NPF-08

2.7.3 臨床的有効性

日本製薬株式会社

目 次

2.7.3 臨床的有効性 3
2.7.3.1 背景及び外観 3
2.7.3.1.1 試験デザインの概要 6
2.7.3.1.2 対象被験者 6
2.7.3.1.3 対照薬 7
2.7.3.1.4 投与方法 8
2.7.3.1.5 盲検方法 11
2.7.3.1.6 評価方法 11
2.7.3.1.7 解析方法 13
2.7.3.2 個々の試験結果の要約 14
2.7.3.2.1 国内第 I/II 相探索的試験（NPF-08-01/SE-01 試験） 14
2.7.3.2.2 国内第 III 相比較試験（NPF-08-01/C-01 試験） 20
2.7.3.2.3 海外臨床試験 27
2.7.3.3 全試験を通しての結果の比較と解析 32
2.7.3.3.1 試験対象集団 32
2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討 38
2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較 46
2.7.3.4 推奨用法・用量に関する臨床情報の解析 49
2.7.3.5 効果の持続、耐薬性 50
2.7.3.6 付録 50

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
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

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
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
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
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
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

2.7.3　臨床的有効性

2.7.3.1　背景及び外観

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）及び第 III 相試験（NPF-08-01/C-01）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て検討した。なお、NPF-08-01/SE-01 試験は、4 つの投与方法（ステップ 1～4）を用いて実施したが、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 について検討することとした。

NPF-08-01/SE-01 試験では米国の市販製剤である SUPREP（米国治験薬コード：BLI800）を輸入し、NPF-08 として投与した。

NPF-08-01/C-01 試験では、国内で市販予定の製剤を NPF-08 として投与した。市販予定製剤は、SUPREP と同一の有効成分を含む製剤であるが、SUPREP が用時希釈する製剤であるのに対し、本剤はあらかじめ希釈した製剤である。

有効性を検討した臨床試験一覧表を表 2.7.3.1-1 に示した。

表 2.7.3.1-1 有効性を検討した臨床試験一覧表

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
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）	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
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

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
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）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。

2.7.3.1.1　試験デザインの概要

2.7.3.1.1.1　国内臨床試験

（1）NPF-08-01/SE-01 試験

NPF-08-01/SE-01 試験は、単施設、非盲検、非対照、用量漸増試験であり、NPF-08 を 2 日間分割投与又は当日 1 日投与し、NPF-08 の安全性及び薬物動態並びに有効性を検討した。

（2）NPF-08-01/C-01 試験

NPF-08-01/C-01 試験は内視鏡実施者/画像評価者盲検、無作為化、並行群間比較、実薬対照試験であり、NPF-08 当日 1 日投与群及び 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。安全性については NPF-08 各投与群と NPF-08-MO 当日 1 日投与群とを比較検討した。

2.7.3.1.1.2　海外臨床試験

（1）BLI800-301 試験

BLI800-301 試験は、単盲検、無作為化、並行群間比較、実薬対照試験であり、BLI800 前日 1 日投与の安全性及び有効性を MOVIPREP と比較評価した。

（2）BLI800-302 試験

BLI800-302 試験は、単盲検、無作為化、並行群間比較、実薬対照試験であり、BLI800 2 日間分割投与の安全性及び有効性を MOVIPREP と比較評価した。

（3）BLI800-303 試験

BLI800-303 試験は、単盲検、無作為化、並行群間比較、実薬対照試験であり、BLI800 2 日間分割投与の安全性及び有効性を NuLYTELY と比較評価した。

（4）BLI800-440 試験

BLI800-440 試験は、単盲検、無作為化、並行群間比較、実薬対照試験であり、BLI800 前日 1 日投与及び 2 日間分割投与の安全性及び有効性を GoLYTELY と比較評価した。

（5）BLI800-480 試験

BLI800-480 試験は、単盲検、無作為化、並行群間比較、実薬対照試験であり、BLI800 2 日間分割投与の安全性及び有効性を Prepopik と比較評価した。

2.7.3.1.2　対象被験者

（1）国内臨床試験

NPF-08-01/SE-01 試験及び NPF-08-01/C-01 試験の主な選択基準及び除外基準を表 2.7.3.1-2 に示した。

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た。

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。

表 2.7.3.1-2　国内臨床試験の主な選択基準及び除外基準

	NPF-08-01/SE-01 試験	NPF-08-01/C-01 試験
対象	日本人健康成人男性	日本人大腸内視鏡検査受診者
主な選択基準	・同意取得時点の年齢が 20 歳以上 65 歳未満の健康な日本人男性 ・BMI［体重（kg）/身長 ^{2}（m）］が 17.6 以上、26.4 以下である者 ・入所日から退所までの間、喫煙及び飲酒をしない者 ・アルコールを過度に摂取しない者及び過度に喫煙しない者 ・スクリーニング期の身体所見、臨床検査、免疫学的検査で異常がないと判断された者 ・治験薬投与前観察期の臨床検査で血中電解質の異常値がない者	・同意取得時点の年齢が 20 歳以上の日本人 ・大腸内視鏡検査が必要とされる者 ・同意能力を有し、本人による治験参加の文書同意取得が可能な者
主な除外基準	・消化管の外科的手術の既往のある者 ・12 誘導心電図異常の既往のある者 ・自覚症状を有する便秘（排便回数が 2 回/週以下）を慢性的に繰り返す者 ・常習性の下痢を呈する者 ・硫酸塩に対しショック又は過敏症の既往のある者 ・薬物アレルギーの既往のある者	・胃腸管閉塞症、又はその疑いがある者 ・腸管穿孔、又はその疑いがある者 ・中毒性巨大結腸症、又はその疑いがある者 ・胃排出障害（胃不全麻痺）、又はその疑いがある者 ・腸管狭窄、又は高度な便秘がある者 ・嘔吐反射障害の者、又は誤嚥を起こすおそれがある者 ・消化管手術歴のある者 ・グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠乏症と判明している者 ・腎機能障害の者 ・肝機能障害の者 ・高度な心疾患により治療を行っている者、又は治療が必要な者 ・不整脈のリスクが高い者 ・脱水状態の者 ・スクリーニング期に活動期の炎症性腸疾患であると判断されている者

（2）海外臨床試験

海外臨床試験 5 試験は、いずれも大腸内視鏡検査を受ける 18 歳以上の患者を対象とした。

2.7.3.1.3　対照薬

（1）国内臨床試験

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）海外臨床試験

海外臨床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。

2.7.3.1.4　投与方法

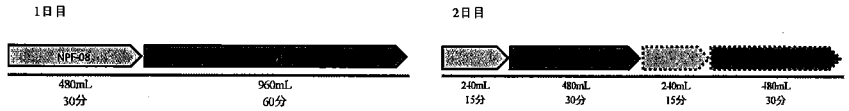
(1) 国内臨床試験

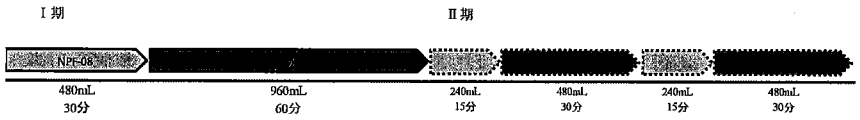
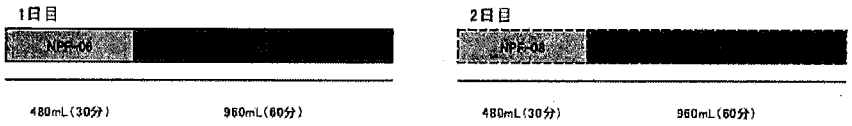
NPF-08 の投与方法の詳細を表 2.7.3.1-3 に示した。なお、NPF-08-01/SE-01 試験の投与方法については、大腸内視鏡検査を実施したステップ 4 についてのみ記載した。

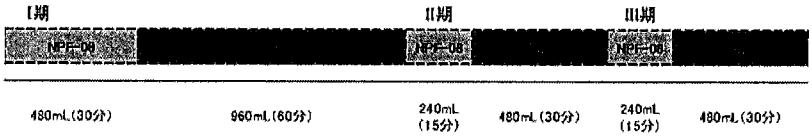
国内臨床試験では当日 1 日投与及び 2 日間分割投与の投与方法について検討したが、2 日間分割投与の 2 日目の投与方法は国内 2 試験間で異なっている。NPF-08-01/SE-01 試験では 2 日目の投与を分割し、NPF-08 240 mL を投与後、水 480 mL を投与し、排泄液が透明になっていない場合は同じ投与を再度行うこととした。NPF-08-01/C-01 試験では分割せず、NPF-08 480 mL を投与後、水 960 mL を投与した。NPF-08-01/C-01 試験で 2 日目の投与を分割しなかった理由は、NPF-08-01/SE-01 試験の結果から多くの被験者が全量（960 mL）を投与されていたことが確認できたためであった。1 日目の投与方法は 2 試験で同一であり、NPF-08 480 mL を投与後、水 960 mL を投与した。

当日 1 日投与では、NPF-08 の投与方法は 2 試験で同一であり、NPF-08 480 mL を投与後、水 960 mL を投与し、排泄液が透明にならなかった場合は、更に NPF-08 240 mL を投与後、水 480 mL を投与し、これを排泄液が透明になるまで最大 2 回繰り返した。

表 2.7.3.1-3　有効性評価に用いた国内臨床試験の投与方法

<table>
<tr><th>試験名</th><th>投与群</th><th>投与方法</th></tr>
<tr><td>NPF-08-01/
SE-01 試験
（ステップ 4）</td><td></td><td>【2 日間分割投与】
(1) 1 日目（大腸内視鏡検査前日）
希釈後治験薬 480 mL を 30 分かけて投与し、その後、水 960 mL を 60 分かけて投与した。
(2) 2 日目（大腸内視鏡検査当日）
希釈後治験薬 240 mL を 15 分かけて投与し、その後、水 480 mL を 30 分かけて投与した。
排泄液が透明にならなかった場合は、同じ投与を再度繰り返した。なお、希釈後治験薬の投与途中に排泄液が透明になった場合、その時点で投与を終了し、引き続き投与した希釈後治験薬の倍量の水を投与した。水の投与途中で排泄液が透明になった場合は、途中で投与を終了せず、必ず規定量の水を投与した。


【当日 1 日投与】
(1) I 期（大腸内視鏡検査当日）
希釈後治験薬 480 mL を 30 分かけて投与し、その後、水 960 mL を 60 分かけて投与した。
なお、希釈後治験薬の投与途中に排泄液が透明になった場合、希釈後治験薬 480 mL はすべて投与し、その後の水 960 mL の投与も必ず実施した。また、水の投与途中で排泄液が透明になった場合も、水 960 mL は必ずすべて投与した。
(2) II 期（I 期で排泄液が透明にならなかった場合）
希釈後治験薬 240 mL を 15 分かけて投与し、その後、水 480 mL を 30 分かけて投与した。
排泄液が透明にならなかった場合は、再度、II 期の投与を繰り返した。なお、希釈後治験薬の投与途中に排泄液が透明になった場合、その時点で投与を終了し、投与した希釈後治験薬の倍量の水を投与した。水の投与途中で排泄液が透明になった場合は、途中で投与を終了せず、必ず規定量の水を投与した。

</td></tr>
<tr><td>NPF-08-01/
C-01 試験</td><td>NPF-08 群</td><td>【2 日間分割投与】
(1) 1 日目（大腸内視鏡検査前日）
治験薬 480 mL を 30 分かけて投与し、その後、水 960 mL を 60 分かけて投与した。
(2) 2 日目（大腸内視鏡検査当日）
治験薬 480 mL を 30 分かけて投与し、その後、水 960 mL を 60 分かけて投与した。
治験薬の投与中に排泄液が透明となった場合は、その時点で治験薬の投与を終了し、投与した治験薬の倍量の水を投与した。なお、水の投与中に排泄液が透明になった場合は、途中で投与を終了せず、必ず規定量を投与した。


【当日 1 日投与】
(1) I 期（大腸内視鏡検査当日）
治験薬 480 mL を 30 分かけて投与し、その後、水 960 mL を 60 分かけて投与した。
(2) II 期
治験薬 240 mL を 15 分かけて投与し、その後、水 480 mL を 30 分かけて投与した。
(3) III 期
治験薬 240 mL を 15 分かけて投与し、その後、水 480 mL を 30 分かけて投与した。


