NPF-08

2.7.4 臨床的安全性

日本製薬株式会社

目 次

2.7.4 臨床的安全性 3
2.7.4.1 医薬品への曝露 3
2.7.4.1.1 総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述 3
2.7.4.1.2 全般的な曝露状況 8
2.7.4.1.3 試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性 14
2.7.4.2 有害事象 20
2.7.4.2.1 有害事象の解析 20
2.7.4.2.2 個別有害事象の文章による説明 47
2.7.4.3 臨床検査値の評価 47
2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目 49
2.7.4.4.1 バイタルサイン 49
2.7.4.4.2 心電図 50
2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性 53
2.7.4.5.1 内因性要因 53
2.7.4.5.2 外因性要因 55
2.7.4.5.3 薬物相互作用 55
2.7.4.5.4 妊娠及び授乳時の使用 55
2.7.4.5.5 過量投与 55
2.7.4.5.6 薬物乱用 55
2.7.4.5.7 離脱症状及び反跳現象 55
2.7.4.5.8 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 55
2.7.4.6 市販後データ 55
2.7.4.7 付録 57

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
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
GFR	Glomerular filtration rate：糸球体濾過量
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use：医薬品規制調和国際会議
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
PSUR	PERIODIC SAFETY UPDATE REPORT：定期的安全性最新報告
QTc	補正 QT

解析対象集団の定義

用語	定義
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
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

2.7.4　臨床的安全性

2.7.4.1　医薬品への曝露

2.7.4.1.1　総括的安全性評価計画及び安全性試験の記述

2.7.4.1.1.1　安全性評価に用いた臨床試験

NPF-08 の安全性評価に用いた臨床試験の一覧を表 2.7.4.1-1 に示した。

国内で実施した、日本人健康成人男性を対象とした第 I/II 相試験（NPF-08-01/SE-01 試験）及び大腸内視鏡検査受診者を対象とした第 III 相試験（NPF-08-01/C-01 試験）を評価資料として NPF-08 の安全性を検討した。なお、当該 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。

また、NPF-08 と有効成分が同等で海外で市販されている SUPREP の海外臨床試験のうち、米国で実施した第 III 相試験（BLI800-301 試験、BLI800-302 試験及び BLI800-303 試験）、第 I 相試験及び第 II 相試験（BLI800-430 試験、BLI800-431 試験及び BLI800-202 試験）、第 IV 相試験（BLI800-440 試験及び BLI800-480 試験）を参考資料として用いた。

（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）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）BLI800-430 試験

BLI800-430 試験は非盲検、単施設試験であり、65 歳以上の高齢者を対象として、BLI800 を 1 日投与し、安全性、臨床検査値及び心電図への影響を評価した。

5）BLI800-431 試験

BLI800-431 試験は非盲検、多施設共同試験であり、50 歳以上の中等度腎疾患患者及び軽度

～中等度肝疾患患者を対象として、BLI800 を 1 日投与し、安全性、臨床検査値及び心電図への影響を評価した。

6）BLI800-202 試験

BLI800-202 試験は単施設、非盲検、薬物動態試験であり、中等度腎疾患患者、軽度～中等度の肝疾患患者及び健康成人を対象として、BLI800 を 1 日投与し、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。

7）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。

8）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。

表 2.7.4.1-1 安全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	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）	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）	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

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	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	BLI800-431	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）	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）	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、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。

2.7.4.1.1.2　収集した安全性データ

(1) 国内臨床試験

1) NPF-08-01/SE-01 試験

日本人健康成人男性を対象とし、有害事象、副作用、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍及び体温）、12 誘導心電図及び内視鏡検査中の循環動態（血圧、脈拍数及び経皮的動脈血酸素飽和度）を評価した。有害事象の収集期間は治験薬投与開始時から事後検査期終了（投与期 1 日目を起点として 7 日後）（又は中止時）までとした。

2) NPF-08-01/C-01 試験

日本人大腸内視鏡検査実施者を対象とし、有害事象、副作用、臨床検査値（血液学的検査、血液生化学的検査及び尿検査）、バイタルサイン（血圧、脈拍及び体温）及び 12 誘導心電図を評価した。有害事象の収集期間は治験薬投与開始時から事後検査期終了（内視鏡検査日を 0 日として 7 日後）（又は中止時）までとした。

(2) 海外臨床試験

1) BLI800-301 試験

大腸内視鏡検査実施者を対象とし、有害事象、臨床検査値及びバイタルサインを評価した。有害事象の収集期間は Visit 2（内視鏡検査日）までとした（重篤な有害事象は内視鏡検査後約 30 日までとした）。

2) BLI800-302 試験

大腸内視鏡検査実施者を対象とし、有害事象、臨床検査値及びバイタルサインを評価した。有害事象の収集期間は Visit 2（内視鏡検査日）までとした（重篤な有害事象は内視鏡検査後約 30 日までとした）。

3) BLI800-303 試験

大腸内視鏡検査実施者を対象とし、有害事象、臨床検査値及びバイタルサインを評価した。有害事象の収集期間は Visit 2（内視鏡検査日）までとした（重篤な有害事象は内視鏡検査後約 30 日までとした）。

4) BLI800-430 試験

高齢者（65 歳以上）を対象として、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を評価した。有害事象の収集期間は Day 6 までとした。なお、本試験では治験薬の投与後に大腸内視鏡検査を実施しなかった。

5) BLI800-431 試験

50 歳以上の中等度の腎疾患患者又は軽度～中等度の肝疾患患者を対象として、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を評価した。有害事象の収集期間は Day 6 までとした。なお、本試験では治験薬の投与後に大腸内視鏡検査を実施しなかった。

6) BLI800-202 試験

中等度の腎疾患患者、軽度～中等度の肝疾患患者及び健康成人を対象とし、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を評価した。有害事象の収集期間は投与 6 日目までとした。なお、本試験では治験薬の投与後に大腸内視鏡検査を実施しなかった。

7) BLI800-440 試験

腎疾患患者、肝疾患患者及び高齢者を含む大腸内視鏡検査実施患者を対象とし、有害事象、臨床検査値、バイタルサイン及び心電図を評価した。本試験では、有害事象を 3 期間［Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）、Visit 2～4（約 6 日間）及び Visit 4～7（約 6 ヵ月間）］に分けて集計した。

8) BLI800-480 試験

大腸内視鏡検査実施患者を対象とし、有害事象、臨床検査値及びバイタルサインを評価した。有害事象の収集期間は内視鏡検査後 3 日までとした（重篤な有害事象は内視鏡検査後約 30 日までとした）。

2.7.4.1.1.3 安全性データの処理

安全性の解析には、国内臨床試験では安全性解析対象集団（Safety analysis set : SAS）（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（ITT）集団（割り付けされ、治験薬を投与された集団）を用いた。

有害事象名の用語に用いた「ICH 国際医薬用語集日本語版（Medical Dictionary for Regulatory Activities/J : MedDRA/J）」のバージョンは、NPF-08-01/SE-01 試験が 20.1、NPF-08-01/C-01 試験が 21.1、第 III 相試験である BLI800-301 試験、BLI800-302 試験及び BLI800-303 試験が 9.0、第 I 相試験である BLI800-430 試験及び BLI800-431 試験、並びに第 IV 相試験である BLI800-440 試験及び BLI800-480 試験が 15.0、第 II 相試験である BLI800-202 試験が 9.0 であった。

治験薬との因果関係は、NPF-08-01/SE-01 試験及び NPF-08-01/C-01 試験では、4 段階（関連なし、関連あるかもしれない、おそらく関連あり、明らかに関連あり）に分類し判定した。このうち、治験薬との因果関係が否定できないもの（「関連なし」以外の判定）を副作用として取り扱った。

海外臨床試験では、BLI800-202 試験を除き、4 段階（関連なし、関連あるかもしれない、おそらく関連あり、明らかに関連あり）に分類し判定した。このうち、治験薬との因果関係が否定できないもの（「関連なし」以外の判定）を副作用として取り扱った。BLI800-202 試験では、4 段階（関連なし、おそらく関連なし、関連あるかもしれない、おそらく関連あり）に分類し判定した。BLI800-202 試験及び BLI800-303 試験では副作用の集計は行わなかった。

2.7.4.1.2 全般的な曝露状況

2.7.4.1.2.1 国内臨床試験

安全性評価に用いた国内臨床試験の投与方法を表 2.7.4.1-2 に示した。

表 2.7.4.1-2　安全性評価に用いた国内臨床試験の投与方法

試験名	投与群	投与方法
NPF-08-01/ SE-01 試験		ステップ 1：1 日投与 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。 ステップ 2：2 日間分割投与（720 mL 群及び 960 mL 群） (1) 1 日目は、夜に希釈後治験薬 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 日目は、朝に希釈後治験薬 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。720 mL 群は投与終了とし、960 mL 群は同じ投与を再度行った。 ステップ 3：1 日投与（720 mL 群及び 960 mL 群） (1) I 期は、朝から希釈後治験薬 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) II 期は、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。720 mL 群は投与終了とし、960 mL 群は同じ投与を再度行った。 ステップ 4：2 日間分割投与及び当日 1 日投与とした。 【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】 大腸内視鏡検査の当日に以下の I 期と II 期に分けて投与を行った。 (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。
NPF-08-01/ C-01 試験	NPF-08 群	【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。
	NPF-08-MO 群	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でも、途中で投与を終了せず、必ず規定量を投与した。

(1) NPF-08-01/SE-01 試験

NPF-08-01/SE-01 試験における治験薬の投与状況を表 2.7.4.1-3 に示した。

治験薬は、ステップ 1～3 では各群 10 例に、ステップ 4 の 2 日間分割投与群及び当日 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（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見られた。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。

表 2.7.4.1-3 治験薬の投与状況（SAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: SAS

Step / treatment group	No. of subjects analyzed	Visit / Period	Study drug after dilution		Water	
			Volume (mL)	No. of subjects administered	Volume (mL)	No. of subjects administered
Step 1 / 480mL	10		480	10	960	10
Step 2 / 720mL	10	Day 1	480	10	960	10
		Day 2	240	10	480	10
Step 2 / 960mL	10	Day 1	480	10	960	10 #
		Day 2, 1st dose	240	9	480	9
		Day 2, 2nd dose	240	9	480	9
Step 3 / 720mL	10	Period I	480	10	960	10
		Period II	240	10	480	10
Step 3 / 960mL	10	Period I	480	10	960	10
		Period II, 1st dose	240	10	480	10
		Period II, 2nd dose	240	10	480	10
Step 4 (Split-dose regimen for two days)	20	Day 1	480	20	960	20
		Day 2, 1st dose	≥0, <80	0	≥0, <160	0
			≥80, <160	0	≥160, <320	0
			≥160, <240	0	≥320, <480	0
			240	20	480	20
		Day 2, 2nd dose	≥0, <80	0	≥0, <160	0
			≥80, <160	1	≥160, <320	1
			≥160, <240	2	≥320, <480	2
			240	14	480	14
Step 4 (One-day regimen)	20	Period I	480	20	960	20
		Period I, 1st dose	≥0, <80	0	≥0, <160	0
			≥80, <160	0	≥160, <320	0
			≥160, <240	5	≥320, <480	5
			240	11	480	11
		Period II, 2nd dose	≥0, <80	0	≥0, <160	0
			≥80, <160	0	≥160, <320	0
			≥160, <240	1	≥320, <480	1
			240	5	480	5

#:One subject discontinued administration when he was administered with 640mL of water.

5.3.5.2-4 NPF-08-01/SE-01 試験 表 11.3-1 を引用

(2) NPF-08-01/C-01 試験

NPF-08-01/C-01 試験における治験薬の投与状況の要約統計量及び頻度集計を表 2.7.4.1-4 及び表 2.7.4.1-5 に示した。

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

治験薬と水の合計投与量は、2 日間分割投与群で 2833.17 ± 241.26 mL（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、当日 1 日投与群で 2384.25 ± 545.24 mL、NPF-08-MO 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。

表 2.7.4.1-4 治験薬の投与状況の要約統計量（FAS）（NPF-08-01/C-01 試験）

解析対象集団: FAS

			治験薬		水		治験薬+水	
投与群		解析対象 症例数	要約統計量	投与量 (mL)	要約統計量	投与量 (mL)	要約統計量	投与量 (mL)
NPF-08	2日間分割投与群	202	症例数	202	症例数	202	症例数	202
			平均値	945.1	平均値	1888.02	平均値	2833.17
			標準偏差	79.75	標準偏差	164.081	標準偏差	241.255
			最小値	280	最小値	560.0	最小値	840.0
			中央値	960.0	中央値	1920.00	中央値	2880.00
			最大値	960	最大値	1920.0	最大値	2880.0
NPF-08	当日1日投与群	200	症例数	200	症例数	200	症例数	200
			平均値	794.8	平均値	1589.50	平均値	2384.25
			標準偏差	181.75	標準偏差	363.495	標準偏差	545.242
			最小値	480	最小値	960.0	最小値	1440.0
			中央値	830.0	中央値	1660.00	中央値	2490.00
			最大値	960	最大値	1920.0	最大値	2880.0
NPF-08-MO	当日1日投与群	200	症例数	200	症例数	200	症例数	200
			平均値	1650.8	平均値	824.14	平均値	2474.96
			標準偏差	386.69	標準偏差	194.649	標準偏差	580.783
			最小値	600	最小値	300.0	最小値	900.0
			中央値	1790.0	中央値	895.00	中央値	2685.00
			最大値	2000	最大値	1000.0	最大値	3000.0

