NPF-08

2.7.6 個々の試験のまとめ

日本製薬株式会社

目 次

2.7.6 個々の試験のまとめ 7
2.7.6.1 健康成人男性における腸管洗浄剤 NPF-08 の安全性及び薬物動態並びに有効性の第 I/II 相探索的試験［NPF-08-01/SE-01 試験（国内）］ 10
2.7.6.1.1 試験方法 10
2.7.6.1.2 試験成績 20
2.7.6.1.2.1 症例の構成及びデータの取扱い 20
2.7.6.1.2.2 有効性の解析 22
2.7.6.1.2.3 薬物動態の解析 31
2.7.6.1.2.4 安全性の解析 41
2.7.6.1.3 結論 49
2.7.6.1.3.1 有効性の結論 49
2.7.6.1.3.2 薬物動態の結論 50
2.7.6.1.3.3 安全性の結論 51
2.7.6.1.3.4 結論 52
2.7.6.2 大腸内視鏡検査受診者を対象とした NPF-08 の第 III 相比較試験 ［NPF-08-01/C-01 試験（国内）］ 53
2.7.6.2.1 試験方法 53
2.7.6.2.2 試験成績 61
2.7.6.2.2.1 症例の構成及びデータの取扱い 61
2.7.6.2.2.2 有効性の解析 63
2.7.6.2.2.3 安全性の解析 71
2.7.6.2.3 結論 77
2.7.6.2.3.1 有効性の結論 77
2.7.6.2.3.2 安全性の結論 78
2.7.6.2.3.3 結論 78
2.7.6.3 腎疾患患者及び肝疾患患者を対象とした BLI800 の第 II 相臨床試験 ［BLI800-202 試験（海外）］ 79
2.7.6.3.1 試験方法 79
2.7.6.3.2 試験成績 84
2.7.6.3.2.1 症例の構成及びデータの取扱い 84
2.7.6.3.2.2 安全性の解析 84
2.7.6.3.3 結論 87
2.7.6.3.3.1 安全性の結論 87
2.7.6.3.3.2 結論 87
2.7.6.4 大腸内視鏡検査実施患者を対象とした BLI800 の第 III 相臨床試験 ［BLI800-301 試験（海外）］ 88

2.7.6.4.1 試験方法 88
2.7.6.4.2 試験成績 94
2.7.6.4.2.1 症例の構成及びデータの取扱い 94
2.7.6.4.2.2 有効性の解析 95
2.7.6.4.2.3 安全性の解析 97
2.7.6.4.3 結論 99
2.7.6.4.3.1 有効性の結論 99
2.7.6.4.3.2 安全性の結論 99
2.7.6.4.3.3 結論 100
2.7.6.5 大腸内視鏡検査実施患者を対象としたBLI800の第III相臨床試験 [BLI800-302試験（海外）] 101
2.7.6.5.1 試験方法 101
2.7.6.5.2 試験成績 106
2.7.6.5.2.1 症例の構成及びデータの取扱い 106
2.7.6.5.2.2 有効性の解析 107
2.7.6.5.2.3 安全性の解析 109
2.7.6.5.3 結論 111
2.7.6.5.3.1 有効性の結論 111
2.7.6.5.3.2 安全性の結論 111
2.7.6.5.3.3 結論 111
2.7.6.6 大腸内視鏡検査実施患者を対象としたBLI800の第III相臨床試験 [BLI800-303試験（海外）] 112
2.7.6.6.1 試験方法 112
2.7.6.6.2 試験成績 117
2.7.6.6.2.1 症例の構成及びデータの取扱い 117
2.7.6.6.2.2 有効性の解析 118
2.7.6.6.2.3 安全性の解析 121
2.7.6.6.3 結論 122
2.7.6.6.3.1 有効性の結論 122
2.7.6.6.3.2 安全性の結論 122
2.7.6.6.3.3 結論 123
2.7.6.7 高齢者を対象としたBLI800の第I相臨床試験 [BLI800-430試験（海外）] 124
2.7.6.7.1 試験方法 124
2.7.6.7.2 試験成績 129
2.7.6.7.2.1 症例の構成及びデータの取扱い 129
2.7.6.7.2.2 安全性の解析 129
2.7.6.7.3 結論 131
2.7.6.8 腎疾患患者及び肝疾患患者を対象としたBLI800の第I相臨床試験 [BLI800-431試

