 720mL	10	48.51	1.129	0.788	1.617
		Step 2 / 960mL	9	52.22	---	---	---
		Step 3 / 960mL	10	67.09	1.285	0.803	2.057

---: Not applicable

Ratio of geometric means = Step 3 (One-day regimen) / Step 2 (Split-dose regimen for two days)

Estimated value was calculated using natural logarithm conversion value and inverse logarithmically transformed

5.3.5.2-4 NPF-08-01/SE-01 試験 表 11.5-2 を引用

(3) 血清中薬物動態パラメーターの用量比例性の検討

ステップ1（480 mL）及びステップ3（720 mL及び960 mL）の当日1日投与、並びにステップ2（720 mL及び960 mL）の2日間分割投与における血清中薬物動態パラメーターのパワーモデルによる用量比例性の検討を表 2.7.2.2-4 に示した。

ステップ1及びステップ3における3用量（480 mL、720 mL及び960 mL）での用量比例性の検討では、$AUC_{0\text{-}inf}$及びC_{max}において、用量に比例する増加は認められなかった。ステップ2の2用量（720 mL及び960 mL）での検討では、用量に比例する増加が認められたパラメーター（$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}及び$C_{peak,day2}$）及び増加が認められなかったパラメーター（$C_{peak,day1}$）があり、一定の結果は得られなかったが、これは、生体中の硫酸イオン濃度（投与前値）がC_{max}の約1/2であったこと、各ステップ/群の投与前値の差等の影響も考えられた。

表 2.7.2.2-4 血清中薬物動態パラメーターのパワーモデルによる用量比例性の検討（FAS）
（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: FAS

Pharmacokinetic parameter	Unit	No. of dose groups	Dose group analyzed	Coefficient of regression	Estimate	Standard error	Two-sided 95% confidence interval	
							Lower limit	Upper limit
AUC_{0-t}	hr*μmol/L	3	480mL, 720mL, 960mL	Intercept (α)	6.955	1.350	4.189	9.721
			(One-day regimen)	Slope (β)	0.175	0.206	-0.247	0.598
		2	720mL, 960mL	Intercept (α)	7.859	3.787	-0.131	15.849
			(Split-dose regimen for two days)	Slope (β)	0.077	0.564	-1.112	1.267
Cmax	μmol/L	3	480mL, 720mL, 960mL	Intercept (α)	4.014	0.705	2.568	5.459
			(One-day regimen)	Slope (β)	0.261	0.108	0.041	0.482
		2	720mL, 960mL	Intercept (α)	4.792	3.062	-1.669	11.253
			(Split-dose regimen for two days)	Slope (β)	0.122	0.456	-0.840	1.084
Cpeak,day1	μmol/L	2	720mL, 960mL	Intercept (α)	6.146	2.397	1.090	11.203
			(Split-dose regimen for two days)	Slope (β)	-0.098	0.357	-0.851	0.654
Cpeak,day2	μmol/L	2	720mL, 960mL	Intercept (α)	3.426	3.566	-4.098	10.950
			(Split-dose regimen for two days)	Slope (β)	0.317	0.531	-0.803	1.437

Regression equation: $\ln(Y) = \alpha + \beta * \ln(X)$

Y: Pharmacokinetic parameter

X: Dose

5.3.5.2-4 NPF-08-01/SE-01 試験 表 11.5-3 を引用

(4) 尿中薬物動態パラメーター

硫酸イオンの投与量あたりの累積尿中排泄率［Cum % dose：累積尿中排泄量（Cum.Ae）/総硫酸投与量（mg)］は、ステップ 1 が 8.87 ± 7.07% of dose、ステップ 2（720 mL 群）が 15.67 ± 4.28% of dose、ステップ 2（960 mL 群）が 12.37 ± 3.40% of dose、ステップ 3（720 mL 群）が 4.58 ± 2.15% of dose、ステップ 3（960 mL 群）が 4.86 ± 2.66% of dose であった。

また、腎クリアランス（CLr）は、ステップ 1 が 3.41 ± 2.07 L/hr、ステップ 2（720 mL 群）が 7.63 ± 2.27 L/hr、ステップ 2（960 mL 群）が 7.57 ± 2.18 L/hr、ステップ 3（720 mL 群）が 2.91 ± 1.34 L/hr、ステップ 3（960 mL 群）が 3.51 ± 1.59 L/hr であった。

ステップ2の Cum % dose及びCLrは、ステップ1及びステップ3より高値を示した(5.3.5.2-4、NPF-08-01/SE-01 試験 11.5.4 項)。