5.3.5.1-6 NPF-08-01/C-01 試験 表 11.3-1 を引用

表 2.7.4.1-5 治験薬の投与状況の頻度集計（FAS）（NPF-08-01/C-01 試験）

解析対象集団: FAS

			治験薬		治験薬+水	
投与群		解析対象症例数	投与量 (mL)	投与症例数	投与量 (mL)	投与症例数
NPF-08	2日間分割投与群	202	0以上～480未満	1(0.5)	0以上～1440未満	1(0.5)
			480以上～720未満	4(2.0)	1440以上～2160未満	4(2.0)
			720以上～960未満	4(2.0)	2160以上～2400未満	2(1.0)
			960	193(95.5)	2400以上～2640未満	2(1.0)
					2640以上～2880未満	3(1.5)
					2880	190(94.1)
NPF-08	当日1日投与群	200	0以上～480未満	0(0.0)	0以上～1440未満	0(0.0)
			480以上～720未満	40(20.0)	1440以上～2160未満	40(20.0)
			720以上～960未満	66(33.0)	2160以上～2400未満	55(27.5)
			960	94(47.0)	2400以上～2640未満	9(4.5)
					2640以上～2880未満	2(1.0)
					2880	94(47.0)
NPF-08-MO	当日1日投与群	200	0以上～1000未満	3(1.5)	0以上～1500未満	3(1.5)
			1000以上～1500未満	58(29.0)	1500以上～2250未満	59(29.5)
			1500以上～2000未満	49(24.5)	2250以上～2500未満	25(12.5)
			2000	90(45.0)	2500以上～2750未満	17(8.5)
					2750以上～3000未満	6(3.0)
					3000	90(45.0)

( ): 各投与群内における割合%

5.3.5.1-6 NPF-08-01/C-01 試験 表 11.3-2 を引用

2.7.4.1.2.2 海外臨床試験

安全性評価に用いた海外臨床試験の投与方法を表 2.7.4.1-6 に示した。

表 2.7.4.1-6 安全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。
I 相	BLI800-430	1 日投与とし、以下の投与を 2 回行った（大腸内視鏡検査なし）。 ・ 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。
I 相	BLI800-431	1 日投与とし、以下の投与を 2 回行った（大腸内視鏡検査なし）。 ・ 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。
II 相	BLI800-202	1 日投与とし、以下の投与を 2 回行った（大腸内視鏡検査なし）。 ・ BLI800（約 180 mL）を約 480 mL に希釈して投与した。その後 60～180 分（1～3 時間）かけて約 960 mL の水を投与した。
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。

（1）海外第 III 相試験

海外で第 III 相試験として実施された BLI800-301 試験、BLI800-302 試験及び BLI800-303 試験の投与状況を表 2.7.4.1-7 に示した。

表 2.7.4.1-7　治験薬の投与状況

（BLI800-301 試験、BLI800-302 試験及び BLI800-303 試験）

	BLI800-301 前日 1 日		BLI800-302 2 日間分割		BLI800-303	
	BLI800	MOVIPREP	BLI800	MOVIPREP	BLI800 2 日間分割	NuLYTELY 前日 1 日
投与例数	194	193	181	183	63	67
投与完了例数	191	184	180	180	63	61

（2）海外第 I 相及び第 II 相試験

海外で第 I 相試験として実施された BLI800-430 試験及び BLI800-431 試験、並びに海外で第 II 相試験として実施された BLI800-202 試験の投与状況を表 2.7.4.1-8 に示した。いずれの試験においても、治験薬の服薬遵守率は 100%であった。

表 2.7.4.1-8　治験薬の投与状況

（BLI800-430 試験、BLI800-431 試験及び BLI800-202 試験）

	BLI800-430	BLI800-431		BLI800-202		
	高齢者	腎疾患患者	肝疾患患者	健康成人	腎疾患患者	肝疾患患者
投与例数	12	12	13	6	6	6
投与完了例数	12	12	13	6	6	6

（3）海外第 IV 相試験

海外で第 IV 相試験として実施された BLI800-440 試験及び BLI800-480 試験の投与状況を表 2.7.4.1-9 に示した。

表 2.7.4.1-9　治験薬の投与状況（BLI800-440 試験及び BLI800-480 試験）

	BLI800-440			BLI800-480	
	BLI800 前日 1 日	BLI800 2 日間分割	GoLYTELY 前日 1 日	BLI800 2 日間分割	Prepopik 2 日間分割
投与例数	180	184	177	169	169
投与完了例数	167	179	159	166	167

2.7.4.1.3　試験対象集団の人口統計学的特性及びその他の特性

2.7.4.1.3.1　国内臨床試験

（1）NPF-08-01/SE-01 試験

NPF-08-01/SE-01 試験では日本人健康成人男性を対象とした。SAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-10 に示した。

被験者は全員が男性で、ステップ別の平均年齢は 23.0～26.4 歳、平均体重は 59.95～68.72 kg、平均体格指数（Body mass index : BMI）は 20.51～22.30 の範囲であった。ステップ 4（2 日間分割投与）の 1 例が大腸ポリープを合併していたが、既往歴を有する被験者及び腸管洗浄剤の使用経験がある被験者はいなかった。

表 2.7.4.1-10 人口統計学的及び他の基準値の特性（SAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: SAS

Variable		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
Sex	Male	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)
Age (year)	N	10	10	10	10	10	20	20
	Mean	25.6	25.7	24.7	24.8	23.0	24.8	26.4
	SD	5.3	3.9	5.2	4.7	3.3	3.9	5.5
	Min	21	21	20	21	20	20	20
	Median	23.5	25.5	22.5	23.0	22.0	24.0	25.5
	Max	38	33	35	35	32	35	37
Medical history	No	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)
	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Complicating disease	No	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	19 (95.0)	20 (100.0)
	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	0 (0.0)
Systolic blood pressure (mmHg)	N	10	10	10	10	10	20	20
	Mean	109.8	110.9	111.7	114.0	112.6	114.2	113.3
	SD	7.8	6.1	7.1	5.9	7.9	6.5	9.7
	Min	102	101	99	105	96	103	95
	Median	108.0	112.0	113.0	114.0	116.0	114.5	112.0
	Max	127	118	119	123	121	132	133
Diastolic blood pressure (mmHg)	N	10	10	10	10	10	20	20
	Mean	64.9	69.9	69.3	70.7	67.7	69.6	71.9
	SD	5.6	5.7	7.2	6.8	7.8	6.3	7.5
	Min	57	63	58	62	55	57	58
	Median	63.0	70.5	68.0	70.0	68.5	70.0	72.0
	Max	73	78	81	82	79	79	88
Pulse rate (beats/min)	N	10	10	10	10	10	20	20
	Mean	53.8	56.5	54.0	61.0	54.9	56.6	58.9
	SD	8.3	6.6	5.3	8.5	5.1	7.4	7.8
	Min	46	43	47	46	49	40	48
	Median	52.5	57.0	53.5	62.5	53.5	57.0	57.5
	Max	74	65	64	76	64	69	73
Body temperature (°C)	N	10	10	10	10	10	20	20
	Mean	36.49	36.39	36.31	36.38	36.47	36.41	36.31
	SD	0.23	0.23	0.33	0.19	0.23	0.31	0.28
	Min	36.2	36.0	35.9	36.1	36.0	35.8	35.8
	Median	36.45	36.45	36.25	36.40	36.55	36.50	36.35
	Max	36.9	36.6	37.0	36.7	36.7	36.9	37.0
Height (cm)	N	10	10	10	10	10	20	20
	Mean	171.56	171.18	167.76	175.58	174.27	170.87	173.37
	SD	7.83	5.12	5.33	5.74	5.92	6.82	7.30
	Min	161.6	163.3	163.3	168.4	164.5	161.7	161.1
	Median	171.10	170.95	166.30	173.90	175.00	169.80	175.65
	Max	183.8	178.8	180.4	187.2	181.7	184.2	185.4
Body weight (kg)	N	10	10	10	10	10	20	20
	Mean	62.06	62.58	61.03	68.72	66.93	59.95	62.79
	SD	8.11	6.15	8.40	5.76	9.37	7.01	6.37
	Min	51.3	55.1	51.1	59.8	51.9	50.3	51.7
	Median	61.55	61.55	59.80	68.00	64.90	59.90	62.95
	Max	77.1	76.0	79.9	75.8	79.6	74.1	74.7
BMI	N	10	10	10	10	10	20	20
	Mean	21.04	21.34	21.63	22.30	22.00	20.51	20.90
	SD	1.83	1.63	2.11	1.67	2.55	1.86	1.82
	Min	18.3	18.5	18.9	20.5	18.0	17.6	18.0
	Median	21.31	21.32	21.65	21.57	22.91	19.68	20.60
	Max	23.6	24.3	24.6	25.7	25.3	24.4	24.9
12-lead ECG	Normal	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)
	Abnormal	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
Previous use of bowel preparations	No	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	10 (100.0)	20 (100.0)	20 (100.0)
	Yes	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

( ) Percentage of subjects within each step / treatment group

5.3.5.2-4 NPF-08-01/SE-01 試験 表 11.2-1 を引用

(2) NPF-08-01/C-01 試験

NPF-08-01/C-01 試験では日本人大腸内視鏡検査受診者を対象とした。SAS における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-11 に示した。

全体で男性が 58.0%（349/602 例）、女性が 42.0%（253/602 例）であった。年齢は 53.5 ± 13.45 歳（平均値 ± 標準偏差）であり、65 歳以上の被験者は 25.2%（152/602 例）であった。治験薬服用前 1 週間の排便回数は 7 回以上が 77.7%（468/602 例）と多かった。最も多かった大腸内視鏡検査の実施理由は、「健康診断又は大腸癌健診」で 34.2%（206/602 例）であり、大腸内視鏡検査経験有の被験者が 56.0%（337/602 例）と多かった。また、合併症有の被験者が 84.9%（511/602 例）、糖尿病の合併症無の被験者が 94.5%（569/602 例）と多かった。人口統計学的及び他の基準値の特性に投与群間で明らかな差は認められなかった。

表 2.7.4.1-11 人口統計学的及び他の基準値の特性（FAS）（NPF-08-01/C-01 試験）

解析対象集団: FAS

背景項目		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	合計	
解析対象症例数		202	200	200	602	
性別	男	115(56.9)	115(57.5)	119(59.5)	349(58.0)	
	女	87(43.1)	85(42.5)	81(40.5)	253(42.0)	
	検定(χ^2検定)	p=0.601	p=0.684			1)
同意取得時点の年齢(歳)	45歳未満	54(26.7)	54(27.0)	54(27.0)	162(26.9)	
	45歳以上65歳未満	96(47.5)	96(48.0)	96(48.0)	288(47.8)	
	65歳以上	52(25.7)	50(25.0)	50(25.0)	152(25.2)	
	検定(順位和検定)	p=0.889	p=1.000			2)
	症例数	202	200	200	602	
	平均値	53.7	53.5	53.3	53.5	
	標準偏差	13.47	13.60	13.34	13.45	
	最小値	21	20	20	20	
	中央値	53.5	54.5	53.0	54.0	
	最大値	82	81	82	82	
	検定(t検定)	p=0.780	p=0.890			3)
スクリーニング期の体重(kg)	60kg未満	82(40.6)	81(40.5)	82(41.0)	245(40.7)	
	60kg以上80kg未満	93(46.0)	101(50.5)	92(46.0)	286(47.5)	
	80kg以上	27(13.4)	18(9.0)	26(13.0)	71(11.8)	
	検定(順位和検定)	p=0.914	p=0.713			2)
	症例数	202	200	200	602	
	平均値	64.48	63.81	64.99	64.43	
	標準偏差	13.295	12.748	13.334	13.116	
	最小値	40.0	38.8	39.6	38.8	
	中央値	62.85	63.20	64.30	63.45	
	最大値	108.1	108.5	107.0	108.5	
	検定(t検定)	p=0.705	p=0.366			3)
スクリーニング期の身長(cm)	160cm未満	64(31.7)	65(32.5)	71(35.5)	200(33.2)	
	160cm以上170cm未満	76(37.6)	83(41.5)	55(27.5)	214(35.5)	
	170cm以上	62(30.7)	52(26.0)	74(37.0)	188(31.2)	
	検定(順位和検定)	p=0.759	p=0.339			2)
	症例数	202	200	200	602	
	平均値	164.76	164.73	164.88	164.79	
	標準偏差	8.694	8.831	9.519	9.006	
	最小値	145.4	147.0	139.8	139.8	
	中央値	164.40	165.40	165.80	165.05	
	最大値	186.3	190.3	188.0	190.3	
	検定(t検定)	p=0.895	p=0.877			3)
大腸内視鏡検査実施理由	便潜血反応陽性	38(18.8)	48(24.0)	47(23.5)	133(22.1)	
	健康診断又は大腸癌検診	73(36.1)	63(31.5)	70(35.0)	206(34.2)	
	定期フォロー	53(26.2)	48(24.0)	51(25.5)	152(25.2)	
	その他	38(18.8)	41(20.5)	32(16.0)	111(18.4)	
	検定(χ^2検定)	p=0.668	p=0.664			1)
治験薬服用前1週間の排便回数	7回未満	49(24.3)	39(19.5)	46(23.0)	134(22.3)	
	7回以上	153(75.7)	161(80.5)	154(77.0)	468(77.7)	
	検定(χ^2検定)	p=0.766	p=0.392			1)
大腸内視鏡検査経験の有無	無	85(42.1)	89(44.5)	91(45.5)	265(44.0)	
	有	117(57.9)	111(55.5)	109(54.5)	337(56.0)	
	検定(χ^2検定)	p=0.489	p=0.840			1)
合併症の有無	無	29(14.4)	31(15.5)	31(15.5)	91(15.1)	
	有	173(85.6)	169(84.5)	169(84.5)	511(84.9)	
	検定(χ^2検定)	p=0.747	p=1.000			1)
糖尿病合併の有無	無	192(95.0)	188(94.0)	189(94.5)	569(94.5)	
	有	10(5.0)	12(6.0)	11(5.5)	33(5.5)	
	検定(χ^2検定)	p=0.804	p=0.829			1)

( ): 各投与群内における割合%

*: p<0.15

1) NPF-08-MO群との対比較: χ^2検定

2) NPF-08-MO群との対比較: Wilcoxonの順位和検定

3) NPF-08-MO群との対比較: 対応のないt検定

5.3.5.1-6 NPF-08-01/C-01 試験 表 11.2-1 を引用

2.7.4.1.3.2　海外臨床試験

(1) 海外第 III 相試験

BLI800-301 試験、BLI800-302 試験及び BLI800-303 試験ではいずれも大腸内視鏡検査実施患者を対象とした。当該 3 試験の ITT 集団における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-12 に示した。