I 期、II 期及び III 期の治験薬の投与中に排泄液が透明となった場合は、その時点で治験薬の投与を終了し、各期で投与した治験薬の倍量の水を投与した。I 期で排泄液が透明となった場合は、II 期及び III 期の投与は行わなかった（同様に II 期で排泄液が透明となった場合は III 期の投与は行わなかった。）。
なお、水の投与中に排泄液が透明になった場合は、途中で投与を終了せず、必ず規定量を投与した。</td></tr>
<tr><td></td><td>NPF-08-MO 群</td><td>対照薬である NPF-08-MO は当日 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。
NPF-08-MO 投与中に排泄液が透明となった場合は、その時点で NPF-08-MO の投与を終了し、各期で投与し</td></tr>
</table>

		た NPF-08-MO の半量の水を投与した。水の投与中に排泄液が透明になった場合は、途中で投与を終了せず、必ず規定量を投与した。

(2) 海外臨床試験

BLI800 の投与方法の詳細を表 2.7.3.1-4 に示した。

海外臨床試験では、前日 1 日投与、2 日間分割投与について検討されている。いずれの投与方法でも、1 回目投与、2 回目投与共に BLI800 約 480 mL（希釈後）を投与後、水を約 960 mL 投与した。

表 2.7.3.1-4　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 60 分（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 60 分（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 120 分（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 120 分（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 60～120 分（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。

2.7.3.1.5　盲検方法

(1) 国内臨床試験

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 試験について、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) 海外臨床試験

海外臨床試験 5 試験はいずれも単盲検であり、内視鏡実施者盲検で実施した。

2.7.3.1.6　評価方法

(1) 国内臨床試験

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 2.7.3.1-5 に示した。2 試験間で評価項目名が異なってはいるが、実際には同様の評価を行っている項目については横に並べて記載した。腸管洗浄度の評価については、2 試験とも同様の指標を使用して実施した。なお、NPF-08-01/C-01 試験では観察部位の洗浄前の評価は行っておらず、観察部位の洗浄後の評価のみ実施した。

また、評価の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て有効性を評価した。

表 2.7.3.1-5　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。

治験薬の味	治験薬の量	治験薬投与後の水の量	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）
1：飲みにくい 4：やや飲みにくい 7：まあ飲みやすい 10：飲みやすい	1：多くて飲みきれなかった 4：かろうじて飲みきった 7：もう少し飲めた 10：もっと飲めた	1：多くて飲みきれなかった 4：かろうじて飲みきった 7：もう少し飲めた 10：もっと飲めた	1：他の前処置薬を選ぶ 4：この前処置薬は避けたい 7：この前処置薬でもよい 10：この前処置薬を選ぶ

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）海外臨床試験

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

2.7.3.1.7　解析方法

国内臨床試験では、全般的腸管洗浄効果の有効率の解析を以下のとおり実施した。

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、並びに 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%信頼区間を算出した。

NPF-08-01/C-01 試験では、主要評価項目として設定した画像評価委員会が評価した有効率について、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した。また、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-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、各NPF-08群とNPF-08-MO群の有効率の差（両側 95%信頼区間）を上記と同様の順で閉手順にて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。副次評価項目として設定した内視鏡実施者が評価した有効率については、主要評価項目と同様の方法を用いて、有効例数及び有効率とその両側95%信頼区間、並びに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%信頼区間を算出した。

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。

2.7.3.2　個々の試験結果の要約

2.7.3.2.1　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に、下部消化管内視鏡検査時における前処置薬としてNPF-08を投与した単施設、非盲検、非対照、用量漸増試験であった。

本概要では大腸内視鏡検査を実施したステップ4についてのみ記載した。

2.7.3.2.1.1　症例の内訳

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。最大の解析対象集団（Full analysis set：FAS）及び治験実施計画書に適合した対象集団（Per-protocol set：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例であり、FAS及びPPSは同一集団であった。

2.7.3.2.1.2　主要評価項目

（1）内視鏡画像評価委員会による全般的腸管洗浄効果の有効率（観察部位の洗浄後）

内視鏡画像評価委員会による全般的腸管洗浄効果の有効率（観察部位の洗浄後）を表2.7.3.2-1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日投与群共に全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 2.7.3.2-1　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

2.7.3.2.1.3　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）

内視鏡画像評価委員会による全般的腸管洗浄効果の有効率（観察部位の洗浄前）を表 2.7.3.2-2 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 日投与群共に全 20 例で、いずれの投与方法でも有効率は 100.0%であった。

表 2.7.3.2-2　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）（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 11.4-2 を引用

（2）内視鏡実施者により評価された全般的腸管洗浄効果（観察部位の洗浄前/後）の有効率

内視鏡実施者により評価された全般的腸管洗浄効果（観察部位の洗浄前/後）の有効率を表 2.7.3.2-3 に示した。

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 日投与群共に全 20 例であった。観察部位洗浄後の腸管洗浄効果においても同様に、2 日間分割投与群及び当日 1 日投与群共に全 20 例であった。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。

表 2.7.3.2-3　内視鏡実施者により評価された全般的腸管洗浄効果（観察部位の洗浄前/後）の有効率（PPS/FAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: PPS/FAS

Time	Step	No. of subjects analyzed	No. of effective subjects	Effective rate	Two-sided 95% confidence interval of effective rate#		Difference in effective rate	Two-sided 95% confidence interval of difference in effective rate$	
				(%)	Lower limit	Upper limit		Lower limit	Upper limit
After lavage	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
Before lavage	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 11.4-3 を引用

（3）部位別腸管洗浄度（観察部位の洗浄前/後）

部位別腸管洗浄度（観察部位の洗浄前/後）のシフトテーブルを表 2.7.3.2-4 に示した。

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。

表 2.7.3.2-4　部位別腸管洗浄度（観察部位の洗浄前/後）のシフトテーブル（PPS/FAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: PPS/FAS

Evaluator	Segment	Step	Step 4 (Split-dose regimen for two days)						Step 4 (One-day regimen)					
		No. of subjects analyzed	20						20					
		Evaluation before lavage	Evaluation after lavage						Evaluation after lavage					
			1	2	3	4	5	Total	1	2	3	4	5	Total
Endoscopic Image Evaluation Committee	Cecum/ascending colon	1	18	.	.	.	.	18	20	.	.	.	.	20
		2	2	.	.	.	.	2	.	.	.	.	.	0
		3	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		4	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		5	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		Total	20	0	0	0	0	20	20	0	0	0	0	20
	Traverse colon	1	19	.	.	.	.	19	20	.	.	.	.	20
		2	1	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	0
		3	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		4	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		5	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		Total	20	0	0	0	0	20	20	0	0	0	0	20
	Descending colon	1	20	.	.	.	.	20	20	.	.	.	.	20
		2	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		3	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		4	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		5	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		Total	20	0	0	0	0	20	20	0	0	0	0	20
	Sigmoid colon	1	20	.	.	.	.	20	20	.	.	.	.	20
		2	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		3	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		4	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		5	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		Total	20	0	0	0	0	20	20	0	0	0	0	20
	Rectum	1	19	.	.	.	.	19	20	.	.	.	.	20
		2	1	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	0
		3	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		4	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		5	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		Total	20	0	0	0	0	20	20	0	0	0	0	20
Colonoscopist	Cecum/ascending colon	1	12	.	.	.	.	12	19	.	.	.	.	19
		2	8	.	.	.	.	8	1	.	.	.	.	1
		3	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		4	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		5	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		Total	20	0	0	0	0	20	20	0	0	0	0	20
	Traverse colon	1	15	.	.	.	.	15	20	.	.	.	.	20
		2	5	.	.	.	.	5	.	.	.	.	.	0
		3	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		4	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		5	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		Total	20	0	0	0	0	20	20	0	0	0	0	20
	Descending colon	1	19	.	.	.	.	19	19	.	.	.	.	19
		2	1	.	.	.	.	1	1	.	.	.	.	1
		3	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		4	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		5	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		Total	20	0	0	0	0	20	20	0	0	0	0	20
	Sigmoid colon	1	19	.	.	.	.	19	20	.	.	.	.	20
		2	1	.	.	.	.	1	.	.	.	.	.	0
		3	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		4	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		5	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		Total	20	0	0	0	0	20	20	0	0	0	0	20
	Rectum	1	20	.	.	.	.	20	20	.	.	.	.	20
		2	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		3	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		4	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		5	.	.	.	.	.	0	.	.	.	.	.	0
		Total	20	0	0	0	0	20	20	0	0	0	0	20

.: No data (presented as 0 for Total)

Classification of bowel cleanliness: 1: Almost no residual fecal material to have reliable observation
2. Small amount of residual fecal material but not enough to interfere with observation
3: Enough residual fecal material interfering with observation
4: Large amount of residual fecal material incapacitating observation
5: Incapacitating evaluation

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

（4）腸管部位別の気泡の程度

内視鏡実施者による腸管部位別の気泡の程度を表 2.7.3.2-5 に示した。

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%（19/20 例）であった。当日 1 日投与群では、盲腸・上行結腸で 50.0%（10/20 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%（18/20 例）、直腸で 95.0%（19/20 例）であった。

表 2.7.3.2-5　腸管部位別の気泡の程度（PPS/FAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: PPS/FAS

Step	No. of subjects analyzed	Segment	Level of air bubbles					
			Overall	1		2		3	
				N	%	N	%	N	%
Step 4 (Split-dose regimen for two days)	20	Cecum/ascending colon	20	12	60.0	8	40.0	0	0.0
		Traverse colon	20	11	55.0	9	45.0	0	0.0
		Descending colon	20	11	55.0	9	45.0	0	0.0
		Sigmoid colon	20	15	75.0	5	25.0	0	0.0
		Rectum	20	19	95.0	1	5.0	0	0.0
Step 4 (One-day regimen)	20	Cecum/ascending colon	20	10	50.0	10	50.0	0	0.0
		Traverse colon	20	13	65.0	7	35.0	0	0.0
		Descending colon	20	15	75.0	5	25.0	0	0.0
		Sigmoid colon	20	18	90.0	2	10.0	0	0.0
		Rectum	20	19	95.0	1	5.0	0	0.0

Level of air bubbles:

1: Almost no residual air bubbles in the colon; no need to be removed

2: Some residual air bubbles in the colon but removing efforts will not interfere with the examination

3: Large amount of residual air bubbles; removing efforts will interfere with the examination

5.3.5.2-4　NPF-08-01/SE-01 試験　表 11.4-5 を引用

（5）腸管洗浄終了までの時間

腸管洗浄終了までの時間を表 2.7.3.2-6 に示した。

2 日間分割投与群では、2 日目の治験薬投与開始から腸管洗浄終了までの時間（平均値 ± 標準偏差）は 67.2 ± 16.3 分であった。当日 1 日投与群では、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。

表 2.7.3.2-6　腸管洗浄終了までの時間（PPS/FAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: PPS/FAS　　Unit: min

Step			No. of subjects analyzed	No. of subjects completing bowel cleansing	Mean	SD	Min	Median	Max
Step 4 (Split-dose regimen for two days)	#1	Day 1 $1	20	12	180.8	78.5	85	169.5	308
		Day 2 $2	20	20	67.2	16.3	40	71.5	91
Step 4 (One-day regimen)			20	20	114.5	30.8	54	105.5	162

$1: Time to finish bowel cleansing = Date and time of defecation for which stool appearance was evaluated as "1" by the investigator - Date and time of starting first dose

$2: Time to finish bowel cleansing = Date and time of defecation for which stool appearance was evaluated as "1" by the investigator - Date and time of starting second dose

#1: Excluding subjects who did not complete bowel cleansing (01-009, 01-120, 01-123, 01-135, 01-136, 01-137, 01-139, 01-158)

5.3.5.2-4　NPF-08-01/SE-01 試験　表 11.4-6 を引用

(6) 腸管洗浄終了までの治験薬投与量

腸管洗浄終了までの治験薬投与量を表 2.7.3.2-7 に示した。

腸管洗浄終了までの治験薬投与量は、2 日間分割投与群が 911.0 ± 91.0 mL、当日 1 日投与群が 733.5 ± 174.9 mL であった。

表 2.7.3.2-7　腸管洗浄終了までの治験薬投与量（PPS/FAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: PPS/FAS　　Unit: mL