験（海外）] 133
2.7.6.8.1 試験方法 133
2.7.6.8.2 試験成績 138
2.7.6.8.2.1 症例の構成及びデータの取扱い 138
2.7.6.8.2.2 安全性の解析 139
2.7.6.8.3 結論 142
2.7.6.9 大腸内視鏡検査実施患者を対象とした BLI800 の第 IV 相臨床試験 [BLI800-440 試験（海外）] 144
2.7.6.9.1 試験方法 144
2.7.6.9.2 試験成績 151
2.7.6.9.2.1 症例の構成及びデータの取扱い 151
2.7.6.9.2.2 有効性の解析 153
2.7.6.9.2.3 安全性の解析 155
2.7.6.9.3 結論 161
2.7.6.9.3.1 有効性の結論 161
2.7.6.9.3.2 安全性の結論 161
2.7.6.9.3.3 結論 162
2.7.6.10 大腸内視鏡検査実施患者を対象とした BLI800 の第 IV 相臨床試験 [BLI800-480 試験（海外）] 163
2.7.6.10.1 試験方法 163
2.7.6.10.2 試験成績 168
2.7.6.10.2.1 症例の構成及びデータの取扱い 168
2.7.6.10.2.2 有効性の解析 169
2.7.6.10.2.3 安全性の解析 172
2.7.6.10.3 結論 174
2.7.6.10.3.1 有効性の結論 174
2.7.6.10.3.2 安全性の結論 174
2.7.6.10.3.3 結論 174

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
A. Am	African American：アフリカ系アメリカ人
AdjRsq	Adjusted R-square：自由度調整済み決定係数
AE	Adverse Event：有害事象
ALT	Alanineaminotransferase：アラニンアミノ基転移酵素
ANOVA	Analysis of variance：分散分析
AST	Aspartateaminotransferase：アスパラギン酸アミノ基転移酵素
AUC	Area under the blood concentration time curve：血中濃度曲線下面積
$AUC_{0\text{-}inf}$	Area under the blood concentration time curve from 0 to infinity : 0 時間から無限大時間までの血中濃度曲線下面積
$AUC_{0\text{-}\infty}$	Area under the blood concentration time curve from 0 to infinity : 0 時間から無限大時間までの血中濃度曲線下面積
$AUC_{0\text{-}t}$	Area under the blood concentration time curve from 0 to t : 0 時間から t 時間までの血中濃度曲線下面積
$AUC_{0\text{-}tau}$	Area under the blood concentration time curve during a dosing interval (tau)：投与間隔（tau）における血中濃度曲線下面積
BMI	Body mass index：体格指数
CI	Confidence Interval：信頼区間
CL/F	Apparent clearance：見かけのクリアランス
CLr	Renal Clearance：腎クリアランス
C_{max}	Maximum serum concentration：最高血清中濃度
CMH	Cochran-Mantel-Haenszel：コクラン-マンテル-ヘンツェル
C_{min}	Minimum serum concentration：最小血清中濃度
C_{peak}	Peak concentration：ピーク濃度
Cum.Ae	Cumulative Amount excreted：累積尿中排泄量
Cum % dose	Cumulative % dose：投与量あたりの累積尿中排泄率
ECG	Electrocardiogram：心電図
EMR	Endoscopic Mucosal Resection：内視鏡的粘膜切除術
FDA	Food and Drug Administration：米国食品医薬品局
F/U	Follow-up：経過観察
G-6-PD	Glucose-6-phosphate Dehydrogenase Deficiency：グルコース-6-リン酸脱水素酵素
GCP	Good Clinical Practice：医薬品の臨床試験の実施の基準
GFR	Glomerular filtration rate：糸球体濾過量
HBV	Hepatitis B virus：B 型肝炎ウイルス
HCV	Hepatitis C virus：C 型肝炎ウイルス
HIV	Human immunodeficiency virus: ヒト免疫不全ウイルス
HR	Heart Rate：心拍数
K	Potassium：カリウム
Kel	Terminal elimination rate constant：消失速度定数
LSD	Least significant difference：最小有意差
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities：ICH 国際医薬用語集
Mg	Magnesium：マグネシウム
M/MHD	Mild or Moderate Hepatic Disease：軽度又は中等度の肝疾患患者群
MRD	Moderate Renal Disease：中等度の腎疾患患者群
NHV	Normal Healthy Volunteer：健康成人群
Na	Sodium：ナトリウム
PA-C	Physician Assistant：医師助手
PK	Pharmacokinetics：薬物動態
PR	Time from the beginning of the P wave to the beginning of the R wave：心電図上の P 波の開始から R 波の開始までの時間