性別は、多くの投与群で女性がやや多い傾向であった。平均年齢は 55.8～57.8 歳の範囲であり、試験間及び投与群間で同様であった。いずれの試験でも、大多数の被験者は白人で、非ヒスパニック系であった。

表 2.7.4.1-12　人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT 集団）
（BLI800-301 試験、BLI800-302 試験及び BLI800-303 試験）

		BLI800-301 前日 1 日		BLI800-302 2 日間分割		BLI800-303	
		BLI800	MOVIPREP	BLI800	MOVIPREP	BLI800 2 日間分割	NuLYTELY 前日 1 日
解析対象症例数		194	193	181	183	63	67
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)
性別	男性	85 (44%)	89 (46%)	83 (46%)	85 (46%)	30 (48%)	37 (55%)
	女性	109 (56%)	104 (54%)	98 (54%)	98 (54%)	33 (52%)	30 (45%)
人種	白人	169 (87%)	169 (88%)	154 (85%)	160 (87%)	58 (92%)	60 (90%)
	アフリカ系アメリカ人	21 (11%)	23 (12%)	16 (9%)	16 (9%)	3 (5%)	4 (6%)
	その他	2 (1%)	0 (0%)	11 (6%)	3 (2%)	2 (3%)	3 (5%)
民族	ヒスパニック系	14 (7%)	11 (6%)	6 (3%)	13 (7%)	10 (16%)	10 (15%)
	非ヒスパニック系	180 (93%)	182 (94%)	175 (97%)	170 (93%)	53 (84%)	57 (85%)
体重（lbs）	平均値（標準偏差）	184 (40)	186 (42)	184 (44)	184 (42)	183 (48.0)	182 (38.1)

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 を改変

(2) 海外第 I 相及び第 II 相試験

BLI800-430 試験、BLI800-431 試験及び BLI800-202 試験の ITT 集団における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-13 に示した。

BLI800-430 試験では、65 歳以上の高齢者を対象とした。被験者の年齢は 65～75 歳の範囲であった。

BLI800-431 試験では、50 歳以上の中等度腎疾患患者［米国食品医薬品局（Food and Drug Administration：FDA） Group 3］及び軽度～中等度肝疾患患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）を対象とした。被験者の年齢は全体で 50～71 歳の範囲であった。中等度腎疾患患者群では、糸球体濾過量（Glomerular filtration rate：GFR）の平均値は 38.5 mL/min（範囲：30～54）であった。軽度～中等度肝疾患患者群では、Child-Pugh スコアの平均値は 6（範囲：5～9）であった。

BLI800-202 試験では、中等度腎疾患患者（FDA Group 3）及び軽度～中等度の肝疾患患者（Child-Pugh 分類 A 又は B）を対象とした。対照群は健康成人とし、半数は年齢、BMI、性

別及び人種が肝疾患患者群と一致する者、残り半数は腎疾患患者群と一致する者を対象とした。軽度～中等度肝疾患患者群では6例中5例がChild-Pugh分類Aであり、1例はChild-Pugh分類Bであった。中等度腎疾患患者群のGFRは42～48 mL/minの範囲であった。

表 2.7.4.1-13 人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT集団）
（BLI800-430試験、BLI800-431試験及びBLI800-202試験）

		BLI800-430	BLI800-431		BLI800-202		
			腎疾患患者	肝疾患患者	健康成人	腎疾患患者	肝疾患患者
解析対象症例数		12	12	13	6	6	6
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	68.42 (3.059)	62.17 (5.024)	56.54 (4.926)	49.0 (6.93)	53.8 (7.96)	51.2 (5.74)
性別	男性	4 (33.3%)	6 (50.0%)	8 (61.5%)	2 (33.3%)	3 (50.0%)	2 (33.3%)
	女性	8 (66.7%)	6 (50.0%)	5 (38.5%)	4 (66.7%)	3 (50.0%)	4 (66.7%)
人種	白人	12 (100.0%)	7 (58.3%)	8 (61.5%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	アフリカ系アメリカ人	0 (0.0%)	4 (33.3%)	5 (38.5%)	2 (33.3%)	4 (66.7%)	1 (16.7%)
	アメリカインディアン	0 (0.0%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)
	コーカサイド	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	4 (66.7%)	1 (16.7%)	5 (83.3%)
	その他	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)
民族	ヒスパニック系	2 (16.7%)	1 (8.3%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	1 (16.7%)	0 (0.0%)
	非ヒスパニック系	10 (83.3%)	11 (91.7%)	13 (100.0%)	6 (100.0%)	5 (83.3%)	6 (100.0%)
体重（lbs）	平均値（標準偏差）	163.11 (21.485)	190.23 (37.961)	192.75 (34.608)	197.10 (68.06)	210.53 (29.03)	175.47 (26.17)

5.3.5.2-2 BLI800-430試験 Table 14.1.3、5.3.5.2-3 BLI800-431試験 Table 14.1.3、5.3.5.2-1 BLI800-202試験 Table 15.1.2を改変

（3）海外第IV相試験

BLI800-440試験及びBLI480試験のITT集団における人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.4.1-14に示した。

BLI800-440試験では腎疾患患者（FDA Group 2又は3）、肝疾患患者（Child-Pugh分類A又はB）及び高齢者が含まれた。腎疾患を有する被験者がBLI800前日1日投与群で19例、BLI800 2日間分割投与群で19例、GoLYTELY前日1日投与群で17例、肝疾患を有する被験者がそれぞれ7例、10例及び12例、これらに含まれない65歳以上の被験者がそれぞれ37例、35例及び33例含まれた。BLI800-440試験及びBLI800-480試験では、性別は、女性がやや多い傾向であった。平均年齢は56.6～57.9歳の範囲であり、試験間及び投与群間で同様であった。いずれの試験でも、大多数の被験者は白人で、非ヒスパニック系であった。

表 2.7.4.1-14 人口統計学的及び他の基準値の特性（ITT 集団）
（BLI800-440 試験及び BLI800-480 試験）

		BLI800-440			BLI800-480	
		BLI800 前日 1 日	BLI800 2 日間分割	GoLYTELY 前日 1 日	BLI800 2 日間分割	Prepopik 2 日間分割
解析対象症例数		180	184	177	169	169
年齢（歳）	平均値（標準偏差）	57.6 (10.2)	56.8 (11.5)	56.6 (10.9)	57.9 (10.4)	57.8 (9.6)
性別	男性	73 (41%)	83 (45%)	66 (37%)	75 (44%)	76 (45%)
	女性	107 (59%)	101 (55%)	111 (63%)	94 (56%)	93 (55%)
人種	白人	156 (87%)	156 (85%)	139 (79%)	148 (88%)	151 (89%)
	アフリカ系アメリカ人	20 (11%)	24 (13%)	31 (17%)	16 (9%)	15 (9%)
	その他 [a)]	4 (2%)	4 (2%)	7 (4%)	5 (3%)	3 (2%)
民族	ヒスパニック系	19 (11%)	15 (8%)	18 (10%)	5 (3%)	9 (5%)
	非ヒスパニック系	161 (89%)	169 (92%)	159 (90%)	164 (97%)	160 (95%)
体重（lbs）	平均値（標準偏差）	191 (45)	187 (46)	181 (43)	188 (39)	192 (49)

a：BLI800-480 試験のみ「アジア人」
5.3.5.1-4 BLI800-440 試験 Table 440-3、5.3.5.1-5 BLI800-480 試験 Table 440-3 を改変

2.7.4.2 有害事象

2.7.4.2.1 有害事象の解析

（1）有害事象及び副作用

1）国内臨床試験

i） NPF-08-01/SE-01 試験

NPF-08-01/SE-01 試験における有害事象及び副作用の全体の発現割合を表 2.7.4.2-1 に示した。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。

NPF-08-01/SE-01 試験における有害事象の程度別の発現割合を表 2.7.4.7 付録-1 に示した。大部分の有害事象は軽度であり、高度の有害事象は発現しなかった。中等度の有害事象は、ステップ 4（2 日間分割投与）の“裂肛”及びステップ 4（当日 1 日投与）の“インフルエンザ”が各 1 例 1 件であった。中等度の“裂肛”及び“インフルエンザ”はいずれも対症療法が必要であり中等度となったが、有害事象に対する薬剤投与により消失・軽快し、治験薬との因果関係は否定された。

表 2.7.4.2-1　有害事象及び副作用の発現割合（SAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）

	ステップ 1 480 mL 当日 1 日	ステップ 2 720 mL 2 日間分割	ステップ 2 960 mL 2 日間分割	ステップ 3 720 mL 当日 1 日	ステップ 3 960 mL 当日 1 日	ステップ 4 2 日間分割	ステップ 4 当日 1 日
解析対象症例数	10	10	10	10	10	20	20
有害事象発現例数（%）	2 (20.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	5 (25.0)	5 (25.0)
副作用発現例数（%）	1 (10.0)	1 (10.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	4 (20.0)	2 (10.0)

5.3.5.2-4　NPF-08-01/SE-01 試験　表 12.2-1 を改変

ii）NPF-08-01/C-01 試験

NPF-08-01/C-01 試験における有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4.2-2 に示した。

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。

NPF-08-01/C-01 試験における有害事象及び副作用の程度別の発現割合を表 2.7.4.7 付録-2 に示した。

大部分の有害事象は軽度であった。中等度の有害事象は、NPF-08 2 日間分割投与群で“直腸炎”、“咽頭炎”及び“血圧低下”が各 0.5%（1/202 例）、NPF-08 当日 1 日投与群で“上咽頭炎”、“失神寸前の状態”及び“蕁麻疹”が各 0.5%（1/200 例）、並びに NPF-08-MO 群で“上咽頭炎”1.0%（2/200 例）及び“脱水”が 0.5%（1/200 例）であった。高度の有害事象は、NPF-08 2 日間分割投与群で“悪心”が 1.0%（2/202 例）及び NPF-08-MO 群で“悪心”及び“高血圧”が各 0.5%（1/200 例）であり、NPF-08 当日 1 日投与群ではみられなかった。

表 2.7.4.2-2　有害事象及び副作用の発現割合（SAS）（NPF-08-01/C-01 試験）

	NPF-08		NPF-08-MO
	2 日間分割	当日 1 日	当日 1 日
解析対象症例数	202	200	200
有害事象発現例数（%）	19 (9.4)	8 (4.0)	15 (7.5)
副作用発現例数（%）	13 (6.4)	1 (0.5)	9 (4.5)

5.3.5.1-6　NPF-08-01/C-01 試験　表 12.2-2 を改変

2）海外臨床試験

i）海外第 III 相試験

BLI800-301 試験、BLI800-302 試験及び BLI800-303 試験における有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4.2-3 に示した。また、有害事象の重症度別の発現割合を表 2.7.4.7 付録-3 に示した。なお、BLI800-303 試験では副作用及び重症度別の集計はなかった。

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。発現した有害事象を重症度別にみると、軽度の有害事象が BLI800 群で 6.7%（13/194 例）、MOVIPREP 群で 3.6%（7/193 例）、中等度の有害事象がそれぞれ 5.7%（11/194 例）及び 3.6%（7/193 例）、高度の有害事象がそれぞれ 0.5%（1/194 例）及び 2.1%（4/193 例）に発現した。高度の有害事象は、BLI800 群では“悪心”が 0.5%（1 例）、MOVIPREP 群では“腹部膨満”及び“悪心”が各 1.0%（2 例）、“不快感”及び“嘔吐”が各 0.5%（1 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 群で発現した有害事象はすべて軽度であり、中等度及び高度の有害事象は発現しなかった。

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。

BLI800-301 試験、BLI800-302 試験及び BLI800-303 試験での有害事象の発現割合は、いずれの試験でも投与群間で明らかな差は認められなかった。BLI800-301 試験及び BLI800-302 試験での副作用の発現割合においても、いずれの試験でも投与群間で明らかな差は認められなかった。

表 2.7.4.2-3　有害事象及び副作用の発現割合（ITT 集団）
（BLI800-301 試験、BLI800-302 試験及び BLI800-303 試験）

	BLI800-301 前日 1 日		BLI800-302 2 日間分割		BLI800-303	
	BLI800	MOVIPREP	BLI800	MOVIPREP	BLI800 2 日間分割	NuLYTELY 前日 1 日
解析対象症例数	194	193	181	183	63	67
有害事象発現例数（%）	25 (12.9)	18 (9.3)	4 (2.2)	8 (4.4)	6 (9.5)	8 (11.9)
副作用発現例数（%）	18 (9.3)	17 (8.8)	0 (0.0)	2 (1.1)	-	-

5.3.5.1-1　BLI800-301 試験　Table 301-8 及び Table 14.3.2、5.3.5.1-2　BLI800-302 試験　Table 302-8 及び Table 14.3.2、5.3.5.1-3　BLI800-303 試験　Table 303-11 を改変

ii）海外第 I 相及び第 II 相試験

BLI800-430 試験、BLI800-431 試験及び BLI800-202 試験における有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4.2-4 に示した。また、重症度別の発現割合を表 2.7.4.7 付録-4 に示した。なお、BLI800-202 試験では副作用の集計はなかった。

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。

発現した有害事象を重症度別にみると、BLI800-430 試験では、中等度の有害事象が 25.0%

（3/12 例）に発現し、高度の有害事象は発現しなかった。中等度の有害事象は“腹痛”、“下痢”、“筋痙縮”及び“悪心”が各 1 例であった。

BLI800-431 試験では、中等度の有害事象が肝疾患患者で 15.4%(2/13 例)、腎疾患患者で 33.3%（4/12 例）に発現し、高度の有害事象は発現しなかった。中等度の有害事象は、肝疾患患者では“下痢”が 2 例、腎疾患患者では“下痢”が 2 例、“悪心”及び“水痘帯状疱疹”が各 1 例であった。

BLI800-202 試験では、有害事象が 24 件発現し、重症度別では軽度の有害事象が 19 件、中等度の有害事象が 5 件であり、高度の有害事象の発現はなかった。中等度の有害事象は“頭痛”が 4 件、“腹痛”が 1 件であった。