Step	No. of subjects analyzed	No. of subjects completing bowel cleansing	Mean	SD	Min	Median	Max
Step 4 (Split-dose regimen for two days) $	20	20	911.0	91.0	720	960.0	960
Step 4 (One-day regimen)	20	20	733.5	174.9	480	720.0	960

$: Total of 2 days

5.3.5.2-4　NPF-08-01/SE-01 試験　表 11.4-7 を引用

(7) 被験者の受容性評価

被験者の受容性評価を表 2.7.3.2-8 に示した。

被験者の受容性評価（10 段階評価）の平均値 ± 標準偏差は、「希釈後治験薬の味」が 2 日間分割投与群で 4.9 ± 2.4、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。

表 2.7.3.2-8　受容性評価（PPS/FAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: PPS/FAS

Step	No. of subjects analyzed	Variable	N	Mean	SD	Min	Median	Max
Step 4	20	Taste of study drug after dilution	20	4.9	2.4	1	5.5	8
(Split-dose regimen for two days)		Amount of study drug after dilution	20	6.0	1.6	4	6.0	10
		Amount of water after study drug administration	20	5.3	1.8	2	5.0	10
		Acceptance of this pre-treatment for future bowel preparation	20	5.9	1.6	1	6.0	8
Step 4	20	Taste of study drug after dilution	20	4.5	1.7	2	4.0	8
(One-day regimen)		Amount of study drug after dilution	20	5.0	1.3	3	4.5	7
		Amount of water after study drug administration	20	5.9	1.3	3	6.0	8
		Acceptance of this pre-treatment for future bowel preparation	20	6.0	1.1	4	6.0	8

Taste of study drug after dilution: 10 (Easy to drink) to 1 (Hard to drink)
Amount of study drug after dilution: 10 (Could have drunk more) to 1 (Too much to drink all)
Amount of water after study drug administration: 10 (Could have drunk more) to 1 (Too much to drink all)
Acceptance of this pre-treatment for future bowel preparation: 10 (Will choose this preparation) to 1 (Will choose some other preparation)

5.3.5.2-4　NPF-08-01/SE-01 試験　表 11.4-8 を引用

(8) 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

内視鏡画像評価委員 A-B 間の全体の一致率は、2 日間分割投与群の観察部位洗浄前で 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。

(9) 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

内視鏡画像評価委員と内視鏡実施者の全体の一致率は、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。

2.7.3.2.2　国内第 III 相比較試験（NPF-08-01/C-01 試験）

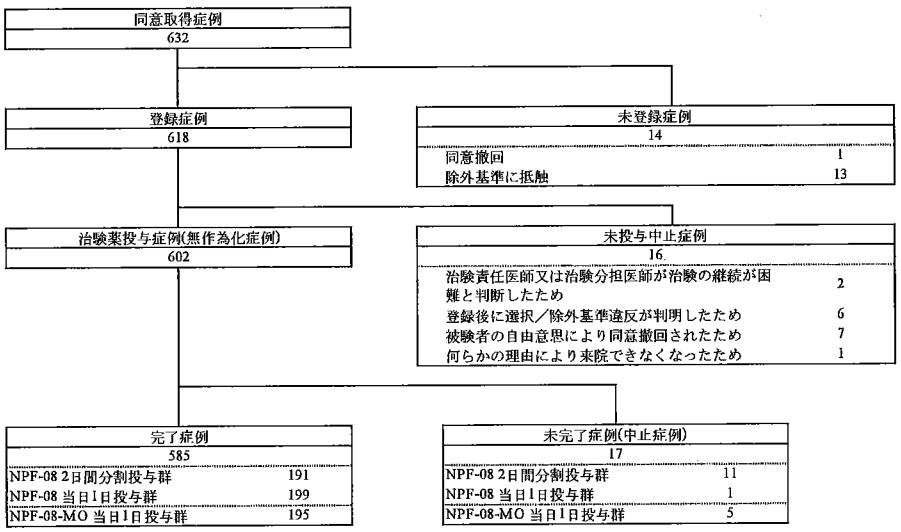
資料番号：5.3.5.1-6（評価資料）

本試験は、大腸内視鏡検査受診者を対象に、NPF-08 の有効性が NPF-08-MO に対して非劣性であることを検証する目的で実施した実薬対照、無作為化、内視鏡実施者/画像評価者盲検、多施設共同、並行群間比較試験であった。

2.7.3.2.2.1　症例の内訳

症例の内訳を図 2.7.3.2-1 に示した。

同意を取得し、スクリーニングを受けた 632 例のうち 618 例が登録された。NPF-08 2 日間分割投与群で 202 例、NPF-08 当日 1 日投与群で 200 例、NPF-08-MO 群で 200 例が治験薬の投与を受け、それぞれ 191 例、199 例及び 195 例が試験を完了した。治験薬の投与を受けた全例が FAS に採用された。このうち 25 例を PPS 不採用とし、PPS には NPF-08 2 日間分割投与群 183 例、NPF-08 当日 1 日投与群 199 例、NPF-08-MO 群 195 例が採用された。



5.3.5.1-6　NPF-08-01/C-01 試験　図 10.1-1 を引用

図 2.7.3.2-1　症例の内訳（NPF-08-01/C-01 試験）

2.7.3.2.2.2　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

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 2.7.3.2-9 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 日間分割投与群で 92.1%（87.5～95.4）、NPF-08 当日 1 日投与群で 97.0%（93.6～98.9）及び NPF-08-MO 群で 95.0%（91.0～97.6）であった。

NPF-08-MO 群に対する NPF-08 2 日間分割投与群及び NPF-08 当日 1 日投与群の有効率の差とその 95%信頼区間は、それぞれ-2.9%（-7.7～1.9）及び 2.0%（-1.8～5.8）であった。NPF-08 当日 1 日投与群、NPF-08 2 日間分割投与群共に NPF-08-MO 群との有効率の差の 95%信頼区間の下限値が非劣性マージン-10%を上回ったため、NPF-08 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 2.7.3.2-9　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

2.7.3.2.2.3　副次評価項目

（1）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

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を表 2.7.3.2-10 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。

表 2.7.3.2-10　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（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	174	86.1	80.6～90.6	-0.4	-7.1～6.4	1)
	当日1日投与群	200	178	89.0	83.8～93.0	2.5	-3.9～8.9	2)
NPF-08-MO	当日1日投与群	200	173	86.5	81.0～90.9	-	-	

#: 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 > 0%

5.3.5.1-6　NPF-08-01/C-01 試験　表 11.4-3 を引用

（2）腸管洗浄度評価スケールに基づく部位別腸管洗浄度

1）画像評価委員会による評価

画像評価委員会により評価された腸管洗浄度評価スケールに基づく部位別腸管洗浄度を表 2.7.3.2-11 に示した。

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。

表 2.7.3.2-11　腸管洗浄度評価スケールに基づく部位別腸管洗浄度（画像評価委員会）（FAS）（NPF-08-01/C-01 試験）

解析対象集団: FAS

評価部位	投与群		解析対象症例数	腸管洗浄度評価スケール 1	2	3	4	5#	2～5#合計	χ^2検定	
盲腸・上行結腸	NPF-08	2日間分割投与群	202	176(87.1)	14(6.9)	1(0.5)	0(0.0)	11(5.4)	26(12.9)	p=0.154	1)
		当日1日投与群	200	184(92.0)	13(6.5)	2(1.0)	0(0.0)	1(0.5)	16(8.0)	p=0.002 *	2)
	NPF-08-MO	当日1日投与群	200	164(82.0)	28(14.0)	3(1.5)	0(0.0)	5(2.5)	36(18.0)	-	
横行結腸	NPF-08	2日間分割投与群	202	184(91.1)	6(3.0)	1(0.5)	0(0.0)	11(5.4)	18(8.9)	p=0.077	1)
		当日1日投与群	200	192(96.0)	6(3.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)	8(4.0)	p=0.804	2)
	NPF-08-MO	当日1日投与群	200	191(95.5)	2(1.0)	2(1.0)	0(0.0)	5(2.5)	9(4.5)	-	
下行結腸	NPF-08	2日間分割投与群	202	184(91.1)	6(3.0)	1(0.5)	0(0.0)	11(5.4)	18(8.9)	p=0.045 *	1)
		当日1日投与群	200	188(94.0)	11(5.5)	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)	12(6.0)	p=0.358	2)
	NPF-08-MO	当日1日投与群	200	192(96.0)	3(1.5)	0(0.0)	0(0.0)	5(2.5)	8(4.0)	-	
S状結腸	NPF-08	2日間分割投与群	202	185(91.6)	4(2.0)	2(1.0)	0(0.0)	11(5.4)	17(8.4)	p=0.250	1)
		当日1日投与群	200	192(96.0)	6(3.0)	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)	8(4.0)	p=0.480	2)
	NPF-08-MO	当日1日投与群	200	189(94.5)	5(2.5)	1(0.5)	0(0.0)	5(2.5)	11(5.5)	-	
直腸	NPF-08	2日間分割投与群	202	185(91.6)	5(2.5)	1(0.5)	0(0.0)	11(5.4)	17(8.4)	p=0.171	1)
		当日1日投与群	200	187(93.5)	10(5.0)	2(1.0)	0(0.0)	1(0.5)	13(6.5)	p=0.519	2)
	NPF-08-MO	当日1日投与群	200	190(95.0)	5(2.5)	0(0.0)	0(0.0)	5(2.5)	10(5.0)	-	

( ): 各投与群内の解析対象症例数に対する割合%

#: 中止・欠測症例は最悪値を代入して集計した。

腸管洗浄度評価スケール

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

腸管洗浄度評価スケール「1」の割合について

1) NPF-08-MO群とNPF-08 2日間分割投与群との比較

2) NPF-08-MO群とNPF-08 当日1日投与群との比較

*: $p<0.05$

5.3.5.1-6　NPF-08-01/C-01 試験　表 11.4-4 を引用

2）内視鏡実施者による評価

内視鏡実施者により評価された腸管洗浄度評価スケールに基づく部位別腸管洗浄度を表 2.7.3.2-12 に示した。

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。

表 2.7.3.2-12 腸管洗浄度評価スケールに基づく部位別腸管洗浄度（内視鏡実施者）（FAS）（NPF-08-01/C-01 試験）

解析対象集団: FAS

評価部位	投与群		解析対象症例数	腸管洗浄度評価スケール 1	2	3	4	5#	2～5#合計	χ^2検定	
盲腸・上行結腸	NPF-08	2日間分割投与群	202	116(57.4)	63(31.2)	12(5.9)	0(0.0)	11(5.4)	86(42.6)	p=0.073	1)
		当日1日投与群	200	111(55.5)	68(34.0)	18(9.0)	2(1.0)	1(0.5)	89(44.5)	p=0.161	2)
	NPF-08-MO	当日1日投与群	200	97(48.5)	82(41.0)	16(8.0)	0(0.0)	5(2.5)	103(51.5)	-	
横行結腸	NPF-08	2日間分割投与群	202	158(78.2)	29(14.4)	4(2.0)	0(0.0)	11(5.4)	44(21.8)	p=0.223	1)
		当日1日投与群	200	162(81.0)	30(15.0)	6(3.0)	1(0.5)	1(0.5)	38(19.0)	p=0.057	2)
	NPF-08-MO	当日1日投与群	200	146(73.0)	44(22.0)	5(2.5)	0(0.0)	5(2.5)	54(27.0)	-	
下行結腸	NPF-08	2日間分割投与群	202	150(74.3)	32(15.8)	8(4.0)	1(0.5)	11(5.4)	52(25.7)	p=0.955	1)
		当日1日投与群	200	146(73.0)	45(22.5)	6(3.0)	2(1.0)	1(0.5)	54(27.0)	p=0.733	2)
	NPF-08-MO	当日1日投与群	200	149(74.5)	45(22.5)	1(0.5)	0(0.0)	5(2.5)	51(25.5)	-	
S状結腸	NPF-08	2日間分割投与群	202	165(81.7)	22(10.9)	4(2.0)	0(0.0)	11(5.4)	37(18.3)	p=0.668	1)
		当日1日投与群	200	171(85.5)	25(12.5)	2(1.0)	1(0.5)	1(0.5)	29(14.5)	p=0.145	2)
	NPF-08-MO	当日1日投与群	200	160(80.0)	31(15.5)	3(1.5)	1(0.5)	5(2.5)	40(20.0)	-	
直腸	NPF-08	2日間分割投与群	202	150(74.3)	38(18.8)	3(1.5)	0(0.0)	11(5.4)	52(25.7)	p=0.686	1)
		当日1日投与群	200	160(80.0)	33(16.5)	6(3.0)	0(0.0)	1(0.5)	40(20.0)	p=0.334	2)
	NPF-08-MO	当日1日投与群	200	152(76.0)	40(20.0)	3(1.5)	0(0.0)	5(2.5)	48(24.0)	-	