略号	省略前の表記
P-value	Probability value：p 値
QRS	Time from the beginning of the Q wave to the end of the S wave：心電図上の QRS 間隔
QT	Time from the beginning of the QRS complex to the end of the T wave in the electrocardiogram：心電図上の QRS 群の開始から T 波の終了までの時間
QTc	補正 QT
QTcF	Fridericia の補正 QT
RN	Registered Nurse：登録看護師
RR	Time intervals between two successive R peaks：心電図上の R 波から次の R 波までの時間
SD	Standard Deviation：標準偏差
SO_4^{2-}	Sulfate ion：硫酸イオン
SpO_2	経皮的動脈血酸素飽和度
T_{max}	Time of the maximum serum concentration：最高血清中濃度到達時間
T_{peak}	Peak time：ピーク濃度に到達する時間
$T_{1/2}$	Elimination half-life：消失半減期
λz	Lambda Z：消失速度定数

解析対象集団の定義

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

用語の定義及び解説

用語	定義及び解説
BLI800	2010 年 8 月に米国で Braintree 社が承認を取得した高張性腸管洗浄剤（販売名：SUPREP Bowel Prep Kit）の米国治験薬コード
Clear Liquid Diet	米国で固形食が望ましくない場合に栄養補給のために用いられる、液体食。乳製品、繊維を含まない。
GoLYTELY	米国で承認されている腸管洗浄剤 ＜有効成分＞ 4.0L 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

用語	定義及び解説
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

2.7.6 個々の試験のまとめ

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

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

SUPREP：米国治験薬コード BLI800

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

2.7.6.1 健康成人男性における腸管洗浄剤 NPF-08 の安全性及び薬物動態並びに有効性の第 I/II 相探索的試験［NPF-08-01/SE-01 試験（国内）］

資料番号：5.3.5.2-4（評価資料）

日本人健康成人男性に、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、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）を主要評価項目とし、有効性を単施設、非盲検、非対照、用量漸増試験により検討した。

また、薬物動態の評価は、硫酸イオンについて、血清中及び尿中における濃度を所定の時点で測定し、血清中・尿中薬物濃度の推移を評価した。安全性の評価は、治験薬投与から治験終了までに観察された有害事象の発現を調査し、重症度分類、因果関係等を検討した。

2.7.6.1.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.1-1 に示した。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（NPF-08-01/SE-01 試験）