表 2.7.4.2-4　有害事象及び副作用の発現割合（ITT 集団）
（BLI800-430 試験、BLI800-431 試験及び BLI800-202 試験）

	BLI800-430 高齢者	BLI800-431		BLI800-202
		肝疾患患者	腎疾患患者	
解析対象症例数	12	13	12	18
有害事象発現例数（%）	6 (50.0)	7 (53.8)	7 (58.3)	14 (77.8)
副作用発現例数（%）	4 (33.3)	6 (46.2)	5 (41.7)	-

BLI800-202 試験では腎疾患患者、肝疾患患者及び健康成人が各 6 例

5.3.5.2-2　BLI800-430 試験　Table 14.3.1.1 及び Table 14.3.2、5.3.5.2-3　BLI800-431 試験　Table 14.3.1.1 及び Table 14.3.2、5.3.5.2-1　BLI800-202 試験　11.3.2 項を改変

iii）海外第 IV 相試験

BLI800-440 試験における有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4.2-5 に示した。また、重症度別の発現割合を表 2.7.4.7 付録-5 に示した。

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、投与群間で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、投与群間で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及び副作用に関しては、

特記すべき点はなかった。

Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）での軽度の有害事象の発現割合は、BLI800 前日 1 日投与群で 51.7%(93/180 例)、BLI800 2 日間分割投与群で 58.2%(107/184 例)、GoLYTELY 前日 1 日投与群で 53.7%(95/177 例)、中等度の有害事象の発現割合は、それぞれ 16.1%(29/180 例)、18.5%（34/184 例）及び 12.4%（22/177 例）、高度の有害事象の発現割合は、それぞれ 3.9%（7/180 例）、1.1%（2/184 例）及び 5.6%（10/177 例）であった。高度の有害事象は、BLI800 2 日間分割投与群では“不快感”が 1.1%（2/184 例）、“悪心”が 0.5%（1/184 例）、BLI800 前日 1 日投与群では、“不快感”が 2.2%（4/177 例）、“悪心”が 1.7%（3/177 例）、“嘔吐”が 1.1%（2/177 例）、“腹痛”、“腺癌”、“頭痛”、“処置による疼痛”が各 0.6%（1/177 例）、GoLYTELY 前日 1 日投与群では“腹部膨満”及び“悪心”が各 2.3%（4/177 例）、“腹痛”、“肛門癌第 0 期”、“不快感”、“おくび”、“脾臓損傷”、“嘔吐”が各 0.6%（1/177 例）であった。

表 2.7.4.2-5 有害事象及び副作用の発現時期別の発現割合（ITT 集団）
（BLI800-440 試験）

	発現時期	BLI800-440		
		BLI800 前日 1 日	BLI800 2 日間分割	GoLYTELY 前日 1 日
解析対象症例数		180	184	177
有害事象発現例数（%）	Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）	129 (71.7)	143 (80.4)	127 (71.8)
	Visit 2～4（約 6 日間）	44 (24.4)	39 (21.2)	47 (26.6)
	Visit 4～7（約 6 ヵ月間）	70 (38.9)	57 (31.0)	50 (28.2)
副作用発現例数（%）	Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）	121 (67.2)	136 (73.9)	119 (67.2)
	Visit 2～4（約 6 日間）	21 (11.7)	22 (12.0)	24 (13.6)
	Visit 4～7（約 6 ヵ月間）	7 (3.9)	6 (3.2)	6 (3.4)

5.3.5.1-4 BLI800-440 試験 Table 440-11、Table 440-12、Table 440-13、Table 14.3.1.2、Table 14.3.3.2 を改変

BLI800-480 試験における有害事象及び副作用の発現割合を表 2.7.4.1-5 に示した。また、重症度別の発現割合を表 2.7.4.7 付録-6 に示した。

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、投与群間で明らかな差は認められなかった。

発現した有害事象を重症度別にみると、軽度の有害事象が BLI800 群で 8.9%（15/169 例）、Prepopik 群で 7.1%（12/169 例）に、中等度の有害事象がそれぞれ 3.0%（5/169 例）及び 3.0%（5/169 例）に、高度の有害事象がそれぞれ 0%（0/169 例）及び 3.6%（6/169 例）に発現した。

高度の有害事象は、BLI800 群では認められなかったが、Prepopik 群では“肛門直腸不快感”及び“処置後不快感”が各 1.2%（2/169 例）、“胆嚢疾患”及び“インフルエンザ”が各 0.6%（1/169 例）であった。

表 2.7.4.2-6 有害事象及び副作用の発現割合（ITT 集団）（BLI800-480 試験）

	BLI800-480 2 日間分割	
	BLI800	Prepopik
解析対象症例数	169	169
有害事象発現例数（%）	20 (11.8)	23 (13.6)
副作用発現例数（%）	12 (7.1)	12 (7.1)

5.3.5.1-5 BLI800-480 試験 Table 480-9、Table 14.3.2 を改変

(2) 発現時期別の有害事象及び副作用

1) NPF-08-01/SE-01 試験

NPF-08-01/SE-01 試験における有害事象の発現時期別の発現割合を表 2.7.4.2-7 に示した。ステップ 4（2 日間分割投与）を除き、当日 1 日投与及び 2 日間分割投与共に、大部分の有害事象は投与開始 12 時間超（2 日間分割投与は 2 日目投与開始 12 時間超）に発現した。投与開始 12 時間以内（2 日間分割投与は 1 日目及び 2 日目の投与開始 12 時間以内）に発現した有害事象は、ステップ 4（2 日間分割投与）で多かった。なお、いずれも器官別大分類“胃腸障害”及び“臨床検査”の事象であり、治験薬との因果関係は否定されなかった。

表 2.7.4.2-7 有害事象の発現時期別の発現割合（SAS）
（NPF-08-01/SE-01 試験）

	ステップ 1 480 mL 当日 1 日	ステップ 2 720 mL 2 日間分割	ステップ 2 960 mL 2 日間分割	ステップ 3 720 mL 当日 1 日	ステップ 3 960 mL 当日 1 日	ステップ 4 2 日間分割	ステップ 4 当日 1 日
解析対象症例数	10	10	10	10	10	20	20
有害事象発現例数（%）	2 (20.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	5 (25.0)	5 (25.0)
投与開始後 12 時間以内 （1 日目）[a)]	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	4 (20.0)	1 (5.0)
投与開始後 12 時間以内 （2 日目）[a)]	-	0 (0.0)	0 (0.0)	-	-	0 (0.0)	-
投与開始後 12 時間超	2 (20.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	2 (20.0)	1 (5.0)	4 (20.0)

a：2 日間分割投与のみ

5.3.5.2-4 NPF-08-01/SE-01 試験 表 14.3.1-8 を改変

2) NPF-08-01/C-01 試験

NPF-08-01/C-01 試験における有害事象及び副作用の発現時期別の発現割合を表 2.7.4.2-8 に示した。

NPF-08 2 日間分割投与群では有害事象の多くが内視鏡検査前日及び内視鏡検査日に、NPF-08 当日 1 日投与群及び NPF-08-MO 群では内視鏡検査日に発現していた。内視鏡検査日以降の有害事象の発現割合においては投与群間で明らかな差はなかった。

表 2.7.4.2-8　有害事象及び副作用の発現時期別の発現割合（SAS）
（NPF-08-01/C-01 試験）

	NPF-08		NPF-08-MO
	2 日間分割	当日 1 日	当日 1 日
解析対象症例数	202	200	200
有害事象発現例数（%）	19 (9.4)	8 (4.0)	15 (7.5)
内視鏡検査前日	7 (3.5)	-	-
内視鏡検査日	9 (4.5)	5 (2.5)	8 (4.0)
投与完了翌日	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.5)
投与完了翌々日以降	3 (1.5)	2 (1.0)	6 (3.0)
副作用発現例数（%）	13 (6.4)	1 (0.5)	9 (4.5)
内視鏡検査前日	7 (3.5)	-	-
内視鏡検査日	5 (2.5)	0 (0.0)	7 (3.5)
投与完了翌日	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
投与完了翌々日以降	1 (0.5)	1 (0.5)	2 (1.0)

5.3.5.1-6　NPF-08-01/C-01 試験　表 14.3.1-9、表 14.3.1-10 及び表 14.3.1-11 を改変

（3）背景因子別の有害事象

NPF-08-01/SE-01 試験では、背景因子別の検討は実施しなかった。

NPF-08-01/C-01 試験では、背景因子別（性別、年齢、体重、身長、大腸内視鏡検査実施理由、排便回数、大腸内視鏡検査経験、合併症、糖尿病合併）に有害事象を検討した。

有害事象の背景因子別の発現割合を表 2.7.4.2-9 に示した。

有害事象の背景因子別の発現割合に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.4.2-9 有害事象の背景因子別の発現割合（SAS）（NPF-08-01/C-01 試験）

解析対象集団: SAS

背景項目	分類	投与群		解析対象症例数	発現例数	発現率(%)	発現率の95%信頼区間# 下限値～上限値
性別	男	NPF-08	2日間分割投与群	115	9	7.8	3.6～14.3
			当日1日投与群	115	3	2.6	0.5～7.4
		NPF-08-MO	当日1日投与群	119	12	10.1	5.3～17.0
	女	NPF-08	2日間分割投与群	87	10	11.5	5.7～20.1
			当日1日投与群	85	5	5.9	1.9～13.2
		NPF-08-MO	当日1日投与群	81	3	3.7	0.8～10.4
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	5	9.3	3.1～20.3
			当日1日投与群	54	2	3.7	0.5～12.7
		NPF-08-MO	当日1日投与群	54	4	7.4	2.1～17.9
	45歳以上65歳未満	NPF-08	2日間分割投与群	96	8	8.3	3.7～15.8
			当日1日投与群	96	3	3.1	0.6～8.9
		NPF-08-MO	当日1日投与群	96	5	5.2	1.7～11.7
	65歳以上	NPF-08	2日間分割投与群	52	6	11.5	4.4～23.4
			当日1日投与群	50	3	6.0	1.3～16.5
		NPF-08-MO	当日1日投与群	50	6	12.0	4.5～24.3
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	10	12.2	6.0～21.3
			当日1日投与群	81	4	4.9	1.4～12.2
		NPF-08-MO	当日1日投与群	82	6	7.3	2.7～15.2
	60kg以上80kg未満	NPF-08	2日間分割投与群	93	7	7.5	3.1～14.9
			当日1日投与群	101	3	3.0	0.6～8.4
		NPF-08-MO	当日1日投与群	92	5	5.4	1.8～12.2
	80kg以上	NPF-08	2日間分割投与群	27	2	7.4	0.9～24.3
			当日1日投与群	18	1	5.6	0.1～27.3
		NPF-08-MO	当日1日投与群	26	4	15.4	4.4～34.9
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	8	12.5	5.6～23.2
			当日1日投与群	65	4	6.2	1.7～15.0
		NPF-08-MO	当日1日投与群	71	4	5.6	1.6～13.8
	160cm以上170cm未満	NPF-08	2日間分割投与群	76	7	9.2	3.8～18.1
			当日1日投与群	83	4	4.8	1.3～11.9
		NPF-08-MO	当日1日投与群	55	5	9.1	3.0～20.0
	170cm以上	NPF-08	2日間分割投与群	62	4	6.5	1.8～15.7
			当日1日投与群	52	0	0.0	0.0～6.8
		NPF-08-MO	当日1日投与群	74	6	8.1	3.0～16.8
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	3	7.9	1.7～21.4
			当日1日投与群	48	4	8.3	2.3～20.0
		NPF-08-MO	当日1日投与群	47	7	14.9	6.2～28.3
	健康診断又は大腸癌検診	NPF-08	2日間分割投与群	73	5	6.8	2.3～15.3
			当日1日投与群	63	2	3.2	0.4～11.0
		NPF-08-MO	当日1日投与群	70	1	1.4	0.0～7.7
	定期フォロー	NPF-08	2日間分割投与群	53	7	13.2	5.5～25.3
			当日1日投与群	48	0	0.0	0.0～7.4
		NPF-08-MO	当日1日投与群	51	4	7.8	2.2～18.9
	その他	NPF-08	2日間分割投与群	38	4	10.5	2.9～24.8
			当日1日投与群	41	2	4.9	0.6～16.5
		NPF-08-MO	当日1日投与群	32	3	9.4	2.0～25.0
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	7	14.3	5.9～27.2
			当日1日投与群	39	0	0.0	0.0～9.0
		NPF-08-MO	当日1日投与群	46	5	10.9	3.6～23.6
	7回以上	NPF-08	2日間分割投与群	153	12	7.8	4.1～13.3
			当日1日投与群	161	8	5.0	2.2～9.6
		NPF-08-MO	当日1日投与群	154	10	6.5	3.2～11.6
大腸内視鏡検査経験の有無	無	NPF-08	2日間分割投与群	85	6	7.1	2.6～14.7
			当日1日投与群	89	5	5.6	1.8～12.6
		NPF-08-MO	当日1日投与群	91	8	8.8	3.9～16.6
	有	NPF-08	2日間分割投与群	117	13	11.1	6.1～18.3
			当日1日投与群	111	3	2.7	0.6～7.7
		NPF-08-MO	当日1日投与群	109	7	6.4	2.6～12.8
合併症の有無	無	NPF-08	2日間分割投与群	29	3	10.3	2.2～27.4
			当日1日投与群	31	2	6.5	0.8～21.4
		NPF-08-MO	当日1日投与群	31	2	6.5	0.8～21.4
	有	NPF-08	2日間分割投与群	173	16	9.2	5.4～14.6
			当日1日投与群	169	6	3.6	1.3～7.6
		NPF-08-MO	当日1日投与群	169	13	7.7	4.2～12.8
糖尿病合併の有無	無	NPF-08	2日間分割投与群	192	19	9.9	6.1～15.0
			当日1日投与群	188	7	3.7	1.5～7.5
		NPF-08-MO	当日1日投与群	189	14	7.4	4.1～12.1
	有	NPF-08	2日間分割投与群	10	0	0.0	0.0～30.8
			当日1日投与群	12	1	8.3	0.2～38.5
		NPF-08-MO	当日1日投与群	11	1	9.1	0.2～41.3