( ): 各投与群内の解析対象症例数に対する割合%

#: 中止・欠測症例は最悪値を代入して集計した。

腸管洗浄度評価スケール

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

腸管洗浄度評価スケール「1」の割合について

1) NPF-08-MO群とNPF-08 2日間分割投与群との比較

2) NPF-08-MO群とNPF-08 当日1日投与群との比較

*: $p<0.05$

5.3.5.1-6 NPF-08-01/C-01 試験 表 11.4-5 を引用

(3) Ottawa スケールに基づく評価

Ottawa スケールに基づく合計スコアを表 2.7.3.2-13 に示した。

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。各 NPF-08 群と NPF-08-MO 群との比較（Wilcoxon の順位和検定）では、いずれも有意な差は認められなかった。

表 2.7.3.2-13 Ottawa スケールに基づく合計スコア（FAS）（NPF-08-01/C-01 試験）

解析対象集団: FAS

Ottawaスケールの合計スコア#	NPF-08 2日間分割投与群	NPF-08 当日1日投与群	NPF-08-MO 当日1日投与群
解析対象症例数	202	200	200
症例数	202	200	200
平均値	4.2	4.2	4.6
標準偏差	3.74	3.24	3.35
最小値	0	0	0
中央値	4.0	4.0	5.0
最大値	14	14	14
検定(Wilcoxonの順位和検定)	p=0.126	p=0.354	

*: p<0.05

#: 中止・欠測症例は最悪値を代入して集計した。

Ottawaスケールのスコア(腸管洗浄度) ＊評価対象部位：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)

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。

Ottawaスケールのスコア(腸管全体の液体量) ＊評価対象部位：腸管全体

0: 少量

1: 中等量

2: 多量

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

(4) 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

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を表 2.7.3.2-14 に示した。

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、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 日投与群と比べ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認められなかった。

表 2.7.3.2-14 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（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	算出時間(分) 症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値	t検定	
NPF-08	2日間分割投与群#1	202	191	119.0	45.01	30	110.0	324	p<0.001 *	1)
	当日1日投与群#2	200	199	170.2	57.44	65	170.0	345	p=0.362	2)
NPF-08-MO	当日1日投与群#3	200	195	165.2	51.31	42	160.0	305		

治験薬投与開始から腸管洗浄終了までの時間(分) = 腸管洗浄終了時刻 - 治験薬投与開始時刻

#1: 洗浄未完了症例 (03-009, 05-010, 07-001, 07-009, 11-030, 11-039, 12-014, 12-017, 12-053, 13-006, 13-099) を除く

#2: 洗浄未完了症例 (12-048) を除く

#3: 洗浄未完了症例 (10-011, 10-032, 11-038, 11-065, 13-061) を除く

1) NPF-08 2日間分割投与群とNPF-08 当日1日投与群との比較

2) NPF-08-MO群とNPF-08 当日1日投与群との比較

*: p<0.05

5.3.5.1-6 NPF-08-01/C-01 試験 表 11.4-9 を引用

(5) 治験薬と水の合計投与量

治験薬と水の合計投与量を表 2.7.3.2-15 に示した。

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。

表 2.7.3.2-15 治験薬と水の合計投与量（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	治験薬+水(mL) 症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
NPF-08	2日間分割投与群#1	202	197	2866.9	86.47	2040	2880.0	2880
	当日1日投与群	200	200	2384.3	545.24	1440	2490.0	2880
NPF-08-MO	当日1日投与群#2	200	198	2485.3	571.79	1125	2700.0	3000

#1: 治験薬を規定量服用できなかった症例 (03-009, 05-010, 07-001, 11-030, 11-039) を除く

#2: 治験薬を規定量服用できなかった症例 (10-032, 11-065) を除く

5.3.5.1-6 NPF-08-01/C-01 試験 表 11.4-10 を引用

(6) 被験者の受容性評価

被験者の受容性評価を表 2.7.3.2-16 に示した。

被験者の受容性評価（10 段階評価）の平均値 ± 標準偏差は、「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、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、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、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、NPF-08-MO 群で 7.0 ± 2.37 であった。

表 2.7.3.2-16　被験者の受容性評価（FAS）（NPF-08-01/C-01 試験）

解析対象集団: FAS

評価項目	投与群		解析対象症例数	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
治験薬の味	NPF-08	2日間分割投与群#1	202	197	4.9	2.43	1	4.0	10
		当日1日投与群	200	200	5.3	2.37	1	5.0	10
	NPF-08-MO	当日1日投与群#2	200	198	6.4	2.39	1	7.0	10
治験薬の量	NPF-08	2日間分割投与群#1	202	197	5.7	1.77	3	5.0	10
		当日1日投与群	200	200	6.1	2.15	1	6.0	10
	NPF-08-MO	当日1日投与群#2	200	198	5.9	2.12	1	6.0	10
治験薬投与後の水の量	NPF-08	2日間分割投与群#1	202	197	6.7	2.28	1	7.0	10
		当日1日投与群	200	200	7.2	2.05	1	7.0	10
	NPF-08-MO	当日1日投与群#2	200	198	7.6	1.90	1	7.0	10
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）	NPF-08	2日間分割投与群#1	202	197	6.6	2.59	1	7.0	10
		当日1日投与群	200	200	7.3	2.26	1	7.0	10
	NPF-08-MO	当日1日投与群#2	200	198	7.0	2.37	1	7.0	10

#1: 治験薬を規定量服用できなかった症例 (03-009, 05-010, 07-001, 11-030, 11-039) を除く

#2: 治験薬を規定量服用できなかった症例 (10-032, 11-065) を除く

被験者の受容性評価(10段階)

治験薬の味: 10 (飲みやすい) ～1 (飲みにくい)

治験薬の量: 10 (もっと飲めた) ～1 (多くて飲みきれなかった)

治験薬投与後の水の量: 10 (もっと飲めた) ～1 (多くて飲みきれなかった)

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): 10 (この前処置薬を選ぶ) ～1 (他の前処置薬を選ぶ)

5.3.5.1-6　NPF-08-01/C-01 試験　表 11.4-11 を引用

（7）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

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（5.3.5.1-6　NPF-08-01/C-01 試験、表 11.4-13）。

（8）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

画像評価委員会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（5.3.5.1-6　NPF-08-01/C-01 試験、表 11.4-14）。

2.7.3.2.3　海外臨床試験

2.7.3.2.3.1　海外第 III 相臨床試験（BLI800-301 試験）

資料番号：5.3.5.1-1（参考資料）

本試験は、大腸内視鏡検査実施患者を対象に腸管洗浄剤として BLI800 を大腸内視鏡検査前日に投与したときの安全性及び有効性を MOVIPREP と比較し評価した、無作為化、単盲検、並行群間比較、実薬対照、多施設共同試験であった。

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、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。

BLI800 群及び MOVIPREP 群の腸管洗浄度を表 2.7.3.2-17 に、腸管洗浄度の 3 又は 4 を「有効」、1 又は 2 を「無効」と定義した時の各群の「有効」の症例数の割合を表 2.7.3.2-18 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＝4」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）。

また、ITT 集団の BLI800 群の「有効」の症例数の割合は 82.4%（159/193 例）、MOVIPREP 群では 80.3%（155/193 例）で同様であった。BLI800 群及び MOVIPREP 群の両群の差の 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 2.7.3.2-17　大腸内視鏡検査時における腸管洗浄度（BLI800-301 試験）

Score	BLI800 n (%)	MoviPrep n (%)
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%)
Mean Score	3.24	3.15

5.3.5.1-1　BLI800-301 試験　Table 301-4 を引用

表 2.7.3.2-18　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

2.7.3.2.3.2　海外第 III 相臨床試験（BLI800-302 試験）

資料番号：5.3.5.1-2（参考資料）

本試験は、大腸内視鏡検査実施患者を対象に腸管洗浄剤として BLI800 を大腸内視鏡検査前に 2 日間分割投与したときの安全性及び有効性を MOVIPREP と比較し評価した、無作為化、単盲検、並行群間比較、実薬対照、多施設共同試験であった。

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、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。

BLI800 群及び MOVIPREP 群の腸管洗浄度を表 2.7.3.2-19 に、腸管洗浄度の 3 又は 4 を「有効」、1 又は 2 を「無効」と定義した時の各群の「有効」の症例数の割合を表 2.7.3.2-20 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 = 4」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 = 4」が多いことによるものであった。

また、ITT 集団の BLI800 群の「有効」の症例数の割合は 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 との非劣性が検証された。

表 2.7.3.2-19　大腸内視鏡検査時における腸管洗浄度（BLI800-302 試験）

Score	BLI800 n (%)	MoviPrep n (%)
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%)
Mean Score	3.59	3.47

5.3.5.1-2　BLI800-302 試験　Table 302-4 を引用

表 2.7.3.2-20　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	
解析対象例数	180 例*	183 例	-2.2, 5.4
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

2.7.3.2.3.3　海外第 III 相臨床試験（BLI800-303 試験）

資料番号：5.3.5.1-3（参考資料）

本試験は、大腸内視鏡検査実施患者を対象に腸管洗浄剤として BLI800 を大腸内視鏡検査前に 2 日間分割投与したときの有効性、安全性及び忍容性を NuLYTELY（前日 1 日投与）と比較し評価した、無作為化、単盲検、並行群間比較、実薬対照、多施設共同試験であった。

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。

BLI800 群及び NuLYTELY 群の腸管洗浄度において、「Excellent＝4」と評価された症例の割合は、BLI800 群で NuLYTELY 群と比較して有意に高かった[BLI800 群:71.4%、NuLYTELY 群:34.3%、$p < 0.001$]。BLI800 群のスコアの平均値は、NuLYTELY 群より統計学的に有意に高かった（BLI800 群：3.7、NuLYTELY 群：3.2）。

腸管洗浄度の 3 又は 4 を「有効」、1 又は 2 を「無効」と定義した時の各群の「有効」の症例数の割合では、BLI800 群は 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 群の両群の差の 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（$p = 0.038$）。

2.7.3.2.3.4　海外第 IV 相臨床試験（BLI800-440 試験）

資料番号：5.3.5.1-4（参考資料）

本試験は、高齢者や腎疾患患者又は肝疾患患者を含む大腸内視鏡検査実施患者を対象に腸管洗浄剤として BLI800 を大腸内視鏡検査前に 2 日間分割投与又は前日 1 日投与したときの有効性及び安全性を GoLYTELY（前日 1 日投与）と比較し評価した、無作為化、単盲検、並行群間比較、実薬対照、多施設共同試験であった。

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。

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。

BLI800 2 日間分割投与群、BLI800 前日 1 日投与群及び GoLYTELY 群の腸管洗浄度において、「Excellent＝4」と評価された症例の割合は、BLI800 2 日間分割投与群で 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 日間分割投与群で BLI800 前日 1 日投与群及び GoLYTELY 群と比較して統計学的に有意に高かった（BLI800 2 日間分割投与群：3.58、BLI800 前日 1 日投与群：2.93 及び GoLYTELY 群：3.01）。

腸管洗浄度の 3 又は 4 を「有効」、1 又は 2 を「無効」と定義した時の各群の「有効」の症例数の割合では、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。

2.7.3.2.3.5　海外第 IV 相臨床試験（BLI800-480 試験）

資料番号：5.3.5.1-5（参考資料）

本試験は、大腸内視鏡検査実施患者を対象に腸管洗浄剤として BLI800 を大腸内視鏡検査前に 2 日間分割投与したときの有効性及び安全性を Prepopik と比較し評価した、無作為化、単盲検、並行群間比較、実薬対照、多施設共同試験であった。