(5) 尿中薬物動態パラメーターの治験薬投与方法間の比較

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た（表 2.7.2.2-5)。

表 2.7.2.2-5 尿中薬物動態パラメーターの治験薬投与方法間の比較（FAS）
（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: FAS

Parameter	Unit	Step / treatment group	N	Geometric mean	Ratio of geometric means	Two-sided 95% confidence interval by t distribution	
						Lower limit	Upper limit
Cum.Ae	mg	Step 2 / 720mL	10	3344.194	---	---	---
		Step 3 / 720mL	10	912.091	0.273	0.182	0.409
		Step 2 / 960mL	9	3550.837	---	---	---
		Step 3 / 960mL	10	1228.922	0.346	0.210	0.570
CLr	L/hr	Step 2 / 720mL	10	7.312	---	---	---
		Step 3 / 720mL	10	2.588	0.354	0.232	0.540
		Step 2 / 960mL	9	7.305	---	---	---
		Step 3 / 960mL	10	3.057	0.419	0.259	0.676

---: Not applicable

Ratio of geometric means = Step 3 (One-day regimen) / Step 2 (Split-dose regimen for two days)

Estimated value was calculated using natural logarithm conversion value and inverse logarithmically transformed

5.3.5.2-4 NPF-08-01/SE-01 試験 表 11.5-4 を引用

(6) 尿中薬物動態パラメーターの用量比例性の検討

ステップ 1 及びステップ 3 の当日 1 日投与並びにステップ 2 の 2 日間分割投与における尿中薬物動態パラメーターのパワーモデルによる用量比例性の検討では、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（表 2.7.2.2-6）。

表 2.7.2.2-6 尿中薬物動態パラメーターのパワーモデルによる用量比例性の検討（FAS）
（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: FAS

Pharmacokinetic parameter	Unit	No. of dose groups	Dose group analyzed	Coefficient of regression	Estimate	Standard error	Two-sided 95% confidence interval	
							Lower limit	Upper limit
Cum.Ae	mg	3	480mL, 720mL, 960mL	Intercept (α)	4.948	2.938	-1.070	10.967
			(One-day regimen)	Slope (β)	0.304	0.449	-0.615	1.223
		2	720mL, 960mL	Intercept (α)	6.744	3.231	-0.072	13.560
			(Split-dose regimen for two days)	Slope (β)	0.208	0.481	-0.806	1.223

Regression equation: $\ln(Y) = \alpha + \beta * \ln(X)$

Y: Pharmacokinetic parameter

X: Dose

5.3.5.2-4 NPF-08-01/SE-01 試験 表 11.5-5 を引用

2.7.2.2.2 海外第 II 相臨床試験（BLI800-202 試験）

資料番号：5.3.5.2-1（参考資料）

本試験は、米国で実施された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た単施設、非盲検、薬物動態試験であり、腸管洗浄剤として BLI800 を投与し、安全性及び臨床検査値への影響、並びに薬物動態を評価した。

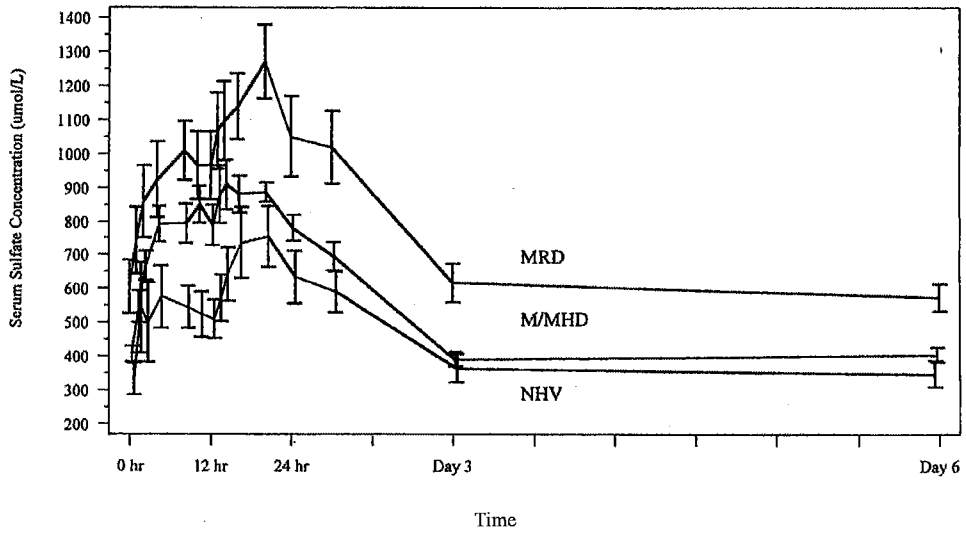
BLI800 ボトル 1 本（約 180 mL）を水で約 480 mL に希釈し、1 日 2 回（午前 6 時と午後 6 時：12 時間間隔）それぞれ希釈した BLI800 1 本を投与し、血清中及び尿中硫酸イオン濃度を所定の時点で測定し、薬物動態を評価した。