#: Clopper-Pearsonの正確法により算出

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 14.3.1-12 を引用

2.7.4.2.1.1 比較的よくみられる有害事象

(1) 比較的よくみられる有害事象

1) 国内臨床試験

i) NPF-08-01/SE-01 試験

NPF-08-01/SE-01 試験において全体で2例以上に発現した有害事象を表 2.7.4.2-10 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”が5例5件、“尿中血陽性”が3例3件、“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”が各2例2件であった。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 2.7.4.2-10 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

ii) 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%以上であった有害事象を表 2.7.4.2-11 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%（各 4/202 例）であった。NPF-08 当日 1 日投与群ではみられなかった。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。

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。

表 2.7.4.2-11 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） 海外臨床試験

i） 海外第 III 相試験

BLI800-301 試験、BLI800-302 試験及び BLI800-303 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を表 2.7.4.2-12 に示した。

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。

表 2.7.4.2-12 海外第 III 相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
（ITT 集団）（BLI800-301 試験、BLI800-302 試験及び BLI800-303 試験）

器官別大分類 基本語	BLI800-301 前日 1 日		BLI800-302 2 日間分割		BLI800-303	
	BLI800	MOVIPREP	BLI800	MOVIPREP	BLI800 2 日間分割	NuLYTELY 前日 1 日
解析対象症例数	194	193	181	183	63	67
有害事象発現例数（%）	25 (12.9)	18 (9.3)	4 (2.2)	8 (4.4)	6 (9.5)	8 (11.9)
胃腸障害	16 (8.2)	13 (6.7)	1 (0.6)	3 (1.6)	3 (4.8)	8 (11.9)
腹部膨満	4 (2.1)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.0)
腹痛	3 (1.5)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門不快感	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	4 (2.1)	6 (3.1)	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (1.6)	6 (9.0)
嘔吐	4 (2.1)	1 (0.5)	1 (0.6)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
全身障害および投与局所様態	1 (0.5)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪寒	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	4 (2.1)	4 (2.1)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (1.6)	0 (0.0)
頭痛	4 (2.1)	3 (1.6)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (1.6)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)
リン酸塩増加	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)

有害事象は、各器官別大分類及び基本語の中で症例 1 例につき 1 回計数した。
5.3.5.1-1 BLI800-301 試験 Table 301-8、5.3.5.1-2 BLI800-302 試験 Table 14.3.1、5.3.5.1-3 BLI800-303 試験 Table 303-11 を改変

ii) 海外第 I 相及び第 II 相試験

BLI800-430 試験及び BLI800-431 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を表 2.7.4.2-13 に示した。

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。

表 2.7.4.2-13 海外第 I 相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
（ITT 集団）（BLI800-430 試験及び BLI800-431 試験）

器官別大分類 基本語	BLI800-430	BLI800-431	
	高齢者	肝疾患患者	腎疾患患者
解析対象症例数	12	13	12
有害事象発現例数（%）	6 (50.0)	7 (53.8)	7 (58.3)
胃腸障害	4 (33.3)	6 (46.2)	6 (50.0)
腹痛	2 (16.7)	2 (15.4)	0 (0.0)
肛門直腸不快感	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
下痢	1 (8.3)	4 (30.8)	4 (33.3)

有害事象は、各器官別大分類及び基本語の中で症例 1 例につき 1 回計数した。
5.3.5.2-2 BLI800-430 試験 Table 14.3.1.1 及び 5.3.5.2-3 BLI800-431 試験 Table 14.3.1.1 を改変

BLI800-202 試験でいずれかの群で 2 件以上発現した有害事象を表 2.7.4.2-14 に示した。
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。

表 2.7.4.2-14　いずれかの群で 2 件以上発現した有害事象（ITT 集団）（BLI800-202 試験）

	BLI800-202			
基本語	健康成人	肝疾患患者	腎疾患患者	合計
解析対象症例数	6	6	6	18
有害事象発現件数	7	8	9	24
腹痛	0	1	2	3
頭痛	3	3	1	7
悪心	0	1	2	3

5.3.5.2-1　BLI800-202 試験　Table 15.3.1 を改変

iii) 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、いずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象を表 2.7.4.2-15［Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）］、表 2.7.4.2-16［Visit 2～4（約 6 日間）］及び表 2.7.4.2-17［Visit 4～7（約 6 ヵ月間）］に示した。

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 日間分割投与群では、“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）、“アニオンギャップ増加”が 2.3%（4/177 例）、“頭痛”が 6.2%（11/177 例）であった。“悪心”では、BLI800 2 日間分割投与群（41.8%）で、BLI800 前日 1 日投与群（27.8%）及び GoLYTELY 前日 1 日投与群（30.5%）に比べて発現割合が高かった。

Visit 2～4（約 6 日間）でいずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象は、BLI800 前日 1 日投与群では、“腹部膨満”が 10.0%（18/180 例）、“不快感”が 7.8%（14/180 例）、“腹痛”及び“悪心”が各 6.1%（11/180 例）、並びに“嘔吐”が 2.2%（4/180 例）であった。BLI800 2 日間分割投与群では、“腹痛”が 6.0%（11/184 例）、“不快感”及び“腹部膨満”が各 5.4%（10/184 例）であった。GoLYTELY 前日 1 日投与群では、“腹部膨満”が 14.1%（25/177 例）“腹痛”及び“不快感”が各 5.6%（10/177 例）、“悪心”が 4.0%（7/177 例）、“下痢”及び“嘔吐”が各 2.3%（4/177 例）であった。“腹部膨満”では、投与群間で発現割合にやや差

が認められた(BLI800 前日 1 日投与群で 10.0%、BLI800 2 日間分割投与群で 5.4%、GoLYTELY 前日 1 日投与群で 14.1%)。

Visit 4～7（約 6 ヵ月間）でいずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象は、BLI800 前日 1 日投与群では、“悪心” が 3.3% (6/180 例)、“腹部膨満”、“腹痛”、“上気道感染” 及び “尿路感染” が各 2.8% (5/180 例) であった。BLI800 2 日間分割投与群では、“尿路感染” が 3.3% (6/184 例) 及び “悪心” が 2.7% (5/184 例) であった。GoLYTELY 前日 1 日投与群では、“副鼻腔炎” が 2.8% (5/177 例) 及び “尿路感染” が 2.3% (4/177 例) であった。

表 2.7.4.2-15　Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）でいずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象（ITT 集団）（BLI800-440 試験）

器官別大分類 基本語	BLI800-440		
	BLI800 前日 1 日	BLI800 2 日間分割	GoLYTELY 前日 1 日
解析対象症例数	180	184	177
有害事象発現例数 (%)	129 (71.7)	143 (80.4)	127 (71.8)
胃腸障害	113 (62.8)	125 (67.9)	108 (61.0)
腹部膨満	75 (41.7)	79 (42.9)	83 (46.9)
腹痛	56 (31.1)	65 (35.3)	50 (28.2)
悪心	50 (27.8)	77 (41.8)	54 (30.5)
嘔吐	18 (10.0)	14 (7.6)	13 (7.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	92 (51.1)	106 (57.6)	91 (51.4)
不快感	92 (51.1)	105 (57.1)	90 (50.8)
臨床検査	13 (7.2)	14 (7.6)	12 (6.8)
アニオンギャップ増加	6 (3.3)	9 (4.9)	4 (2.3)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)	5 (2.7)	3 (1.7)
血中尿酸増加	5 (2.8)	4 (2.2)	0 (0.0)
神経系障害	7 (3.9)	7 (3.8)	13 (7.3)
頭痛	7 (3.9)	6 (3.3)	11 (6.2)

有害事象は、各器官別大分類及び基本語の中で症例 1 例につき 1 回計数した。

5.3.5.1-4　BLI800-440 試験　Table 14.3.1 を改変

表 2.7.4.2-16　Visit 2～4（約 6 日間）でいずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象（ITT 集団）（BLI800-440 試験）

器官別大分類 基本語	BLI800-440		
	BLI800 前日 1 日	BLI800 2 日間分割	GoLYTELY 前日 1 日
解析対象症例数	180	184	177
有害事象発現例数（%）	44 (24.4)	39 (21.2)	47 (26.6)
胃腸障害	33 (18.3)	22 (12.0)	37 (20.9)
腹部膨満	18 (10.0)	10 (5.4)	25 (14.1)
腹痛	11 (6.1)	11 (6.0)	10 (5.6)
下痢	2 (1.1)	2 (1.1)	4 (2.3)
悪心	11 (6.1)	3 (1.6)	7 (4.0)
嘔吐	4 (2.2)	0 (0.0)	4 (2.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (9.4)	11 (6.0)	11 (6.2)
不快感	14 (7.8)	10 (5.4)	10 (5.6)

有害事象は、各器官別大分類及び基本語の中で症例 1 例につき 1 回計数した。
5.3.5.1-4　BLI800-440 試験　Table 14.3.1.1 を改変

表 2.7.4.2-17　Visit 4～7（約 6 ヵ月間）でいずれかの群で発現割合が 2%以上の有害事象（ITT 集団）（BLI800-440 試験）

器官別大分類 基本語	BLI800-440		
	BLI800 前日 1 日	BLI800 2 日間分割	GoLYTELY 前日 1 日
解析対象症例数	180	184	177
有害事象発現例数（%）	70 (38.9)	57 (31.0)	50 (28.2)
胃腸障害	16 (8.9)	11 (6.0)	10 (5.6)
腹部膨満	5 (2.8)	2 (1.1)	1 (0.6)
腹痛	5 (2.8)	1 (0.5)	0 (0.0)
悪心	6 (3.3)	5 (2.7)	2 (1.1)
感染症および寄生虫症	27 (15.0)	17 (9.2)	22 (12.4)
副鼻腔炎	3 (1.7)	1 (0.5)	5 (2.8)
上気道感染	5 (2.8)	1 (0.5)	3 (1.7)
尿路感染	5 (2.8)	6 (3.3)	4 (2.3)
臨床検査	13 (7.2)	8 (4.3)	9 (5.1)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	5 (2.8)	1 (0.5)	0 (0.0)

有害事象は、各器官別大分類及び基本語の中で症例 1 例につき 1 回計数した。
5.3.5.1-4　BLI800-440 試験　Table 14.3.1.2 を改変

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を表 2.7.4.2-18 に示した。

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。

表 2.7.4.2-18 いずれかの群で 2 例以上に発現した有害事象（ITT 集団）
（BLI800-480 試験）

器官別大分類 基本語	BLI800-480 2 日間分割	
	BLI800	Prepopik
解析対象症例数	169	169
有害事象発現例数（%）	20 (11.8)	23 (13.6)
胃腸障害	13 (7.7)	8 (4.7)
腹痛	2 (1.2)	1 (0.6)
肛門直腸不快感	1 (0.6)	2 (1.2)
下痢	2 (1.2)	1 (0.6)
悪心	2 (1.2)	1 (0.6)
嘔吐	6 (3.6)	2 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	2 (1.2)
胸痛	0 (0.0)	2 (1.2)
感染症および寄生虫症	1 (0.6)	4 (2.4)
インフルエンザ	0 (0.0)	2 (1.2)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.8)	3 (1.8)
処置後不快感	2 (1.2)	2 (1.2)
臨床検査	1 (0.6)	6 (3.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	2 (1.2)
神経系障害	2 (1.2)	3 (1.8)
頭痛	1 (0.6)	2 (1.2)

有害事象は、各器官別大分類及び基本語の中で症例 1 例につき 1 回計数した。
5.3.5.1-5 BLI800-480 試験 Table 480-9 を改変

（2）比較的よくみられる副作用

1）国内臨床試験

i） NPF-08-01/SE-01 試験

NPF-08-01/SE-01 試験において全体で 2 例以上に発現した副作用を表 2.7.4.2-19 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 2.7.4.2-19 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

ii) 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 2.7.4.2-20 に示した。なお、発現割合が 5%以上の副作用は認められなかった。

いずれかの投与群で 1%以上に発現した副作用は、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 当日 1 日投与群ではみられなかった。

NPF-08-MO 群では、“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投与群間で明らかな差は認められなかった。

表 2.7.4.2-20 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) 海外臨床試験

i) 海外第 III 相試験

BLI800-301 試験及び BLI800-302 試験においていずれかの群で 2 例以上に発現した副作用を表 2.7.4.2-21 に示した。なお、BLI800-303 試験では副作用の集計はなかった。

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。

表 2.7.4.2-21 海外第 III 相試験においていずれかの群で 2 例以上に発現した副作用（ITT 集団）
（BLI800-301 試験及び BLI800-302 試験）

基本語	BLI800-301 前日 1 回		BLI800-302 2 日間分割	
	BLI800	MOVIPREP	BLI800	MOVIPREP
解析対象症例数	194	193	181	183
副作用発現例数（%）	18 (9.3)	17 (8.8)	0 (0.0)	2 (1.1)
腹部膨満	4 (2.1)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	3 (1.5)	6 (3.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
腹痛	3 (1.5)	3 (1.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	3 (1.5)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)
頭痛	2 (1.0)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
肛門不快感	1 (0.5)	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

副作用は、各基本語の中で症例 1 例につき 1 回計数した。
5.3.5.1-1 BLI800-301 試験 Table 14.3.2 及び 5.3.5.1-2 BLI800-302 試験 Table 14.3.2 を改変

ii) 海外第 I 相及び第 II 相試験

BLI800-430 試験及び BLI800-431 試験において、いずれかの群で 2 例以上に発現した副作用を表 2.7.4.2-22 に示した。なお、BLI800-202 試験では副作用の集計はなかった。

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。

表 2.7.4.2-22 海外第 I 相試験においていずれかの群で 2 例以上に発現した副作用（ITT 集団）
（BLI800-430 試験及び BLI800-431 試験）

基本語	BLI800-430	BLI800-431	
	高齢者	肝疾患患者	腎疾患患者
解析対象症例数	12	13	12
副作用発現例数（%）	4 (33.3)	6 (46.2)	5 (41.7)
腹痛	2 (16.7)	2 (15.4)	0 (0.0)
下痢	1 (8.3)	4 (30.8)	4 (33.3)

5.3.5.2-2 BLI800-430 試験 Table 14.3.2 及び 5.3.5.2-3 BLI800-431 試験 Table 14.3.2 を改変

iii) 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、いずれかの群で発現割合が 2%以上の副作用を表 2.7.4.2-23［Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）］及び表 2.7.4.2-24［Visit 2～4（約 6 日間）］に示した。Visit 4～7（約 6 ヵ月間）でいずれかの群で発現割合が 2%以上の副作用は認められなかった。