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 群共に 169 例）が含まれた。

BLI800 群及び Prepopik 群の腸管洗浄度において、「Excellent＝4」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 群で Prepopik 群に比べて統計学的に有意に高かった（BLI800 群：3.47、Prepopik 群：3.12）。

腸管洗浄度の 3 又は 4 を「有効」、1 又は 2 を「無効」と定義した時の各群の「有効」の症例数の割合は、BLI800 群では 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。

2.7.3.3　全試験を通しての結果の比較と解析

国内で実施した 2 試験（NPF-08-01/SE-01 試験のステップ 4 及び NPF-08-01/C-01 試験）は、試験デザイン、使用した治験薬及び投与方法（2 日間分割投与の 2 日目）が異なった。そのため、結果の比較には限界があるが、治験薬は同一の有効成分を含む製剤であり、当日 1 日投与の方法はおおむね同様であったことから、2 試験の結果は併記することとした。

2.7.3.3.1　試験対象集団

2.7.3.3.1.1　人口統計学的及び他の基準値の特性

（1）国内臨床試験

国内臨床試験における FAS での人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.3.3-1 に示した。NPF-08-01/SE-01 試験では、すべて男性であり、平均年齢は NPF-08 2 日間分割投与群で 24.8 歳、当日 1 日投与群で 26.4 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、それ以外の症例に合併症はなかった。また、腸管洗浄剤の使用経験がある症例はなかった。

NPF-08-01/C-01 試験では、性別の割合は NPF-08 2 日間分割投与群で男性 56.9%、女性 43.1%、当日 1 日投与群では男性 57.5%、女性 42.5%、NPF-08-MO 群では男性 59.5%、女性 40.5%であった。平均年齢はそれぞれ 53.7 歳、53.5 歳、53.3 歳であった。合併症の有無では「あり」の割合が 2 日間分割投与群で 85.6%、当日 1 日投与群で 84.5%、NPF-08-MO 群で 84.5%と多かった。大腸内視鏡検査実施理由はいずれの投与群も「健康診断又は大腸癌健診」が最も多く（それぞれ 36.1%、31.5%及び 35.0%）、大腸内視鏡検査経験の有無では「あり」の割合が多かった（それぞれ 57.9%、55.5%及び 54.5%）。治験薬服用前 1 週間の排便回数では、2 日間分割投与群で 7 回以上が 75.7%、当日 1 日投与群で 80.5%、NPF-08-MO 群で 77.0%であった。

人口統計学的及び他の基準値の特性は、組入れ基準の違いにより、性別、年齢、合併症を有する患者の割合に試験間で差異が認められたが、身長及び体重の平均値はおおむね試験間で同様であった。

表 2.7.3.3-1　人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（国内臨床試験）

項目		第 I/II 相試験 (NPF-08-01/SE-01) (ステップ 4)		第 III 相試験 (NPF-08-01/C-01)		
		2 日間分割	当日 1 日	2 日間分割	当日 1 日	NPF-08-MO
解析対象症例数		20	20	202	200	200
性別、n (%)	男性	20 (100.0)	20 (100.0)	115 (56.9)	115 (57.5)	119 (59.5)
	女性	0	0	87 (43.1)	85 (42.5)	81 (40.5)
年齢（歳）	n	20	20	202	200	200
	平均値	24.8	26.4	53.7	53.5	53.3
	標準偏差	3.9	5.5	13.47	13.60	13.34
	最小値	20	20	21	20	20
	中央値	24.0	25.5	53.5	54.5	53.0
	最大値	35	37	82	81	82
身長（cm）	n	20	20	202	200	200
	平均値	170.87	173.37	164.76	164.73	164.88
	標準偏差	6.82	7.30	8.694	8.831	9.519
	最小値	161.7	161.1	145.4	147.0	139.8
	中央値	169.80	175.65	164.40	165.40	165.80
	最大値	184.2	185.4	186.3	190.3	188.0
体重（kg）	n	20	20	202	200	200
	平均値	59.95	62.79	64.48	63.81	64.99
	標準偏差	7.01	6.37	13.295	12.748	13.334
	最小値	50.3	51.7	40.0	38.8	39.6
	中央値	59.90	62.95	62.85	63.20	64.30
	最大値	74.1	74.7	108.1	108.5	107.0
合併症、n (%)	なし	19 (95.0)	20 (100.0)	29 (14.4)	31 (15.5)	31 (15.5)
	あり	1 (5.0)	0	173 (85.6)	169 (84.5)	169 (84.5)
糖尿病合併、n (%)	なし	-	-	192 (95.0)	188 (94.0)	189 (94.5)
	あり	-	-	10 (5.0)	12 (6.0)	11 (5.5)
大腸内視鏡検査実施理由、n (%)	便潜血反応陽性	-	-	38 (18.8)	48 (24.0)	47 (23.5)
	健康診断又は大腸癌検診	-	-	73 (36.1)	63 (31.5)	70 (35.0)
	定期フォロー	-	-	53 (26.2)	48 (24.0)	51 (25.5)
	その他	-	-	38 (18.8)	41 (20.5)	32 (16.0)
大腸内視鏡検査経験の有無、n (%)	なし	-	-	85 (42.1)	89 (44.5)	91 (45.5)
	あり	-	-	117 (57.9)	111 (55.5)	109 (54.5)
腸管洗浄剤の使用経験、n (%)	なし	20 (100.0)	20 (100.0)	-	-	-
	あり	0	0	-	-	-
治験薬服用前 1 週間の排便回数、n (%)	7 回未満	-	-	49 (24.3)	39 (19.5)	46 (23.0)
	7 回以上	-	-	153 (75.7)	161 (80.5)	154 (77.0)

5.3.5.2-4　NPF-08-01/SE-01 試験　表 11.2-1、5.3.5.1-6　NPF-08-01/C-01 試験　表 11.2-1 を改変

（2）海外臨床試験

海外臨床試験 5 試験における ITT 集団での人口統計学的特性を表 2.7.3.3-2 に示した。

性別は、いずれの投与群でも女性がやや多かったが、BLI800-303 試験の NuLYTELY 群のみ男性がやや多かった。平均年齢は 55.8～57.9 歳の範囲であり、試験間及び群間で同様であった。いずれの試験でも、大多数の症例は白人で、非ヒスパニック系であった。なお、BLI800-440 試験には腎疾患患者、肝疾患患者及び高齢者が含まれていた。

表 2.7.3.3-2 人口統計学的特性（ITT）（海外臨床試験）

		BLI800-301 前日 1 日		BLI800-302 2 日間分割		BLI800-303		BLI800-440			BLI800-480 2 日間分割	
		BLI800	MOVIPREP	BLI800	MOVIPREP	BLI800 2 日間分割	NuLYTELY 前日 1 日	BLI800 前日 1 日	BLI800 2 日間分割	GoLYTELY 前日 1 日	BLI800	Prepopik
解析対象症例数		194	193	181	183	63	67	180	184	177	169	169
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	57.8 (10.7)	56.7 (11.6)	55.8 (12.4)	55.8 (10.8)	57.7 (10.8)	56.7 (11.0)	57.6 (10.2)	56.8 (11.5)	56.6 (10.9)	57.9 (10.4)	57.8 (9.6)
性別	男性	85 (44%)	89 (46%)	83 (46%)	85 (46%)	30 (48%)	37 (55%)	73 (41%)	83 (45%)	66 (37%)	75 (44%)	76 (45%)
	女性	109 (56%)	104 (54%)	98 (54%)	98 (54%)	33 (52%)	30 (45%)	107 (59%)	101 (55%)	111 (63%)	94 (56%)	93 (55%)
人種	白人	169 (87%)	169 (88%)	154 (85%)	160 (87%)	58 (92%)	60 (90%)	156 (87%)	156 (85%)	139 (79%)	148 (88%)	151 (89%)
	アフリカ系アメリカ人	21 (11%)	23 (12%)	16 (9%)	16 (9%)	3 (5%)	4 (6%)	20 (11%)	24 (13%)	31 (17%)	16 (9%)	15 (9%)
	その他 a)	2 (1%)	0 (0%)	11 (6%)	3 (2%)	2 (3%)	3 (5%)	4 (2%)	4 (2%)	7 (4%)	5 (3%)	3 (2%)
民族	ヒスパニック系	14 (7%)	11 (6%)	6 (3%)	13 (7%)	10 (16%)	10 (15%)	19 (11%)	15 (8%)	18 (10%)	5 (3%)	9 (5%)
	非ヒスパニック系	180 (93%)	182 (94%)	175 (97%)	170 (93%)	53 (84%)	57 (85%)	161 (89%)	169 (92%)	159 (90%)	164 (97%)	160 (95%)
体重（lbs）	平均値（標準偏差）	184 (40)	186 (42)	184 (44)	184 (42)	183 (48.0)	182 (38.1)	191 (45)	187 (46)	181 (43)	188 (39)	192 (49)

a：BLI800-480 試験のみ「アジア人」

5.3.5.1-1 BLI800-301 試験 Table 301-3、5.3.5.1-2 BLI800-302 試験 Table 302-3、5.3.5.1-3 BLI800-303 試験 Table 303-6、5.3.5.1-4 BLI800-440 試験 Table 440-3、5.3.5.1-5 BLI800-480 試験 Table 440-3 を改変

2.7.3.3.1.2　試験対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との差異

NPF-08-01/C-01 試験では、大腸内視鏡検査（緊急内視鏡検査を除く）を必要とする 20 歳以上の日本人で、胃腸管閉塞症、腸管穿孔、中毒性巨大結腸症、胃排出障害（胃不全麻痺）、腸管狭窄、高度な便秘、嘔吐反射障害、消化管手術歴（虫垂切除術は除く）、グルコース-6-リン酸脱水素酵素欠乏症、腎機能障害、肝機能障害又は高度な心疾患（治療中）などを有する症例を除き、幅広く症例を組み入れた。本試験では、性別は男性が 58.0%、女性が 42.0%、年齢は 20～82 歳の範囲であった。本試験の対象集団と市販後に使用が予想される患者集団との間に大きな差異はないと考える。

2.7.3.3.1.3　中止及び脱落した症例

（1）国内臨床試験

国内臨床試験での中止・脱落を表 2.7.3.3-3 に示した。

NPF-08-01/SE-01 試験では、NPF-08 2 日間分割投与群及び当日 1 日投与群を各 20 例が受け、全症例が試験を完了した。

NPF-08-01/C-01 試験では、NPF-08 2 日間分割投与群で 202 例、NPF-08 当日 1 日投与群で 200 例、NPF-08-MO 群で 200 例が治験薬の投与を受け、それぞれ 191 例、199 例及び 195 例が試験を完了した。未完了症例は 17 例（NPF-08 2 日間分割投与群 11 例、NPF-08 当日 1 日投与群 1 例及び NPF-08-MO 群 5 例）であった。主な中止理由は「有害事象の発現により、治験の継続が困難になった場合」及び「治験薬投与開始以降、大腸内視鏡検査終了までに併用禁止薬を使用する/した場合」であった。

表 2.7.3.3-3　中止・脱落（国内臨床試験）

	第 I/II 相試験（NPF-08-01/SE-01）（ステップ 4）		第 III 相試験（NPF-08-01/C-01）		
	NPF-08		NPF-08		NPF-08-MO
	2 日間分割	当日 1 日	2 日間分割	当日 1 日	当日 1 日
投与例	20	20	202	200	200
試験完了例	20	20	191	199	195
試験中止例					
治験薬投与期	0	0	11	1	5
事後検査期	0	0	0	0	0
中止理由（投与後）					
治験責任医師又は治験分担医師が治験の継続が困難と判断した場合	0	0	1	0	2
有害事象の発現により、治験の継続が困難になった場合	0	0	3	0	2
被験者の自由意思により同意撤回された場合	0	0	3	0	0
治験薬投与開始以降、大腸内視鏡検査終了までに併用禁止薬を使用する/した場合	0	0	4	1	1