項 目	内 容
治験の目的	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、NPF-08 の安全性及び薬物動態並びに有効性を検討する。
治験デザイン	単施設、非盲検、非対照、用量漸増試験
対象	【対象】 日本人健康成人男性を対象とした。 【選択基準】 下記の基準をすべて満たす健康成人男性を本試験に組み入れた。 (1) 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 (2) BMI［体重（kg）/身長^2（m）］が 17.6 以上、26.4 以下である者 (3) 入所日から退所までの間、喫煙及び飲酒をしない者 (4) 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 (5) スクリーニング期の身体所見（12 誘導心電図含む）、臨床検査、免疫学的検査（B 型肝炎検査、C 型肝炎検査、エイズ検査、梅毒検査）で異常がないと判断された者 (6) 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 (7) 臨床的な異常が認められず、治験責任（分担）医師により被験者として適格と判断された者 【除外基準】 次のいずれかの項目に抵触する者は、あらかじめ対象から除外した。 (1) 消化管の外科的手術の既往のある者 (2) 12 誘導心電図異常の既往のある者 (3) 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 (4) 常習性の下痢を呈する者 (5) 硫酸塩（硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウム等）に対しショック又は過敏症の既往のある者 (6) 薬物アレルギーの既往のある者 (7) 治験薬投与開始前 4 週間以内に 200 mL 又は 12 週間以内に 400 mL を超える全血採血、又は 2 週間以内に成分採血を行った者 (8) 同意取得前 4 ヵ月以内に他の治験薬を投与された者 (9) 他の治験に参加中の者

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（NPF-08-01/SE-01 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項 目</th><th>内 容</th></tr>
<tr><td>対 象
（続き）</td><td>(10) 過去に NPF-08 が投与された者
(11) その他、治験責任（分担）医師が不適当と判断した者</td></tr>
<tr><td>目標症例数及び設定根拠</td><td>【目標症例数】
ステップ 1：10 例
ステップ 2：20 例（1 群 10 例 × 2 群）
ステップ 3：20 例（1 群 10 例 × 2 群）
ステップ 4：40 例（2 日間分割投与：20 例、当日 1 日投与：20 例）
【症例数設定の根拠】
ステップ 1～3 では各投与群における有効性、薬物動態及び安全性が検討できる例数を設定した。
ステップ 4 では、健康成人を対象に内視鏡を挿入するため、実施可能性の面から 1 群 20 例、合計 40 例が妥当であると考え設定した。また、本治験薬の期待有効率は約 90%と考えており、1 群 20 例であれば 1 例あたりの割合が 5%となるため、本治験薬の有効率を確認するためには妥当であると考えた。</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>本治験薬は米国の市販製剤を輸入し、「NPF-08」として使用した。
NPF-08（濃縮液剤）の組成を以下に示す。
<table>
<tr><th colspan="2">NPF-08 の組成(180 mL あたり)</th></tr>
<tr><th>主成分</th><th>(g)</th></tr>
<tr><td>硫酸ナトリウム(Na_2SO_4)</td><td>17.51</td></tr>
<tr><td>硫酸カリウム(K_2SO_4)</td><td>3.13</td></tr>
<tr><td>硫酸マグネシウム($MgSO_4$)</td><td>1.60</td></tr>
</table>
Lot 番号：[redacted]</td></tr>
<tr><td>投与方法</td><td>被験者へ投与する際は「NPF-08」1 本（180 mL）を水で 480 mL に希釈し、各ステップで下記のとおり投与した。
<table>
<tr><th colspan="3">投与群</th><th colspan="3">希釈後治験薬投与量</th></tr>
<tr><th>ステップ名</th><th colspan="2">投与形態</th><th>1 日目</th><th>2 日目</th><th>全体</th></tr>
<tr><td>ステップ 1</td><td colspan="2">当日 1 日</td><td>480 mL</td><td></td><td>480 mL</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ステップ 2</td><td rowspan="2">2 日間分割</td><td>(1)</td><td>480 mL</td><td>240 mL</td><td>720 mL</td></tr>
<tr><td>(2)</td><td>480 mL</td><td>240 mL × 2</td><td>960 mL</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ステップ 3</td><td rowspan="2">当日 1 日</td><td>(1)</td><td>480 mL + 240 mL</td><td></td><td>720 mL</td></tr>
<tr><td>(2)</td><td>480 mL + 240 mL × 2</td><td></td><td>960 mL</td></tr>
<tr><td rowspan="2">ステップ 4</td><td colspan="2">2 日間分割</td><td>480 mL</td><td>240～240 mL × 2*</td><td>720～960 mL</td></tr>
<tr><td colspan="2">当日 1 日</td><td>480 mL + 0～240 mL × 2*</td><td></td><td>480～960 mL</td></tr>
</table>
*：腸管洗浄が完了した時点で治験薬投与を終了した。</td></tr>
<tr><td>併用禁止薬及び併用禁止療法</td><td>被験者の入所日から治験終了（事後検査期終了）までの期間は、以下に規定した併用薬剤を除く薬剤の使用及び併用療法の実施を禁止とした。
併用可能薬剤及び併用可能療法：
(1) 鎮静薬（ミダゾラム）：内視鏡検査実施時に使用するもの
(2) 内視鏡検査の実施に際して医師が必要と判断した薬剤
(3) 有害事象に対する処置薬
(4) ヘパリンナトリウム：薬物動態の採血を行うため、静脈ルートを確保し、必要により血液凝固防止を目的として用いることができるものとした。</td></tr>
<tr><td>観察・検査・評価項目及び時期</td><td>観察・検査・調査スケジュールを表 2.7.6.1-2、表 2.7.6.1-3、表 2.7.6.1-4、表 2.7.6.1-5 及び表 2.7.6.1-6 に示した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（NPF-08-01/SE-01 試験）（続き）