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%)。

Visit 2～4（約 6 日間）でいずれかの群で発現割合が 2%以上の副作用は、BLI800 前日 1 日投与群では、“不快感”が 6.1% (11/180 例)、“腹部膨満”が 3.9% (7/180 例) 及び“腹痛”が 3.3% (6/180 例) であった。BLI800 2 日間分割投与群では、、“不快感”が 3.8% (7/184 例)、“腹部膨満”及び“腹痛”が各 3.3% (6/184 例) であった。GoLYTELY 前日 1 日投与群では、“腹部膨満”が 6.8% (12/177 例)、“不快感”が 2.8% (5/177 例)、“腹痛”が 2.3% (4/177 例) であった。投与群間で発現割合に明らかな差は認められなかった。

表 2.7.4.2-23　Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）でいずれかの群で発現割合が 2%以上の副作用（ITT 集団）（BLI800-440 試験）

	BLI800-440		
基本語	BLI800 前日 1 日	BLI800 2 日間分割	GoLYTELY 前日 1 日
解析対象症例数	180	184	177
副作用発現例数 (%)	121 (67.2)	136 (73.9)	119 (67.2)
不快感	91 (50.6)	100 (54.3)	89 (50.3)
腹部膨満	75 (41.7)	75 (40.8)	80 (45.2)
腹痛	55 (30.6)	63 (34.2)	47 (26.6)
悪心	49 (27.2)	74 (40.2)	54 (30.5)
嘔吐	18 (10.0)	10 (5.4)	13 (7.3)
アニオンギャップ増加	6 (3.3)	7 (3.8)	4 (2.3)
頭痛	6 (3.3)	6 (3.3)	9 (5.1)
血中尿酸増加	5 (2.8)	3 (1.6)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.6)	4 (2.2)	3 (1.7)

副作用は、各基本語の中で症例 1 例につき 1 回計数した。

5.3.5.1-4　BLI800-440 試験　Table 14.3.3 を改変

表 2.7.4.2-24　Visit 2～4（約 6 日間）でいずれかの群で
発現割合が 2%以上の副作用（ITT 集団）（BLI800-440 試験）

基本語	BLI800-440		
	BLI800 前日 1 日	BLI800 2 日間分割	GoLYTELY 前日 1 日
解析対象症例数	180	184	177
副作用発現例数（%）	21 (11.7)	22 (12.0)	24 (13.6)
不快感	11 (6.1)	7 (3.8)	5 (2.8)
腹部膨満	7 (3.9)	6 (3.3)	12 (6.8)
腹痛	6 (3.3)	6 (3.3)	4 (2.3)

副作用は、各基本語の中で症例 1 例につき 1 回計数した。
5.3.5.1-4　BLI800-440 試験　Table 14.3.3.1 を改変

BLI800-480 試験において、いずれかの群で 2 例以上に発現した副作用を表 2.7.4.2-25 に示した。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。

表 2.7.4.2-25　いずれかの群で 2 例以上に発現した副作用（ITT 集団）（BLI800-480 試験）

基本語	BLI800-480 2 日間分割	
	BLI800	Prepopik
解析対象症例数	169	169
副作用発現例数（%）	12 (7.1)	12 (7.1)
嘔吐	5 (3.0)	2 (1.2)
悪心	2 (1.2)	0 (0.0)
肛門直腸不快感	1 (0.6)	2 (1.2)
頭痛	1 (0.6)	2 (1.2)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	2 (1.2)

副作用は、各基本語の中で症例 1 例につき 1 回計数した。
5.3.5.1-5　BLI800-480 試験　Table 14.3.2 を改変

2.7.4.2.1.2　死亡

（1）国内臨床試験

NPF-08-01/SE-01 試験、NPF-08-01/C-01 試験共に、いずれの投与群においても死亡は認められなかった。

（2）海外臨床試験

BLI800-440 試験を除き、いずれの試験でも BLI800 群で死亡は認められなかった。BLI800-302 試験では、MOVIPREP 群の 1 例（被験者番号 20013）が追跡期間（最終投与後約 1.5 ヵ月後）に“呼吸窮迫”（治験薬との関連なし）により死亡した。

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［被験者番号 10019（BLI800 前日 1 日投与群）及び被験者番号 5013（BLI800 2 日間分割投与群）］が有

害事象により死亡した。BLI800 前日 1 日投与群の 1 例（67 歳女性）は、蜂巣炎による敗血性ショック（基本語“敗血症性ショック”）により、最終投与後 11 日に死亡した。本事象は治験薬との関連なしと判断された。BLI800 2 日間分割投与群の 1 例（79 歳女性）は脳卒中（基本語“脳血管発作”）により、最終投与後 82 日に死亡した。本事象は治験薬との関連なしと判断された。

有害事象により死亡した被験者の一覧表を表 2.7.4.7 付録-7（BLI800-302 試験）及び表 2.7.4.7 付録-8（BLI800-440 試験）に示した。

2.7.4.2.1.3 その他の重篤な有害事象

(1) 国内臨床試験

NPF-08-01/SE-01 試験、NPF-08-01/C-01 試験共に、その他の重篤な有害事象は認められなかった。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第 III 相試験

BLI800-301 試験、BLI800-302 試験及び BLI800-303 試験のうち、BLI800-301 試験では重篤な有害事象は発現しなかった。

BLI800-302 試験では、その他の重篤な有害事象（死亡を除く）は BLI800 2 日間分割投与群には発現しなかったが、MOVIPREP 群では 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。

その他の重篤な有害事象が発現した被験者の一覧表を表 2.7.4.7 付録-9（BLI800-302 試験）に示した。

2) 海外第 I 相及び第 II 相試験

BLI800-430 試験、BLI800-431 試験及び BLI800-202 試験では、重篤な有害事象は発現しなかった。

3) 海外第 IV 相試験

BLI800-440 試験では、その他の重篤な有害事象（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。

その他の重篤な有害事象が発現した被験者の一覧表を表 2.7.4.7 付録-10（BLI800-440 試験）及び表 2.7.4.7 付録-11（BLI800-480 試験）に示した。

2.7.4.2.1.4 その他の重要な有害事象

(1) 国内臨床試験

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。

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。その他の重要な有害事象の一覧表を表 2.7.4.7 付録-12 に示した。

2) NPF-08-01/C-01 試験

その他の重要な有害事象は、NPF-08 2 日間分割投与群で 7 例（“悪心”、“直腸炎”、“悪寒”、“上咽頭炎”及び“咽頭炎”）、NPF-08 当日 1 日投与群で 3 例（“上咽頭炎”、“失神寸前の状態”及び“蕁麻疹”）、NPF-08-MO 群で 5 例（“心房細動”、“悪心”、“上咽頭炎”、“脱水”及び“高血圧”）に認められた。NPF-08 2 日間分割投与群では“悪心”3 例及び“悪寒”1 例が、NPF-08-MO 群では“脱水”、“高血圧”及び“悪心”各 1 例がそれぞれ治験薬との因果関係が否定されなかった。その他の重要な有害事象の一覧表を表 2.7.4.7 付録-13 に示した。

(2) 海外臨床試験

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) 海外第 I 相及び第 II 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。

3）海外第 IV 相試験

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。

2.7.4.2.1.5　器官別又は症候群別有害事象の解析

（1）国内臨床試験

1）NPF-08-01/SE-01 試験

NPF-08-01/SE-01 試験における器官別大分類別の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-26 に示した。

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。

表 2.7.4.2-26　器官別大分類別の有害事象の発現割合（SAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）

器官別大分類	ステップ 1 480 mL 当日 1 日	ステップ 2 720 mL 2 日間分割	ステップ 2 960 mL 2 日間分割	ステップ 3 720 mL 当日 1 日	ステップ 3 960 mL 当日 1 日	ステップ 4 2 日間分割	ステップ 4 当日 1 日
解析対象症例数	10	10	10	10	10	20	20
有害事象発現例数（%）	2 (20.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	5 (25.0)	5 (25.0)
感染症および寄生虫症	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
心臓障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)
胃腸障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (10.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	4 (20.0)	0 (0.0)
臨床検査	1 (10.0)	2 (20.0)	2 (20.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	2 (10.0)	4 (20.0)

5.3.5.2-4　NPF-08-01/SE-01 試験　表 12.2-2 を改変

2）NPF-08-01/C-01 試験

NPF-08-01/C-01 試験における器官別大分類別の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-27 に示した。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、発現割合に投与群間で明らかな差は認められなかった。

表 2.7.4.2-27　器官別大分類別の有害事象の発現割合（SAS）（NPF-08-01/C-01 試験）

器官別大分類	NPF-08		NPF-08-MO
	2 日間分割	当日 1 日	当日 1 日
解析対象症例数	202	200	200
有害事象発現例数（%）	19 (9.4)	8 (4.0)	15 (7.5)
心臓障害	2 (1.0)	1 (0.5)	2 (1.0)
胃腸障害	10 (5.0)	4 (2.0)	3 (1.5)
一般・全身障害および投与部位の状態	2 (1.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	2 (1.0)	1 (0.5)	3 (1.5)
臨床検査	4 (2.0)	0 (0.0)	6 (3.0)

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

（2）海外臨床試験

1）海外第 III 相試験

BLI800-301 試験、BLI800-302 試験及び BLI800-303 試験における器官別大分類別の有害事象の発現割合をそれぞれ表 2.7.4.2-28 に示した。

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。

表 2.7.4.2-28　器官別大分類別の有害事象の発現割合（ITT 集団）
（BLI800-301 試験、BLI800-302 試験及び BLI800-303 試験）

器官別大分類	BLI800-301 前日 1 日		BLI800-302 2 日間分割		BLI800-303	
	BLI800	MOVIPREP	BLI800	MOVIPREP	BLI800 2 日間分割	NuLYTELY 前日 1 日
解析対象症例数	194	193	181	183	63	67
有害事象発現例数（%）	25 (12.9)	18 (9.3)	4 (2.2)	8 (4.4)	6 (9.5)	8 (11.9)
心臓障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	16 (8.2)	13 (6.7)	1 (0.6)	3 (1.6)	3 (4.8)	8 (11.9)
全身障害および投与局所様態	1 (0.5)	3 (1.6)	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
臨床検査	2 (1.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (3.2)	0 (0.0)
神経系障害	4 (2.1)	4 (2.1)	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (1.6)	0 (0.0)
腎および尿路障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

有害事象は、各器官別大分類の中で症例 1 例につき 1 回計数した。
5.3.5.1-1　BLI800-301 試験　Table 14.3.1、5.3.5.1-2　BLI800-302 試験　Table 14.3.1 及び 5.3.5.1-3　BLI800-303 試験 Table 14.3.1 を改変

2）海外第 I 相及び第 II 相試験

BLI800-430 試験及び BLI800-431 試験における器官別大分類別の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-29 に示した。なお、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。

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。

表 2.7.4.2-29　器官別大分類別の有害事象の発現割合（ITT 集団）
（BLI800-430 試験及び BLI800-431 試験）

器官別大分類	BLI800-430	BLI800-431	
	高齢者	肝疾患患者	腎疾患患者
解析対象症例数	12	13	12
有害事象発現例数（%）	6 (50.0)	7 (53.8)	7 (58.3)
胃腸障害	4 (33.3)	6 (46.2)	6 (50.0)
感染症および寄生虫症	1 (8.3)	0 (0.0)	2 (16.7)
筋骨格系および結合組織障害	1 (8.3)	0 (0.0)	0 (0.0)
神経系障害	1 (8.3)	1 (7.7)	1 (8.3)
全身障害および投与局所様態	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)
血管障害	0 (0.0)	1 (7.7)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (8.3)

5.3.5.2-2　BLI800-430 試験　Table 14.3.1.1 及び 5.3.5.2-3　BLI800-431 試験　Table 14.3.1.1 を改変

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）における器官別大分類別の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-30［Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）］、表 2.7.4.2-31［Visit 2～4（約 6 日間）］及び表 2.7.4.2-32［Visit 4～7（約 6 ヵ月間）］に示した。

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”［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。

Visit 2～4（約 6 日間）で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”［18.3%（33/180 例）、12.0%（22/184 例）及び 20.9%（37/177 例）］及び“一般・全身障害および投与部位の状態”［9.4%（17/180 例）、6.0%（11/184 例）及び 6.2%（11/177 例）］であった。

Visit 4～7（約 6 ヵ月間）で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、“感染症および寄生虫症”［15.0%（27/180 例）、9.2%（17/184 例）及び 12.4%（22/177 例）］、“胃腸障害”［8.9%（16/180 例）、6.0%（11/184 例）及び 5.6%（10/177 例）］、“臨床検査”［7.2%（13/180 例）、4.3%（8/184 例）及び 5.1%（9/177 例）］、“傷害、中毒および処置合併症”［5.0%（9/180 例）、3.8%（7/184 例）及び 2.3%（4/177 例）］及び“一般・全身障害および投与部位の状態”［5.0%（9/180 例）、3.3%（6/184 例）及び 2.3%（4/177 例）］であった。

いずれの期間でも発現割合に投与群間で明らかな差は認められなかった。

表 2.7.4.2-30　Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）での器官別大分類別の有害事象の発現割合（ITT 集団）（BLI800-440 試験）

器官別大分類	BLI800-440		
	BLI800 前日 1 日	BLI800 2 日間分割	GoLYTELY 前日 1 日
解析対象症例数	180	184	177
有害事象発現例数（%）	129 (71.7)	143 (80.4)	127 (71.8)
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	1 (0.5)	0 (0.0)
胃腸障害	113 (62.8)	125 (67.9)	108 (61.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	92 (51.1)	106 (57.6)	91 (51.4)
感染症および寄生虫症	2 (1.1)	4 (2.2)	1 (0.6)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
臨床検査	13 (7.2)	14 (7.6)	12 (6.8)
代謝および栄養障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
良性・悪性および詳細不明な新生物（嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
神経系障害	7 (3.9)	7 (3.8)	13 (7.3)
精神障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
生殖系および乳房障害	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (0.6)	2 (1.1)	2 (1.1)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)