5.3.5.2-4　NPF-08-01/SE-01 試験　表 10.1-1、5.3.5.1-6　NPF-08-01/C-01 試験　表 10.1-1 を改変

(2) 海外臨床試験

海外臨床試験での中止・脱落を表 2.7.3.3-4 に示した。

BLI800-301 試験の ITT 集団(投与例)では、BLI800 前日 1 日投与群の 194 例中 4 例、MOVIPREP 前日 1 日投与群の 193 例中 1 例が試験を中止した。主な中止理由は有害事象（それぞれ 3 例及び 1 例）であった。

BLI800-302 試験の ITT 集団（投与例）では、BLI800 2 日間分割投与群の 181 例中 1 例が試験を中止した。中止の理由は家族の問題であった。

BLI800-303 試験の ITT 集団（投与例）では、NuLYTELY 前日 1 日投与群の 67 例中 1 例が試験を中止した。中止理由は有効性の欠如であった。

BLI800-440 試験の ITT 集団(投与例)では、BLI800 前日 1 日投与群の 180 例中 15 例、BLI800 2 日間分割投与群の 184 例中 16 例、GoLYTELY 前日 1 日投与群の 177 例中 13 例が試験を中止した。主な中止理由は追跡不能（それぞれ 6 例、7 例及び 4 例）及び同意撤回（それぞれ 4 例、6 例及び 8 例）であった。

BLI800-480 試験の ITT 集団（投与例）では、Prepopik 2 日間分割投与群の 169 例中 5 例が試験を中止した。主な中止理由は有効性の欠如（4 例）であった。

表 2.7.3.3-4 中止・脱落（海外臨床試験）

	BLI800-301 前日 1 日		BLI800-302 2 日間分割		BLI800-303		BLI800-440			BLI800-480 2 日間分割	
	BLI800	MOVIPREP	BLI800	MOVIPREP	BLI800 2 日間分割	NuLYTELY 前日 1 日	BLI800 前日 1 日	BLI800 2 日間分割	GoLYTELY 前日 1 日	BLI800	Prepopik
割付け例	204	204	190	189	68	68	190	191	183	186	182
投与例	194	193	181	183	63	67	180	184	177	169	169
試験完了例	190	192	180	183	63	66	165	168	164	169	164
試験中止例	4	1	1	0	0	1	15	16	13	0	5
中止理由（投与後）											
追跡不能	0	0	0	0	0	0	6	7	4	0	0
同意撤回	0	0	0	0	0	0	4	6	8	0	0
有害事象	3	1	0	0	0	0	3	1	0	0	1
治験担当医師の判断	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
保険の問題	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
家族の問題	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0
有効性の欠如	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	4
その他	0	0	0	0	0	0	2	2	0	0	0

5.3.5.1-1 BLI800-301 試験 Figure 2、5.3.5.1-2 BLI800-302 試験 Figure 2、5.3.5.1-3 BLI800-303 試験 Figure 2、5.3.5.1-4 BLI800-440 試験 Figure 2、5.3.5.1-5 BLI800-480 試験 Figure 2 を改変

2.7.3.3.2 全有効性試験の結果の比較検討

評価資料として検討した国内臨床試験と参考資料として検討した海外臨床試験では有効性の評価方法が異なることから、本項では主に国内臨床試験の結果を評価項目別に示すこととし、海外臨床試験の結果は別途まとめて記載した。なお、国内臨床試験のうち、NPF-08-01/SE-01 試験では観察部位の洗浄前の評価も実施しているが、NPF-08-01/C-01 試験では実施していないため、本項では観察部位の洗浄後の評価に限定して記載した。

2.7.3.3.2.1 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

国内臨床試験におけ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を表 2.7.3.3-5 に示した。

NPF-08-01/SE-01 試験では、有効率は NPF-08 2 日間分割投与群及び当日 1 日投与群共に 100.0%であった。

NPF-08-01/C-01 試験では、有効率（95%信頼区間）は NPF-08 2 日間分割投与群で 92.1%（87.5～95.4）、NPF-08 当日 1 日投与群で 97.0%(93.6～98.9) 及び NPF-08-MO 群で 95.0%(91.0～97.6)であった。

表 2.7.3.3-5 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（FAS）（国内臨床試験）

	第 I/II 相試験 (NPF-08-01/SE-01) (ステップ 4)		第 III 相試験 (NPF-08-01/C-01)		
	NPF-08		NPF-08		NPF-08-MO
	2 日間分割	当日 1 日	2 日間分割	当日 1 日	当日 1 日
解析対象症例数	20	20	202	200	200
有効症例数	20	20	186	194	190
有効率（%）	100.0	100.0	92.1	97.0	95.0
有効率の 95%信頼区間 [a)]	83.2, 100.0	83.2, 100.0	87.5, 95.4	93.6, 98.9	91.0, 97.6
有効率の差（%） [b)]	-	0.0	-2.9	2.0	-
有効率の差の 95%信頼区間 [c)]	-	NC, NC	-7.7*, 1.9	-1.8*, 5.8	-

NC : Not calculated

a : Clopper-Person の正確法により算出

b:NPF-08-01/SE-01 試験では、2 日間分割投与群に対する当日 1 日投与群の有効率の差、NPF-08-01/C-01 試験では、NPF-08-MO 群に対する NPF-08 2 日間分割投与群又は NPF-08 当日 1 日投与群の有効率の差

c : NPF-08-01/SE-01 試験では Santner-Snell の正確法、NPF-08-01/C-01 試験では漸近法により算出

* : 有効率の差の 95%信頼区間の下限 > -10%

5.3.5.2-4 NPF-08-01/SE-01 試験 表 11.4-1、5.3.5.1-6 NPF-08-01/C-01 試験 表 11.4-1 を改変

2.7.3.3.2.2 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

国内臨床試験における FAS での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を表 2.7.3.3-6 に示した。

NPF-08-01/SE-01 試験では、有効率は NPF-08 2 日間分割投与及び当日 1 日投与共に 100.0%であっ

た。

NPF-08-01/C-01 試験では、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。

表 2.7.3.3-6　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（FAS）（国内臨床試験）

	第 I/II 相試験 (NPF-08-01/SE-01) (ステップ 4)		第 III 相試験 (NPF-08-01/C-01)		
	NPF-08		NPF-08		NPF-08-MO
	2 日間分割	当日 1 日	2 日間分割	当日 1 日	当日 1 日
解析対象症例数	20	20	202	200	200
有効症例数	20	20	174	178	173
有効率（%）	100.0	100.0	86.1	89.0	86.5
有効率の 95%信頼区間 a)	83.2, 100.0	83.2, 100.0	80.6, 90.6	83.8, 93.0	81.0, 90.9
有効率の差（%） b)	-	0.0	-0.4	2.5	-
有効率の差の 95%信頼区間 c)	-	NC, NC	-7.1, 6.4	-3.9, 8.9	-

NC : Not calculated

a : Clopper-Person の正確法により算出

b : NPF-08-01/SE-01 試験では、2 日間分割投与群に対する当日 1 日投与群の有効率の差、NPF-08-01/C-01 試験では、NPF-08-MO 群に対する NPF-08 2 日間分割投与群又は NPF-08 当日 1 日投与群の有効率の差

c : NPF-08-01/SE-01 試験では Santner-Snell の正確法、NPF-08-01/C-01 試験では漸近法により算出

5.3.5.2-4　NPF-08-01/SE-01 試験　表 11.4-2、5.3.5.1-6　NPF-08-01/C-01 試験　表 11.4-3 を改変

2.7.3.3.2.3　腸管洗浄度評価スケールに基づく部位別腸管洗浄度

国内臨床試験における FAS での画像評価委員会による腸管洗浄度評価スケールに基づく部位別腸管洗浄度を表 2.7.3.2-4（NPF-08-01/SE-01 試験）及び表 2.7.3.2-11（NPF-08-01/C-01 試験）に示した。

NPF-08-01/SE-01 試験では、NPF-08 2 日間分割投与群及び当日 1 日投与群共に全 20 例で洗浄後の 5 部位の腸管洗浄度は「1」であった。

NPF-08-01/C-01 試験では、各評価部位の腸管洗浄度が「1」であった症例の割合の範囲は、NPF-08 2 日間分割投与群で 87.1%～91.6%、NPF-08 当日 1 日投与群で 92.0%～96.0%、NPF-08-MO 群で 82.0%～96.0%であった。

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 NPF-08-MO 群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 NPF-08-MO 群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。

国内臨床試験における FAS での内視鏡実施者による腸管洗浄度評価スケールに基づく部位別腸管洗浄度を表 2.7.3.2-4（NPF-08-01/SE-01 試験）及び表 2.7.3.2-12（NPF-08-01/C-01 試験）に示した。

NPF-08-01/SE-01 試験では、NPF-08 2 日間分割投与群及び当日 1 日投与群共に全 20 例で洗浄後

の 5 部位の腸管洗浄度は「1」であった。

NPF-08-01/C-01 試験では、各評価部位の腸管洗浄度が「1」であった症例の割合の範囲は、NPF-08 2 日間分割投与群で 57.4%～81.7%、NPF-08 当日 1 日投与群で 55.5%～85.5%、NPF-08-MO 群で 48.5%～80.0%であった。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。

2.7.3.3.2.4　Ottawa スケールに基づく評価

NPF-08-01/C-01 試験のみ、Ottawa スケールに基づく合計スコア（腸管洗浄度スコア及び腸管全体の液体量のスコアの合計）を表 2.7.3.2-13 に示した。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。各 NPF-08 群と NPF-08-MO 群との比較（Wilcoxon の順位和検定）では、いずれも有意な差は認められなかった（それぞれ p = 0.126 及び 0.354）。

2.7.3.3.2.5　腸管部位別の気泡の程度

NPF-08-01/SE-01 試験のみ、内視鏡実施者による腸管部位別の気泡の程度を表 2.7.3.2-5 に示した。気泡の程度は、NPF-08 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。

2.7.3.3.2.6　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

国内臨床試験における FAS での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を表 2.7.3.3-7 に示した。

NPF-08-01/SE-01 試験において、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の平均値 ± 標準偏差は、NPF-08 2 日間分割投与群で 67.2 ± 16.3 分、当日 1 日投与群で 114.5 ± 30.8 分であった。

NPF-08-01/C-01 試験において、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の平均値 ± 標準偏差は、NPF-08 2 日間分割投与群で 119.0 ± 45.01 分、NPF-08 当日 1 日投与群で 170.2 ± 57.44 分、NPF-08-MO 群で 165.2 ± 51.31 分であった。

NPF-08-01/SE-01 試験は治験専門病院で健康成人男性に限定して実施しており、実臨床における実態としては、NPF-08-01/C-01 試験のデータが有用であると考える。

表 2.7.3.3-7　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（FAS）

（国内臨床試験）

	第 I/II 相試験（NPF-08-01/SE-01）（ステップ 4）		第 III 相試験 b)（NPF-08-01/C-01）		
	NPF-08		NPF-08		NPF-08-MO
	2 日間分割 2 日目 a)	当日 1 日	2 日間分割	当日 1 日	当日 1 日
解析対象症例数	20	20	202	200	200
洗浄終了症例数	20	20	191	199	195
算出時間（分）					
平均値	67.2	114.5	119.0	170.2	165.2
標準偏差	16.3	30.8	45.01	57.44	51.31
最小値	40	54	30	65	42
中央値	71.5	105.5	110.0	170.0	160.0
最大値	91	162	324	345	305
t 検定 c)	-	-	$p < 0.001$*	$p = 0.362$	-

洗浄を終了しなかった症例を除いた。

a：腸管洗浄終了までの時間 = 排泄液が透明になり、腸管洗浄が終了（便性状が「1」）と治験責任（分担）医師が判断した時点 − 治験薬の 2 回目投与開始時刻

b：腸管洗浄終了までの時間 = 排泄液が透明になり、腸管洗浄が終了（便性状が「1」）と治験協力者が判断した時点 − 内視鏡検査当日の治験薬の投与開始時刻

c：NPF-08-MO 群と NPF-08 群との比較

*：$p < 0.05$

5.3.5.2-4　NPF-08-01/SE-01 試験　表 11.4-6、5.3.5.1-6　NPF-08-01/C-01 試験　表 11.4-9 を改変

2.7.3.3.2.7　治験薬投与量

NPF-08-01/SE-01 試験における FAS での腸管洗浄終了までの治験薬投与量（平均値 ± 標準偏差）は、NPF-08 の 2 日間分割投与群で 911.0 ± 91.0 mL、当日 1 日投与群で 733.5 ± 174.9 mL であった。