項 目	内 容
評価項目及び評価基準	【ステップ 1～3】 (1) 有効性の評価 以下の評価を行った。 1) 便性状が「1」[ほぼ透明な水様便（大腸内視鏡検査実施可）] になった症例の割合 2) 腸管洗浄終了までの時間 3) 腸管洗浄終了までの治験薬投与量 4) 被験者の受容性評価 (2) 薬物動態の評価 血清中・尿中薬物濃度の推移 硫酸イオンについて、血清中及び尿中における濃度を所定の時点で測定し、各薬物動態パラメーターを求めて薬物動態解析を行った。 (3) 安全性の評価 治験薬投与から治験終了までに観察された有害事象の発現を調査し、重症度分類、因果関係等に関する集計を行った。 【ステップ 4】 (1) 有効性の評価 1) 主要評価項目 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） 2) 副次評価項目 i) 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） ii) 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 iii) 部位別腸管洗浄度（観察部位の洗浄前/後） iv) 腸管部位別の気泡の程度 v) 腸管洗浄終了までの時間 vi) 腸管洗浄終了までの治験薬投与量 vii) 被験者の受容性評価 viii) 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 ix) 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 (2) 安全性の評価 治験薬投与から治験終了までに観察された有害事象の発現を調査し、重症度分類、因果関係等に関する集計を行った。
解析方法	【解析対象集団】 最大の解析対象集団（FAS）： 本治験に組み入れられ、治験薬が投与された症例から重大な医薬品の臨床試験の実施の基準違反例を除いた集団。 治験実施計画書に適合した対象集団（PPS）： FAS から重大なプロトコール違反例を除いた集団。 安全性解析対象集団（SAS）：本治験に組み入れられ、治験薬が投与された集団。 【人口統計学的及び他の基準値の特性の解析】 以下の人口統計学的データ及び他の基準値の特性につき、被験者分布を集計・要約した。 ・同意取得時の年齢、身長、体重、BMI、身体所見等 ・既往歴、合併症 ・腸管洗浄剤の使用経験 【有効性の解析】 (1) ステップ 1～3 1) 便性状が「1」になった症例の割合 便性状が「1」になった症例の割合をステップごと、治験薬投与方法別に集計した。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（NPF-08-01/SE-01 試験）（続き）