有害事象は、各器官別大分類の中で症例 1 例につき 1 回計数した。
5.3.5.1-4　BLI800-440 試験　Table 14.3.1 を改変

表 2.7.4.2-31　Visit 2～4（約 6 日間）での器官別大分類別の有害事象の発現割合（ITT 集団）（BLI800-440 試験）

器官別大分類	BLI800-440		
	BLI800 前日 1 日	BLI800 2 日間分割	GoLYTELY 前日 1 日
解析対象症例数	180	184	177
有害事象発現例数（%）	44 (24.4)	39 (21.2)	47 (26.6)
胃腸障害	33 (18.3)	22 (12.0)	37 (20.9)
一般・全身障害および投与部位の状態	17 (9.4)	11 (6.0)	11 (6.2)
感染症および寄生虫症	1 (0.6)	4 (2.2)	3 (1.7)
傷害、中毒および処置合併症	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.6)
臨床検査	8 (4.4)	7 (3.8)	6 (3.4)
代謝および栄養障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (0.5)	1 (0.6)
神経系障害	1 (0.6)	1 (0.5)	3 (1.7)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	2 (1.1)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (0.5)	2 (1.1)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
血管障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)

有害事象は、各器官別大分類の中で症例 1 例につき 1 回計数した。
5.3.5.1-4　BLI800-440 試験　Table 14.3.1.1 を改変

表 2.7.4.2-32 Visit 4～7（約 6 ヵ月間）での器官別大分類別の有害事象の発現割合（ITT 集団）（BLI800-440 試験）

器官別大分類	BLI800-440		
	BLI800 前日 1 日	BLI800 2 日間分割	GoLYTELY 前日 1 日
解析対象症例数	180	184	177
有害事象発現例数（%）	70 (38.9)	57 (31.0)	50 (28.2)
血液およびリンパ系障害	1 (0.6)	1 (0.5)	1 (0.6)
心臓障害	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
先天性、家族性および遺伝性障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
耳および迷路障害	1 (0.6)	0 (0.0)	3 (1.7)
内分泌障害	1 (0.6)	2 (1.1)	1 (0.6)
眼障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃腸障害	16 (8.9)	11 (6.0)	10 (5.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	9 (5.0)	6 (3.3)	4 (2.3)
肝胆道系障害	2 (1.1)	2 (1.1)	0 (0.0)
免疫系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
感染症および寄生虫症	27 (15.0)	17 (9.2)	22 (12.4)
傷害、中毒および処置合併症	9 (5.0)	7 (3.8)	4 (2.3)
臨床検査	13 (7.2)	8 (4.3)	9 (5.1)
代謝および栄養障害	5 (2.8)	3 (1.6)	2 (1.1)
筋骨格系および結合組織障害	6 (3.3)	8 (4.3)	7 (4.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	3 (1.7)	0 (0.0)	1 (0.6)
神経系障害	2 (1.1)	3 (1.6)	1 (0.6)
精神障害	4 (2.2)	1 (0.5)	3 (1.7)
腎および尿路障害	5 (2.8)	2 (1.1)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.6)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	6 (3.3)	0 (0.0)	3 (1.7)
皮膚および皮下組織障害	5 (2.8)	3 (1.6)	3 (1.7)
外科および内科処置	6 (3.3)	1 (0.5)	2 (1.1)
血管障害	3 (1.7)	5 (2.7)	2 (1.1)

有害事象は、各器官別大分類の中で症例 1 例につき 1 回計数した。
5.3.5.1-4 BLI800-440 試験 Table 14.3.1.2 を改変

BLI800-480 試験における器官別大分類別の有害事象の発現割合を表 2.7.4.2-33 に示した。BLI800-480 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 7.7%（13/169 例）、Prepopik 群で 4.7%（8/169 例）であった。

表 2.7.4.2-33　器官別大分類別の有害事象の発現割合（ITT 集団）
（BLI800-480 試験）

器官別大分類	BLI800-480 2 日間分割	
	BLI800	Prepopik
解析対象症例数	169	169
有害事象発現例数（%）	20 (11.8)	23 (13.6)
眼障害	0 (0.0)	1 (0.6)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (0.6)
胃腸障害	13 (7.7)	8 (4.7)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	2 (1.2)
感染症および寄生虫症	1 (0.6)	4 (2.4)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.8)	3 (1.8)
臨床検査	1 (0.6)	6 (3.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	0 (0.0)
神経系障害	2 (1.2)	3 (1.8)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.2)	1 (0.6)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (0.6)

有害事象は、各器官別大分類の中で症例 1 例につき 1 回計数した。
5.3.5.1-5　BLI800-480 試験　Table 14.3.1 を改変

2.7.4.2.2　個別有害事象の文章による説明

重篤な有害事象については 2.7.4.2.1.3 項に、試験中止に至った有害事象は 2.7.4.2.1.4 項にそれぞれ記載した。

2.7.4.3　臨床検査値の評価

（1）国内臨床試験

1）NPF-08-01/SE-01 試験

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各測定時点の検査値を比較し、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。

器官別大分類“臨床検査”の有害事象は全ステップで認められ、ステップ 1 が 1 例 2 件、ステップ 2（720 mL 群）が 2 例 2 件、ステップ 2（960 mL 群）が 2 例 2 件、ステップ 3（720 mL 群）が 1 例 1 件、ステップ 3（960 mL 群）が 3 例 5 件、ステップ 4（2 日間分割投与）が 2 例 2 件、ステップ 4（当日 1 日投与）が 4 例 7 件であった。

器官別大分類“臨床検査”のうち全体で 2 例以上に認められた有害事象は、“Ｃ－反応性蛋白増加”5 例 5 件、“尿中血陽性”3 例 3 件、“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 2 件であった。このうち、“尿中血陽性”及び“血中重炭酸塩増加”は治験薬との因果関係が否定されなかった。器官別大分類“臨床検査”の有害事象はいずれも軽度であった。

2）NPF-08-01/C-01 試験

NPF-08-01/C-01 試験における血液学的検査の要約統計量を表 2.7.4.7 付録-14 に、正異判定の

シフトテーブルを表 2.7.4.7 付録-15 に、異常変動を示した被験者の割合を表 2.7.4.7 付録-16 に示した。また、血液生化学的検査の要約統計量を表 2.7.4.7 付録-17 に、正異判定のシフトテーブルを表 2.7.4.7 付録-18 に、異常変動を示した被験者の割合を表 2.7.4.7 付録-19 に示した。

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。

器官別大分類“臨床検査”のうち、血液学的検査又は血液生化学的検査に関連する有害事象は、“白血球数増加”［NPF-08 2 日間分割投与群 0%、NPF-08 当日 1 日投与群 0%及び NPF-08-MO 群 0.5%（1/200 例）］であり、発現割合に投与群間で明らかな差は認められなかった。

NPF-08-01/C-01 試験における尿検査のシフトテーブルを表 2.7.4.7 付録-20 に、異常変動を示した被験者の割合を表 2.7.4.7 付録-21 に示した。

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。

器官別大分類“臨床検査”のうち、尿検査に関連する有害事象は、“尿中蛋白陽性”［0.5%（1/202 例）、0%及び 1.0%（2/200 例）］であり、発現割合に投与群間で明らかな差は認められなかった。

（2）海外臨床試験

1）海外第 III 相試験

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。器官別大分類“臨床検査”の有害事象のうち、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象はなかった。

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。器官別大分類“臨床検査”の有害事象のうち、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は“リン酸塩増加”であり、BLI800 群でのみ 3.2%（2/63 例）に発現した。

2）海外第 I 相及び第 II 相試験

BLI800-430 試験（高齢者対象）では、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。器官別大分類“臨床検査”の有害事象は発現しなかった。

BLI800-431 試験（腎疾患患者及び肝疾患患者対象）では、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。器官別大分類“臨床検査”の有害事象は発現しなかった。

BLI800-202 試験（腎疾患患者、肝疾患患者及び健康成人対象）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。臨床検査値に関連する有害事象として、尿検査異常が肝疾患患者の 1 例に、血清クレアチニン増加が健康成人及び肝疾患患者の各 1 例に、低血糖症が腎疾患患者の 1 例に認められた。

3) 海外第 IV 相試験

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。器官別大分類“臨床検査”の有害事象のうち、いずれかの群で発現割合が 2%以上の事象は、Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）では、“アニオンギャップ増加”［BLI800 前日 1 日投与群 3.3%（6/180 例）、BLI800 2 日間分割投与群 4.9%（9/184 例）、GoLYTELY 前日 1 日投与群 2.3%（4/177 例）（以下同順）］、“血中クレアチンホスホキナーゼ増加”［0.6%（1/180 例）、2.7%（5/184 例）、1.7%（3/177 例）］及び“血中尿酸増加”［2.8%（5/180 例）、2.2%（4/184 例）、0%］であった。いずれの有害事象も発現割合に投与群間で明らかな差は認められなかった。Visit 2～4（約 6 日間）及び Visit 4～7（約 6 ヵ月間）では、いずれかの群で 2%以上の被験者に発現した器官別大分類“臨床検査”の有害事象は、Visit 4～7（約 6 ヵ月間）の“血中クレアチンホスホキナーゼ増加”［2.8%（5/180 例）、0.5%（1/184 例）、0%］のみであった。

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。器官別大分類“臨床検査”の有害事象のうち、いずれかの群で 2 例以上に発現した事象は“血中クレアチンホスホキナーゼ増加”であり、Prepopik 群でのみ 1.2%（2/169 例）に発現した。

2.7.4.4 バイタルサイン、身体的所見及び安全性に関連する他の観察項目

2.7.4.4.1 バイタルサイン

(1) 国内臨床試験

1) NPF-08-01/SE-01 試験

治験薬投与前と治験薬投与後各測定時点の検査値を比較し、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。

バイタルサインに関連する有害事象として、“体温上昇”がステップ 4（当日 1 日投与）の 1 例に発現した。本事象は軽度であり、治験薬との因果関係は否定された。

2) NPF-08-01/C-01 試験

バイタルサイン（血圧、脈拍、体温）の要約統計量を表 2.7.4.7 付録-22 に、異常変動を示した被験者の割合を表 2.7.4.7 付録-23 に示した。

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。

有害事象と判定されたバイタルサインの所見として、NPF-08-MO 群で治験薬投与終了後に“脈拍数異常”が 1 例認められた。有害事象の程度は軽度であった。処置なしで転帰は不変であったが、「検査前の緊張によるため」という理由から治験薬との因果関係は関連なしと判定された。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第 III 相試験

BLI800-301 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。バイタルサインに関連する有害事象は発現しなかった。

BLI800-302 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。バイタルサインに関連する有害事象は MOVIPREP 群で“洞性頻脈”が 1 例に認められたが，治験薬との因果関係は否定された。

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。バイタルサインに関連する有害事象は発現しなかった。

2) 海外第 I 相及び第 II 相試験

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。バイタルサインに関連する有害事象は発現しなかった。

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。バイタルサインに関連する有害事象は発現しなかった。

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。バイタルサインに関連する有害事象は発現しなかった。

3) 海外第 IV 相試験

BLI800-440 試験（腎疾患患者、肝疾患患者及び高齢者を含む）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。バイタルサインに関連する有害事象は発現しなかった。

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。バイタルサインに関連する有害事象として、“発熱”が BLI800 群でのみ 0.6%（1/169 例）に発現した。

2.7.4.4.2 心電図

(1) 国内臨床試験

1) NPF-08-01/SE-01 試験

心電図に関連する有害事象として、“洞性頻脈”がステップ 4（当日 1 日投与）の 1 例にみられたが、軽度で処置なく消失した。また、感冒等の感染症による体温上昇に伴う事象と判断され、治験薬との因果関係は否定された。

2) NPF-08-01/C-01 試験

12 誘導心電図で異常変動を示した被験者の割合を表 2.7.4.7 付録-24 に示した。

治験薬投与期に 12 誘導心電図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［NPF-08 2 日間分割投与群 1.6%（3/191 例）、NPF-08 当日 1 日投与群 0.5%（1/199 例）及び NPF-08-MO 群 2.0%（4/196 例）（以下同順）］。

有害事象と判定された心電図異常として、NPF-08 2 日間分割投与群で“洞性頻脈”、“期外収縮”、“心電図異常 Q 波”、“心電図 ST-T 部分異常”が各 1 例、NPF-08 当日 1 日投与群で“期外収縮”が 1 例、NPF-08-MO 群で“洞性頻脈”、“心電図 QT 延長”、“心電図 Q 波”、“心房細動”が各 1 例認められた。いずれも治験薬投与終了後の発現であり、有害事象の程度はすべて軽度であった。NPF-08 2 日間分割投与群で発現した“期外収縮”及び“心電図異常 Q 波”の各 1 例、並びに NPF-08-MO 群で発現した“心房細動”の 1 例は転帰が不変であったが、残りの 6 例は消失した。NPF-08 2 日間分割投与群で発現した“期外収縮”及び“心電図 ST-T 部分異常”の各 1 例、並びに NPF-08-MO 群で発現した“洞性頻脈”、“心電図 QT 延長”及び“心電図 Q 波”の各 1 例は治験薬との因果関係は否定されなかった。

(2) 海外臨床試験

1) 海外第 III 相試験

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。

2) 海外第 I 相及び第 II 相試験

BLI800-430 試験（高齢者対象）では、心電図をスクリーニング時、1 回目投与前約 10～20 分、1 回目投与後 2 時間、2 回目投与後 2 及び 6 時間、Day 3 及び Day 6 に測定した。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。心電図に関連する有害事象は認められなかった。

BLI800-431 試験（肝疾患患者及び腎疾患患者対象）では、心電図をスクリーニング時、1 回目投与前約 10～20 分、1 回目投与後 2 時間、2 回目投与後 2 及び 6 時間、Day 3 及び Day 6 に測定した。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。心電図に関連する有害事象は認められなかった。

BLI800-202 試験（腎疾患患者、肝疾患患者及び健康成人対象）では、心電図に関連する有害事象は認められなかった。

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）では、心電図を投与前（Visit 1）及び投与後（Visit 2）に測定した。心電図パラメーターの平均値（標準偏差）及びベースラインからの変化量を表 2.7.4.4-1 に、QT 及び補正 QC（QTc）間隔が正常から 450 又は 500 msec を超えた被験者を表 2.7.4.4-2 に示した。