NPF-08-01/C-01 試験における FAS での腸管洗浄終了までの治験薬と水の合計投与量を表 2.7.3.2-15 に示した。

腸管洗浄終了までの治験薬と水の合計投与量（平均値 ± 標準偏差）は、NPF-08 2 日間分割投与群で 2866.9 ± 86.47 mL、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。

NPF-08-01/SE-01 試験では、治験薬に加えて治験薬の倍量の水を投与していることから、治験薬と水の合計投与量においては NPF-08-01/C-01 試験と同程度であった。

2.7.3.3.2.8　被験者の受容性評価

国内臨床試験では、被験者が、「治験薬の味」、「治験薬の量」、「治験薬投与後の水の量」、「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）」を 10 段階で評価した。

FAS での被験者の受容性評価を表 2.7.3.3-8 に示した。

「治験薬の味」の平均値 ± 標準偏差について、NPF-08-01/SE-01 試験の NPF-08 2 日間分割投与群、当日 1 日投与群及び NPF-08-01/C-01 試験の NPF-08 2 日間分割投与群、当日 1 日投与群、NPF-08-MO 群それぞれで、4.9 ± 2.4、4.5 ± 1.7、4.9 ± 2.43、5.3 ± 2.37、6.4 ± 2.39 であった。

「治験薬の量」については、6.0 ± 1.6、5.0 ± 1.3、5.7 ± 1.77、6.1 ± 2.15、5.9 ± 2.12 であった。
「治験薬投与後の水の量」については、5.3 ± 1.8、5.9 ± 1.3、6.7 ± 2.28、7.2 ± 2.05、7.6 ± 1.90 であった。
「この前処置の受け入れやすさ」については、5.9 ± 1.6、6.0 ± 1.1、6.6 ± 2.59、7.3 ± 2.26、7.0 ± 2.37 であった。

表 2.7.3.3-8　受容性評価（国内臨床試験）

		第 I/II 相試験 (NPF-08-01/SE-01) (ステップ 4)		第 III 相試験 (NPF-08-01/C-01)		
		NPF-08		NPF-08		NPF-08-MO
		2 日間分割	当日 1 日	2 日間分割	当日 1 日	当日 1 日
症例数		20	20	197	200	198
治験薬の味	平均値	4.9	4.5	4.9	5.3	6.4
	標準偏差	2.4	1.7	2.43	2.37	2.39
治験薬の量	平均値	6.0	5.0	5.7	6.1	5.9
	標準偏差	1.6	1.3	1.77	2.15	2.12
治験薬投与後の水の量	平均値	5.3	5.9	6.7	7.2	7.6
	標準偏差	1.8	1.3	2.28	2.05	1.90
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）	平均値	5.9	6.0	6.6	7.3	7.0
	標準偏差	1.6	1.1	2.59	2.26	2.37

被験者の受容性評価（10 段階）
治験薬の味：10（飲みやすい）～1（飲みにくい）
治験薬の量：10（もっと飲めた）～1（多くて飲みきれなかった）
治験薬投与後の水の量：10（もっと飲めた）～1（多くて飲みきれなかった）
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）：10（この前処置薬を選ぶ）～1（他の前処置薬を選ぶ）
5.3.5.2-4　NPF-08-01/SE-01 試験　表 11.4-8、5.3.5.1-6　NPF-08-01/C-01 試験　表 11.4-11 を改変

2.7.3.3.2.9　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

NPF-08-01/SE-01 試験において、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（投与後）の全体の一致率（A-B、B-C 及び C-A）は、NPF-08 2 日間分割投与群でそれぞれ 94.0%、100.0%及び 94.0%、当日 1 日投与群で 98.0%、100.0%及び 98.0%であった。
NPF-08-01/C-01 試験において、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全体の一致率（A-B、B-C 及び C-A）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%であった。

2.7.3.3.2.10　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

NPF-08-01/SE-01 試験において、内視鏡画像評価委員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（投与後）の全体の一致率は、NPF-08 2 日間分割投与群、当日 1 日投与群とも 100.0%であった。
NPF-08-01/C-01 試験において、内視鏡画像評価委員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%であった。
NPF-08-01/SE-01 試験と比較して NPF-08-01/C-01 試験の腸管洗浄度の全体の一致率は低い傾向であったが、NPF-08-01/C-01 試験の投与群間の比較では一致率は同様の傾向であった。

2.7.3.3.2.11 海外臨床試験での結果

海外臨床試験における内視鏡実施者による腸管洗浄度の評価結果を表 2.7.3.3-9 に、腸管洗浄度の 3 又は 4 を「有効」、1 又は 2 を「無効」と定義した時の「有効」の症例数の割合を表 2.7.3.3-10 に示した。なお、BLI800-440 試験には腎疾患患者、肝疾患患者及び高齢者を含めた。
腸管洗浄度が「Excellent」と評価された症例の割合は、BLI800 2 日間分割投与群では 54.4%～71.4%の範囲であり、BLI800 前日 1 日投与群では 23.9%及び 44.6%であった。「Excellent」と評価された症例の割合を BLI800 群と対照群で比較すると、おおむね同様又は BLI800 群で高かった。
腸管洗浄度の「有効」の症例数の割合は、BLI800 2 日間分割投与群では約 95%以上であり、BLI800 前日 1 日投与群では 73.7%及び 82.4%であった。腸管洗浄度の「有効」の症例数の割合を BLI800 群と対照群で比較すると、おおむね同様又は BLI800 群で高かった。

いずれの海外臨床試験においても、BLI-800 の腸管洗浄度及び腸管洗浄度の「有効」の症例数の割合の結果から、対照群に対して非劣性が検証された。

表 2.7.3.3-9 内視鏡実施者による腸管洗浄度評価（ITT 集団）（海外臨床試験）

	BLI800-301 前日 1 日		BLI800-302 2 日間分割		BLI800-303		BLI800-440			BLI800-480 2 日間分割	
	BLI800	MOVIPREP	BLI800	MOVIPREP	BLI800 2 日間分割	NuLYTELY 前日 1 日	BLI800 前日 1 日	BLI800 2 日間分割	GoLYTELY 前日 1 日	BLI800	Prepopik
解析対象症例数	194 a)	193 a)	181 b)	183 b)	63	67	180	184	177	169	169 c)
4: Excellent	86 (44.6%)	72 (37.3%)	114 (63.3%)	96 (52.5%)	45 (71.4%)	23 (34.3%)	43 (23.9%)	117 (63.6%)	45 (25.4%)	92 (54.4%)	44 (26.2%)
3: Good	73 (37.8%)	83 (43.0%)	61 (33.9%)	79 (43.2%)	17 (27.0%)	37 (55.2%)	89 (49.4%)	58 (31.5%)	92 (52.0%)	68 (40.2%)	100 (59.5%)
2: Fair	22 (11.4%)	31 (16.1%)	3 (1.7%)	6 (3.3)	1 (1.6%)	4 (6.0%)	35 (19.4%)	5 (2.7%)	32 (18.1%)	6 (3.6%)	13 (7.7%)
1: Poor	9 (4.7%)	6 (3.1%)	2 (1.1%)	2 (1.1%)	0	2 (3.0%)	10 (5.6%)	3 (1.6%)	6 (3.4%)	3 (1.8%)	6 (3.6%)
Missing	0	0	0	0	0	1 (1.5%)	3 (1.7%)	1 (0.5%)	2 (1.1%)	0	5 (3.0%)
平均スコア	3.24	3.15	3.59	3.47	3.70	3.23	2.93	3.58	3.01	3.47	3.12

a：計 5 例は内視鏡検査を受けなかったため、評価から除外された。

b：1 例は内視鏡検査を受けなかったため、評価から除外された。MOVIPREP 群の 4 例は誤って前日に 2 回分を投与されたが、本表には含められた。

c：1 例は有効性評価不能のため除外された。

5.3.5.1-1 BLI800-301 試験 Table 301-4、5.3.5.1-2 BLI800-302 試験 Table 302-4、5.3.5.1-3 BLI800-303 試験 Table 14.2.1.1、5.3.5.1-4 BLI800-440 試験 Table 440-4A 及び Table 440-4B、5.3.5.1-5 BLI800-480 試験 Table 480-4 を改変

表 2.7.3.3-10　内視鏡実施者による腸管洗浄度の有効率（ITT 集団）（海外臨床試験）

	BLI800-301 前日 1 日		BLI800-302 2 日間分割		BLI800-303		BLI800-440			BLI800-480 2 日間分割	
	BLI800	MOVIPREP	BLI800	MOVIPREP	BLI800 2 日間分割	NuLYTELY 前日 1 日	BLI800 前日 1 日	BLI800 2 日間分割	GoLYTELY 前日 1 日	BLI800	Prepopik
解析対象症例数	194 [a)]	193 [a)]	180 [b)]	183 [b)]	63	67	179 [c)]	183 [c)]	177	169	169 [d)]
有効	159 (82.4%)	155 (80.3%)	175 (97.2%)	175 (95.6%)	62 (98.4%)	60 (89.6%)	132 (73.7%)	175 (95.6%)	137 (77.4%)	160 (94.7%)	144 (85.7%)
無効	34 (17.6%)	38 (19.7%)	5 (2.8%)	8 (4.4%)	1 (1.6%)	7 (10.4%)	47 (26.3)	8 (4.4%)	40 (22.6%)	9 (5.3%)	24 (14.3%)

a：本表には内視鏡検査を実施した計 382 例及び有害事象により投与を完了できなかったため「無効」とされた計 4 例を含めた。その他の 1 例は内視鏡検査実施前に同意を撤回したため、含めなかった。

b：1 例は内視鏡検査を受けなかったため、評価から除外された。MOVIPREP 群の 4 例は誤って前日に 2 回分を投与されたが、本表には含められた。

c：本表には、治験薬を投与し、内視鏡検査を実施した計 535 例及び治験薬の投与を完了できなかったため「無効」とされた計 4 例（レスキュー薬又は有害事象のための治療を受けたため）を含めた。その他の 2 例は内視鏡検査を実施しなかったため、含めなかった。

d：本表には、内視鏡検査を実施した計 333 例及び不適切な投与のため「無効」とされた Prepopik 群 4 例を含めた。他の 1 例は有効性評価不能のため除外された。

5.3.5.1-1　BLI800-301 試験　Table 301-5、5.3.5.1-2　BLI800-302 試験　Table 302-5、5.3.5.1-3　BLI800-303 試験　Table 303-7、5.3.5.1-4　BLI800-440 試験　Table 440-5、5.3.5.1-5　BLI800-480 試験　Table 480-5 を改変

2.7.3.3.3 部分集団における結果の比較

NPF-08-01/C-01 試験では、症例の背景などが主要評価項目に及ぼす影響を検討するため、部分集団解析を実施した。

NPF-08-01/SE-01 試験では、部分集団の検討は実施しなかったため、NPF-08-01/SE-01 試験と NPF-08-01/C-01 試験の比較は行わず、NPF-08-01/C-01 試験の結果のみを記載した。

治験薬投与量、スクリーニング期の 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。その結果を表 2.7.3.3-11、表 2.7.3.3-12 及び表 2.7.3.3-13 に示した。

(1) 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。

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。

(2) 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。

(3) 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。

表 2.7.3.3-11 画像評価委員会が腸管洗浄度評価スケールに基づき評価した全般的腸管洗浄効果の有効率の部分集団解析結果：治験薬投与量別（FAS）（NPF-08-01/C-01 試験）

解析対象集団: FAS

治験薬投与量	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$	
最大投与量の4分の3以上	NPF-08	2日間分割投与群	197	185	93.9	89.6～96.8	0.4	-4.9～5.7	1)
		当日1日投与群	160	154	96.3	92.0～98.6	2.7	-2.3～7.8	2)
	NPF-08-MO	当日1日投与群	139	130	93.5	88.1～97.0	-	-	
最大投与量の4分の3未満	NPF-08	2日間分割投与群	5	1	20.0	0.5～71.6	-78.4	-100.0～-43.2	1)
		当日1日投与群	40	40	100.0	91.2～100.0	1.6	-1.5～4.8	2)
	NPF-08-MO	当日1日投与群	61	60	98.4	91.2～100.0	-	-	