(1) 血清中硫酸イオン濃度

血清中硫酸イオン濃度の推移図を図 2.7.2.2-2 に、投与後の血清中硫酸イオンの薬物動態パラメーター（ベースラインとなる投与前濃度にて補正）を表 2.7.2.2-7 に示した。

多くの被験者で、血清中硫酸イオン濃度は 1 回目の治験薬投与後 1 時間以内に上昇し、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 2～4 時間後に 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、軽度又は中等度の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すべ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。

投与後の外因性血清中硫酸イオン濃度（投与前濃度にて補正）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（5.3.5.2-1、BLI800-202 試験　Table 15.2.2.2）。



MRD = Moderate Renal Disease（中等度の腎疾患患者群）; M/MHD = Mild or Moderate Hepatic Disease（軽度又は中等度の肝疾患患者群）; NHV = Normal Healthy Volunteer（健康成人群）

5.3.5.2-1 BLI800-202 試験 Figure 16.1 を改変

図 2.7.2.2-2 血清中硫酸イオン濃度の平均値（標準誤差）の推移図（線形グラフ）
（BLI800-202 試験）

表 2.7.2.2-7 血清中硫酸イオンの薬物動態パラメーター［平均値（SD）］（ITT 集団）
（BLI800-202 試験）

	Health Status Group		
PK Parameter	**Moderate Renal Disease**	**Mild/Moderate Hepatic Disease**	**Healthy Volunteers**
Cmax (μmol/L)	717.0 (270.84)	560.2 (152.75)	499.5 (165.00)
AUC (0-tau) (μmol*hr/L)	12,332.95 (4,193.54)	10,751.75 (2,878.17)	8,029.88 (3,424.42)
Tmax (hr)	17.5 (2.95)	14.2 (5.00)	16.8 (8.16)
$T_{1/2}$ (hr)	10.16 (9.32)	5.58 (2.31)	8.51 (4.57)
Kel (1/hr)	0.127 (0.09)	0.141 (0.050)	0.107 (0.06)

5.3.5.2-1 BLI800-202 試験 Table BLI800-202-7 を引用

(2) 尿中薬物動態パラメーター

硫酸イオンの尿中排泄に関する薬物動態パラメーターを表 2.7.2.2-8 に示した。

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［Cum. Ae (0-30 h)］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 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。Cum. Ae (0-30 h) 及び Cum % dose (0-30 h) 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（5.3.5.2-1、BLI800-202 試験 Table 15.2.3）。

表 2.7.2.2-8 尿中の硫酸イオンの排泄量［平均値（SD）］（ITT 集団）（BLI800-202 試験）

	Moderate Renal Disease	Mild/Moderate Hepatic Disease	Healthy Volunteers
Cum. Ae $_{(0\text{-}30)}$ (mg)	5101.88 (1564.72)	6499.45 (1389.09)	6037.98 (3739.35)
Cum % Dose (0-30 hrs)	17.18 (5.27)	21.90 (4.69)	20.35 (12.59)
Excretion Rate (mg/hr)	170.05 (52.18)	216.63 (46.30)	201.27 (124.64)

5.3.5.2-1 BLI800-202 試験 Table BLI800-202-9 を引用

2.7.2.3 全試験を通しての結果の比較と解析

NPF-08-01/SE-01 試験において、日本人健康成人男性に希釈した NPF-08（SUPREP）480 mL～960 mL を当日 1 日投与又は 2 日間分割投与したとき、血清中硫酸イオン濃度はいずれの投与量及び投与方法においても、NPF-08（SUPREP）の最終投与 24 時間後には投与前とほぼ同じ濃度に復し、体内蓄積は認められなかった。血清中硫酸イオンの薬物動態では、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、投与量の違いについては一定の結果が得られなかった。尿中硫酸イオンの薬物動態では、投与方法に依存した違いが認められ、尿中硫酸イオン濃度は用量比例的に増加した。

米国で実施された BLI800-202 試験では、腎疾患又は肝疾患を有する患者、並びに比較対照の健康成人に対して、午前 6 時と午後 6 時に希釈した BLI800 を約 480 mL 投与した。その結果、外因性血清中硫酸イオン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}）において、腎疾患患者、肝疾患患者及び健康成人との間に顕著な差は認められなかった。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。

2.7.2.4 特別な試験

該当なし。

2.7.2.5 付録

該当なし。