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。

表 2.7.4.4-1　心電図パラメーターの平均値（標準偏差）及びベースラインからの変化量（ITT 集団）（BLI800-440 試験）

Measure	GoLYTELY (n=177)	SUPREP (same day) (n=180)	SUPREP (split dose) (n=184)	p[1]
HR				
Visit 1	66.1 (10.9)	66.4 (11.7)	65.9 (11.2)	0.906
Visit 2	68.5 (11.7)	67.1 (11.6)	67.5 (11.4)	
Change	**2.4 (9.2)**[4]	0.6 (9.4)	**1.6 (10.8)**[4]	0.228
PR (msec)				
Visit 1	161.0 (24.2)	164.7 (25.8)	166.8 (26.8)	0.098
Visit 2	159.0 (24.6)	161.0 (22.6)	163.2 (27.2)	
Change	**-2.2 (13.9)**[4]	**-2.9 (11.7)**[4]	**-3.6 (15.5)**[4]	0.635
QRS (msec)				
Visit 1	90.5 (14.5)	93.4 (15.9)	91.1 (13.3)	0.134
Visit 2	90.4 (15.6)	92.7 (15.7)	91.2 (13.1)	
Change	-0.1 (11.1)	-0.5 (6.7)	0.1 (6.2)	0.812
QT (msec)				
Visit 1	404.7 (29.1)	407.0 (34.2)	407.1 (32.1)	0.723
Visit 2	408.6 (31.7)	408.4 (37.1)	410.2 (33.3)	
Change	**3.9 (25.9)**[4]	1.6 (29.5)	3.1 (24.5)	0.713
95% CI (one sided)	0.7, 7.1	-2.1, 5.2	0.1, 6.0	
QTc (msec)				
Visit 1	415.5 (19.7)	418.2 (24.0)	417.6 (24.5)	0.485
Visit 2	424.2 (21.4)	420.9 (26.3)	423.8 (22.1)	
Change	**8.8 (17.1)**[4]	**2.8 (23.3)**[2]	**6.2 (20.4)**[4]	**0.022**
95% CI (one sided)	6.7, 10.9	-0.1, 5.7	3.7, 8.6	

(1) ANOVA: p value Visit 1 for treatment; p value for change

(2) ANOVA for change from baseline vs GoLYTELU; $p<0.05$

(3) ANOVA for change from baselineSUPREP-Same Day vs SUPREP-Split; $p<0.05$

(4) P value from paired t-test Visit 2 vs Visit 1; $p<0.05$

SUPREP：BLI800

5.3.5.1-4　BLI800-440 試験　Table 440-27 を引用

表 2.7.4.4-2 QT 及び QTc 間隔が正常から 450 又は 500 msec を超えた被験者（ITT 集団）（BLI800-440 試験）

Measure	GoLYTELY (n=177)	SUPREP (same day) (n=180)	SUPREP (split dose) (n=184)	P[1]
QT (msec) >450ms >500ms	9 (5.1%) 0	11 (6.2%) 0	12 (6.5%) 0	0.851
QTc (msec) >450ms >500ms	10 (5.6%) 0	8 (4.5%) 0	11 (6.0%) 1 (0.5%)	0.814

(1) P value from ANOVA for >450ms results

SUPREP：BLI800

5.3.5.1-4 BLI800-440 試験 Table 440-28 を引用

2.7.4.5 特別な患者集団及び状況下における安全性

2.7.4.5.1 内因性要因

（1）国内臨床試験

1）NPF-08-01/C-01 試験

NPF-08-01/C-01 試験では、背景因子別（性別、年齢、体重、身長、大腸内視鏡検査実施理由、排便回数、大腸内視鏡検査経験、合併症及び糖尿病合併）に有害事象を検討した。結果の詳細は「2.7.4.2.1 (3) 背景因子別の有害事象」に示した（表 2.7.4.2-9）。

内因性要因が有害事象の発現割合に影響を及ぼす傾向はみられなかった。

（2）海外臨床試験

1）海外第 III 相試験

BLI800-301 試験では、年齢別及び性別に有害事象の発現状況を検討した。また、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。

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）、非高齢者ではそれぞれ 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。

性別の有害事象の発現割合は、男性では BLI800 群で 3.5%（3/85 例）、MOVIPREP 群で 6.7%（6/89 例）、女性ではそれぞれ 20.2%（22/109 例）及び 11.5%（12/104 例）であり、いずれの群でも女性で高い傾向があった。男性では MOVIPREP 群で、女性では BLI800 群で発現割合がやや高い傾向があった。

リスク別の有害事象の発現割合は、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）、MOVIPREP 群で 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 試験でも、年齢別及び性別に有害事象の発現状況を検討した。また、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。

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 0%（0/43 例）、MOVIPREP 群で 5.3%（2/38 例）、非高齢者ではそれぞれ 2.9%（4/138 例）及び 4.1%（6/145 例）であり、同様であった。

性別の有害事象の発現割合は、男性では BLI800 群で 1.2%（1/83 例）、MOVIPREP 群で 4.7%（4/85 例）、女性ではそれぞれ 3.1%（3/98 例）及び 4.1%（4/98 例）であり、同様であった。

リスク別の有害事象の発現割合は、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。

BLI800-303 試験では、年齢別に有害事象の発現状況を検討した。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 6.7%（1/15 例）、NuLYTELY 群で 21.4%（3/14 例）、非高齢者ではそれぞれ 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） 海外第 I 相及び第 II 相試験

BLI800-430 試験、BLI800-431 試験及び BLI800-202 試験では、高齢者（BLI800-430 試験）、腎疾患患者及び肝疾患患者（BLI800-431 試験及び BLI800-202 試験）での安全性を確認した。結果の詳細は「2.7.4.2 有害事象」に示した。

3） 第 IV 相試験

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。また、性別に有害事象の発現状況も検討した。

高齢者、肝疾患患者及び腎疾患患者以外の被験者は 352 例であった。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 68.4%（80/117 例）、BLI800 2 日間分割投与群で 79.2%（95/120 例）、GoLYTELY 前日 1 日投与群で 69.6%（80/115 例）であった。

高齢者は 105 例であった。このほか 31 例の高齢者は肝障害又は腎障害を有していたことから、肝障害又は腎障害の部分集団に含められた。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 前日 1 日投与群で 78.8%（26/33 例）であった。

肝疾患患者は 29 例であった。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。

腎疾患患者は 55 例であった。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 前日 1 日投与群で 82.4%（14/17 例）であり、BLI800 前日 1 日投与群で高い傾向であった。

性別の 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、男性では

BLI800 前日 1 日投与群で 64.4%（47/73 例）、BLI800 2 日間分割投与群で 74.7%（62/83 例）、GoLYTELY 前日 1 日投与群で 65.2%（43/66 例）、女性ではそれぞれ 76.6%（82/107 例）、80.2%（81/101 例）及び 75.7%（84/111 例）であり、いずれの群でも女性で高い傾向があった。投与群間で明らかな差は認められなかった。

BLI800-480 試験では、年齢別に有害事象の発現状況を検討した。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）、非高齢者ではそれぞれ 11.6%（15/129 例）及び 14.6%（19/130 例）であり、同様であった。

2.7.4.5.2 外因性要因

併用薬、喫煙、飲酒、食事の習慣等の外因性要因は検討しなかった。

2.7.4.5.3 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。

2.7.4.5.4 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。

2.7.4.5.5 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 の過量投与の報告はない。

2.7.4.5.6 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 の薬物乱用を示唆する報告はない。

2.7.4.5.7 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 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。

2.7.4.5.8 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 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。

2.7.4.6 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 Bowel Prep Kit（以下、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）などが含まれていた。

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。

以上より、SUPREP の安全性プロファイルは現時点で確立されていると考えられた。

2.7.4.7 付録

表 2.7.4.7 付録-1 有害事象の程度別の発現割合（SAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）

	ステップ 1 480 mL 当日 1 日	ステップ 2 720 mL 2 日間分割	ステップ 2 960 mL 2 日間分割	ステップ 3 720 mL 当日 1 日	ステップ 3 960 mL 当日 1 日	ステップ 4 2 日間分割	ステップ 4 当日 1 日
解析対象症例数	10	10	10	10	10	20	20
有害事象発現例数（%）	2 (20.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	5 (25.0)	5 (25.0)
軽度	2 (20.0)	2 (20.0)	3 (30.0)	1 (10.0)	3 (30.0)	4 (20.0)	4 (20.0)
中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (5.0)	1 (5.0)
高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)

5.3.5.2-4 NPF-08-01/SE-01 試験 表 12.2-1 を改変

表 2.7.4.7 付録-2 有害事象及び副作用の程度別の発現割合（SAS）（NPF-08-01/C-01 試験）

	NPF-08		NPF-08-MO
	2 日間分割	当日 1 日	当日 1 日
解析対象症例数	202	200	200
有害事象発現例数（%）	19 (9.4)	8 (4.0)	15 (7.5)
軽度	14 (6.9)	5 (2.5)	10 (5.0)
中等度	3 (1.5)	3 (1.5)	3 (1.5)
高度	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)
副作用発現例数（%）	13 (6.4)	1 (0.5)	9 (4.5)
軽度	11 (5.4)	1 (0.5)	6 (3.0)
中等度	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
高度	2 (1.0)	0 (0.0)	2 (1.0)

5.3.5.1-6 NPF-08-01/C-01 試験 表 14.3.1-1 及び表 14.3.1-2 を改変

表 2.7.4.7 付録-3　有害事象の重症度別の発現割合（ITT 集団）（BLI800-301 試験、BLI800-302 試験及び BLI800-303 試験）

	BLI800-301 前日 1 日		BLI800-302 2 日間分割		BLI800-303	
	BLI800	MOVIPREP	BLI800	MOVIPREP	BLI800 2 日間分割	NuLYTELY 前日 1 日
解析対象症例数	194	193	181	183	63	67
有害事象発現例数（%）	25 (12.9)	18 (9.3)	4 (2.2)	8 (4.4)	6 (9.5)	8 (11.9)
軽度	13 (6.7)	7 (3.6)	4 (2.2)	4 (2.2)	-	-
中等度	11 (5.7)	7 (3.6)	0 (0.0)	1 (0.5)	-	-
高度	1 (0.5)	4 (2.1)	0 (0.0)	3 (1.6)	-	-

5.3.5.1-1　BLI800-301 試験　Table 14.3.3、5.3.5.1-2　BLI800-302 試験　Table 14.3.3、5.3.5.1-3　BLI800-303 試験　Table 303-11 を改変

表 2.7.4.7 付録-4　有害事象の重症度別の発現割合（ITT 集団）（BLI800-430 試験、BLI800-431 試験及び BLI800-202 試験）

	BLI800-430 高齢者	BLI800-431		BLI800-202
		肝障害患者	腎障害患者	
解析対象症例数	12	13	12	18
有害事象発現例数（%）	6 (50.0)	7 (53.8)	7 (58.3)	14 (77.8)
軽度	3 (25.0)	5 (38.5)	3 (25.0)	19[a)]
中等度	3 (25.0)	2 (15.4)	4 (33.3)	5[a)]
高度	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	0[a)]

BLI800-202 試験では腎疾患患者、肝疾患患者及び健康成人が各 6 例

a：有害事象の件数

5.3.5.2-2　BLI800-430 試験　Table 14.3.3、5.3.5.2-3　BLI800-431 試験　Table 14.3.3、5.3.5.2-1　BLI800-202 試験　11.3.2 項、Table 15.3 を改変

表 2.7.4.7 付録-5　有害事象の重症度別の発現割合（ITT 集団）（BLI800-440 試験）

	BLI800-440		
	BLI800 前日 1 日	BLI800 2 日間分割	GoLYTELY 前日 1 日
解析対象症例数	180	184	177
Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）の有害事象発現例数（%）	129 (71.7)	143 (77.7)	127 (71.8)
軽度	93 (51.7)	107 (58.2)	95 (53.7)
中等度	29 (16.1)	34 (18.5)	22 (12.4)
高度	7 (3.9)	2 (1.1)	10 (5.6)
Visit 2～4（約 6 日間）の有害事象発現例数（%）	44 (24.4)	39 (21.2)	47 (26.6)
軽度	33 (18.3)	33 (17.9)	33 (18.6)
中等度	10 (5.6)	6 (3.3)	12 (6.8)
高度	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
Visit 4～7（約 6 ヵ月間）の有害事象発現例数（%）	70 (38.9)	57 (31.0)	50 (28.2)
軽度	33 (18.3)	32 (17.4)	29 (16.4)
中等度	28 (15.6)	19 (10.3)	17 (9.6)
高度	9 (5.0)	6 (3.3)	4 (2.3)

5.3.5.1-4　BLI800-440 試験　Table 14.3.4、Table 14.3.4.1、Table 14.3.4.2 を改変

表 2.7.4.7 付録-6　有害事象の重症度別の発現割合（ITT 集団）（BLI800-480 試験）

	BLI800-480	
	BLI800 2 日間分割	Prepopik 2 日間分割
解析対象症例数	169	169
有害事象発現例数（%）	20 (11.8)	23 (13.6)
軽度	15 (8.9)	12 (7.1)
中等度	5 (3.0)	5 (3.0)
高度	0 (0.0)	6 (3.6)

5.3.5.1-5　BLI800-480 試験　Table 14.3.3 を改変

表 2.7.4.7 付録-7　死亡例の一覧表（ITT 集団）（BLI800-302 試験）

被験者番号	投与群	年齢	性別/人種	有害事象（基本語）	治験薬投与日	発現日	消失日	因果関係	重症度	重篤/非重篤	治験薬の処置	転帰
20013	MOVIPREP 2 日間分割	7[redacted]	男性/白人	呼吸窮迫	20[redacted]/7/26 同年※/7/27	同年※/9/9	同年※/9/11	関連なし	死に至るもの	重篤	なし	死亡

5.3.5.1-2　BLI800-302 試験　12.3 項、Table 14.3.4、Listing 16.2.12 を改変

※新薬承認情報提供時に置き換え