最大投与量の4分の3: 治験薬投与量がNPF-08 当日投与群において720mL、NPF-08-MO群においては1500mL

#: 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 > 0%

5.3.5.1-6 NPF-08-01/C-01 試験 表 11.4-15 を引用

表 2.7.3.3-12 画像評価委員会が腸管洗浄度評価スケールに基づき評価した全般的腸管洗浄効果の有効率の部分集団解析結果：BMI 別（FAS）（NPF-08-01/C-01 試験）

解析対象集団: FAS

スクリーニング期のBMI	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$	
25kg/m^{2}未満	NPF-08	2日間分割投与群	142	127	89.4	83.2～94.0	-5.5	-11.7～0.8	1)
		当日1日投与群	141	136	96.5	91.9～98.8	1.5	-3.2～6.3	2)
	NPF-08-MO	当日1日投与群	138	131	94.9	89.8～97.9	-	-	
25kg/m^{2}以上30kg/m^{2}未満	NPF-08	2日間分割投与群	44	43	97.7	88.0～99.9	3.7	-4.2～11.6	1)
		当日1日投与群	53	52	98.1	89.9～100.0	4.1	-3.4～11.6	2)
	NPF-08-MO	当日1日投与群	50	47	94.0	83.5～98.7	-	-	
30kg/m^{2}以上	NPF-08	2日間分割投与群	16	16	100.0	79.4～100.0	0.0	-	1)
		当日1日投与群	6	6	100.0	54.1～100.0	0.0	-	2)
	NPF-08-MO	当日1日投与群	12	12	100.0	73.5～100.0	-	-	

#: 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 > 0%

5.3.5.1-6 NPF-08-01/C-01 試験 表 11.4-16 を引用

表 2.7.3.3-13　画像評価委員会が腸管洗浄度評価スケールに基づき評価した全般的腸管洗浄効果の有効率の部分集団解析結果：背景項目別（FAS）（NPF-08-01/C-01 試験）

解析対象集団: FAS

背景項目		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$	
全体		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	-	-	
性別	男	NPF-08	2日間分割投与群	115	112	97.4	92.6～99.5	0.8	-3.6～5.1	1)
			当日1日投与群	115	113	98.3	93.9～99.8	1.6	-2.4～5.6	2)
		NPF-08-MO	当日1日投与群	119	115	96.6	91.6～99.1	-	-	
	女	NPF-08	2日間分割投与群	87	74	85.1	75.8～91.8	-7.5	-17.0～1.9	1)
			当日1日投与群	85	81	95.3	88.4～98.7	2.7	-4.6～10.0	2)
		NPF-08-MO	当日1日投与群	81	75	92.6	84.6～97.2	-	-	
同意取得時点の年齢(歳)	45歳未満	NPF-08	2日間分割投与群	54	48	88.9	77.4～95.8	-9.3	-18.4～-0.1	1)
			当日1日投与群	54	53	98.1	90.1～100.0	0.0	-5.1～5.1	2)
		NPF-08-MO	当日1日投与群	54	53	98.1	90.1～100.0	-	-	
	45歳以上65歳未満	NPF-08	2日間分割投与群	96	92	95.8	89.7～98.9	3.1	-3.4～9.7	1)
			当日1日投与群	96	93	96.9	91.1～99.4	4.2	-2.1～10.4	2)
		NPF-08-MO	当日1日投与群	96	89	92.7	85.6～97.0	-	-	
	65歳以上	NPF-08	2日間分割投与群	52	46	88.5	76.6～95.6	-7.5	-17.8～2.7	1)
			当日1日投与群	50	48	96.0	86.3～99.5	0.0	-7.7～7.7	2)
		NPF-08-MO	当日1日投与群	50	48	96.0	86.3～99.5	-	-	
スクリーニング期の体重(kg)	60kg未満	NPF-08	2日間分割投与群	82	71	86.6	77.3～93.1	-7.3	-16.3～1.7	1)
			当日1日投与群	81	78	96.3	89.6～99.2	2.4	-4.2～9.0	2)
		NPF-08-MO	当日1日投与群	82	77	93.9	86.3～98.0	-	-	
	60kg以上80kg未満	NPF-08	2日間分割投与群	93	88	94.6	87.9～98.2	-1.0	-7.2～5.2	1)
			当日1日投与群	101	98	97.0	91.6～99.4	1.4	-3.9～6.7	2)
		NPF-08-MO	当日1日投与群	92	88	95.7	89.2～98.8	-	-	
	80kg以上	NPF-08	2日間分割投与群	27	27	100.0	87.2～100.0	3.8	-3.5～11.2	1)
			当日1日投与群	18	18	100.0	81.5～100.0	3.8	-3.5～11.2	2)
		NPF-08-MO	当日1日投与群	26	25	96.2	80.4～99.9	-	-	
スクリーニング期の身長(cm)	160cm未満	NPF-08	2日間分割投与群	64	57	89.1	78.8～95.5	-3.9	-13.6～5.8	1)
			当日1日投与群	65	65	100.0	94.5～100.0	7.0	1.1*～13.0	2)
		NPF-08-MO	当日1日投与群	71	66	93.0	84.3～97.7	-	-	
	160cm以上170cm未満	NPF-08	2日間分割投与群	76	68	89.5	80.3～95.3	-8.7	-16.5～-1.0	1)
			当日1日投与群	83	80	96.4	89.8～99.2	-1.8	-7.1～3.6	2)
		NPF-08-MO	当日1日投与群	55	54	98.2	90.3～100.0	-	-	
	170cm以上	NPF-08	2日間分割投与群	62	61	98.4	91.3～100.0	3.8	-2.2～9.8	1)
			当日1日投与群	52	49	94.2	84.1～98.8	-0.4	-8.5～7.8	2)
		NPF-08-MO	当日1日投与群	74	70	94.6	86.7～98.5	-	-	
大腸内視鏡検査実施理由	便潜血反応陽性	NPF-08	2日間分割投与群	38	34	89.5	75.2～97.1	-2.0	-14.6～10.6	1)
			当日1日投与群	48	47	97.9	88.9～99.9	6.4	-2.5～15.4	2)
		NPF-08-MO	当日1日投与群	47	43	91.5	79.6～97.6	-	-	
	健康診断又は大腸癌検診	NPF-08	2日間分割投与群	73	67	91.8	83.0～96.9	-3.9	-11.8～4.0	1)
			当日1日投与群	63	59	93.7	84.5～98.2	-2.1	-9.7～5.6	2)
		NPF-08-MO	当日1日投与群	70	67	95.7	88.0～99.1	-	-	
	定期フォロー	NPF-08	2日間分割投与群	53	49	92.5	81.8～97.9	-5.6	-13.7～2.5	1)
			当日1日投与群	48	48	100.0	92.6～100.0	2.0	-1.8～5.8	2)
		NPF-08-MO	当日1日投与群	51	50	98.0	89.6～100.0	-	-	
	その他	NPF-08	2日間分割投与群	38	36	94.7	82.3～99.4	1.0	-10.0～12.0	1)
			当日1日投与群	41	40	97.6	87.1～99.9	3.8	-5.8～13.4	2)
		NPF-08-MO	当日1日投与群	32	30	93.8	79.2～99.2	-	-	
治験薬服用前1週間の排便回数	7回未満	NPF-08	2日間分割投与群	49	42	85.7	72.8～94.1	-5.6	-18.3～7.1	1)
			当日1日投与群	39	36	92.3	79.1～98.4	1.0	-10.7～12.7	2)
		NPF-08-MO	当日1日投与群	46	42	91.3	79.2～97.6	-	-	
	7回以上	NPF-08	2日間分割投与群	153	144	94.1	89.1～97.3	-2.0	-6.8～2.8	1)
			当日1日投与群	161	158	98.1	94.7～99.6	2.0	-1.7～5.7	2)
		NPF-08-MO	当日1日投与群	154	148	96.1	91.7～98.6	-	-	
大腸内視鏡検査経験の有無	無	NPF-08	2日間分割投与群	85	78	91.8	83.8～96.6	-1.6	-9.4～6.1	1)
			当日1日投与群	89	85	95.5	88.9～98.8	2.1	-4.6～8.8	2)
		NPF-08-MO	当日1日投与群	91	85	93.4	86.2～97.5	-	-	
	有	NPF-08	2日間分割投与群	117	108	92.3	85.9～96.4	-4.0	-10.0～2.0	1)
			当日1日投与群	111	109	98.2	93.6～99.8	1.9	-2.4～6.2	2)
		NPF-08-MO	当日1日投与群	109	105	96.3	90.9～99.0	-	-	
合併症の有無	無	NPF-08	2日間分割投与群	29	26	89.7	72.6～97.8	-3.9	-18.0～10.2	1)
			当日1日投与群	31	29	93.5	78.6～99.2	0.0	-12.2～12.2	2)
		NPF-08-MO	当日1日投与群	31	29	93.5	78.6～99.2	-	-	
	有	NPF-08	2日間分割投与群	173	160	92.5	87.5～95.9	-2.8	-7.8～2.3	1)
			当日1日投与群	169	165	97.6	94.1～99.4	2.4	-1.6～6.3	2)
		NPF-08-MO	当日1日投与群	169	161	95.3	90.9～97.9	-	-	
糖尿病合併の有無	無	NPF-08	2日間分割投与群	192	176	91.7	86.8～95.2	-3.6	-8.5～1.4	1)
			当日1日投与群	188	182	96.8	93.2～98.8	1.6	-2.4～5.5	2)
		NPF-08-MO	当日1日投与群	189	180	95.2	91.2～97.8	-	-	
	有	NPF-08	2日間分割投与群	10	10	100.0	69.2～100.0	9.1	-7.9～26.1	1)
			当日1日投与群	12	12	100.0	73.5～100.0	9.1	-7.9～26.1	2)
		NPF-08-MO	当日1日投与群	11	10	90.9	58.7～99.8	-	-	

#: 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＞0%

5.3.5.1-6　NPF-08-01/C-01 試験　表 11.4-17 を引用

2.7.3.4　推奨用法・用量に関する臨床情報の解析

本剤と有効成分が同等で海外で市販されている SUPREP の投与方法は、添付文書では「希釈後 16 oz（約 480 mL）を検査前日と当日にそれぞれ投与する。」と記載されている。

本邦においては、大腸内視鏡検査の前処置における腸管洗浄剤の投与の多くは、検査当日に行われていることから、海外で推奨されている 2 日間分割投与に加えて、検査当日の 1 日投与も臨床試験で検討することとした。また、検査当日の 1 日投与においては、本邦の類薬において、「排泄液が透明になった時点で投与を終了する。」と記載されているものを参考として、同様に実施した。

国内臨床試験 2 試験の結果、2 日間分割投与及び当日 1 日投与のいずれの用法・用量でも全般的腸管洗浄効果の有効率（腸管洗浄度が「1」又は「2」と判定された症例の割合）は高く、NPF-08-01/SE-01 試験では 2 日間分割投与、当日 1 日投与共に 100.0%、NPF-08-01/C-01 試験では 2 日間分割投与で 92.1%（95%信頼区間：87.5～95.4%）、当日 1 日投与で 97.0%（95%信頼区間：93.6～98.9%）であった。また、安全性についても大きな問題は認められなかった。

NPF-08-01/C-01 試験の部分集団解析の結果、治験薬投与量が最大投与量の 4 分の 3 未満の場合の NPF-08 2 日間分割投与群、同意取得時点の年齢 45 歳未満の 2 日間分割投与群及びスクリーニング期の身長が 160 cm 未満の当日 1 日投与群では対照群と比較した時に差が認められたが、各集団の症例数が限られていること、2 日間分割投与群に中止症例が多く有効率に影響を与えていることなどから、患者背景が有効性に与える影響については現時点では断定できないと考えられた。しかし、NPF-08 の 2 日間分割投与は既に海外でも承認されており、当日 1 日投与は部分集団も含めて良好な腸管洗浄効果が認められたことから、本剤の推奨用法・用量を以下のとおり設定することとした。

＜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。

2.7.3.5　効果の持続、耐薬性

NPF-08 は検査当日の 1 日投与又は検査の前日からの 2 日間分割投与であり、長期投与するものではないため該当しない。

2.7.3.6　付録

該当なし。