項 目	内 容
解析方法（続き）	2) 腸管洗浄終了までの時間 治験薬の投与開始から、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までの時間について、ステップごと、治験薬投与方法別に要約統計量を算出した。 3) 腸管洗浄終了までの治験薬投与量 治験薬の投与開始から、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までの治験薬投与量について、ステップごと、治験薬投与方法別に要約統計量を算出した。 4) 被験者の受容性評価 希釈後治験薬の味、希釈後治験薬の量、希釈後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）について、ステップごと、治験薬投与方法別に 10 段階で集計した。 (2) ステップ 4・主要評価項目 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） 有効性の主要評価項目を、内視鏡画像評価委員会が下記5段階の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 観察部位の洗浄後において、内視鏡画像評価委員会で 5 部位すべての部位で「腸管洗浄度の分類」が「1」又は「2」と評価された症例を有効症例として、治験薬投与方法別に、有効症例の割合を評価した。 (3) ステップ 4・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） 観察部位の洗浄前において、内視鏡画像評価委員会で 5 部位すべての部位で「腸管洗浄度の分類」が「1」又は「2」と評価された症例を有効症例として、治験薬投与方法別に、有効症例の割合を評価した。 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 主要評価項目と、副次評価項目の 1）で実施した腸管洗浄度の評価と同様の評価を内視鏡実施者が実施し、有効性の割合を評価した。 3) 部位別腸管洗浄度（観察部位の洗浄前/後） 主要評価項目と副次評価項目の 1)、2）で実施した腸管洗浄度の評価について腸管部位別に集計した。 4) 腸管部位別の気泡の程度 内視鏡実施者が評価した 5 部位における部位別の「気泡の程度」を治験薬投与方法別に集計した。 5) 腸管洗浄終了までの時間 治験薬の投与開始から、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までの時間について、治験薬投与方法別に要約統計量を算出した。 6) 腸管洗浄終了までの治験薬投与量 治験薬の投与開始から、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までの治験薬投与量について、治験薬投与方法別に要約統計量を算出した。

表 2.7.6.1-1 試験方法の概要（NPF-08-01/SE-01 試験）（続き）

項 目	内 容
解析方法（続き）	7) 被験者の受容性評価 希釈後治験薬の味、希釈後治験薬の量、希釈後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）について、治験薬投与方法別に 10 段階で集計した。 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 主要評価項目及び副次評価項目の 1）で実施した腸管洗浄度の評価について、3 名の内視鏡画像評価委員間の評価の一致率を算出した。 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 主要評価項目及び副次評価項目の 1)、2）で実施した腸管洗浄度の評価について、内視鏡画像評価委員会における評価と内視鏡実施者による評価の一致率を算出した。 【薬物動態の解析】 FAS を対象として、血清中・尿中薬物濃度の推移は、硫酸イオンについての血清中及び尿中における濃度を所定の時点で測定し、血清中薬物動態解析パラメーターを C_{max}、T_{max}、$T_{1/2}$、AUC、薬物消失速度定数、尿中薬物動態解析パラメーターを Cum.Ae、Cum % Dose、Excretion Rate とし、薬物動態解析を行った。 【安全性の解析】 SAS を対象として、治験薬投与開始から治験終了までに観察された有害事象、副作用を調査し、ステップごと、治験薬投与方法別に、重症度分類、因果関係等に関する集計を行った。なお、安全性の評価項目は、有害事象及び副作用、臨床検査値、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、内視鏡検査中の循環動態、12 誘導心電図の異常の有無とした。
施設名及び施設数	[redacted] 計 1 施設
治験期間	2017 年 10 月～2018 年 2 月

表 2.7.6.1-2　ステップ１（当日１日投与）における観察・検査・調査スケジュール（NPF-08-01/SE-01 試験）

ステップ1 （当日1日投与）		スクリーニング期			治験薬投与前観察期		治験薬投与後観察期（時間）										事後検査期※4	中止時※5
		同意取得	スクリーニング検査※1	適格性確認※2	治験薬投与前観察	適格性確認※3	治験薬投与日								治験薬投与終了翌日			
							0	1	2	3	4	5	6	12	24	36		
被験者背景調査（合併症/既往歴等）			←				→											
希釈後治験薬480mL＋水960mL							90分 →											
免疫学的検査			●															
身体所見	臨床症状の確認 血圧/脈拍/体温 身長/体重※6 12誘導心電図		●		●							●			●	●	●	●
臨床検査	血液学的検査 血液生化学的検査（重炭酸塩以外） 尿検査		●		●							●			●	●	●	●
	血液生化学的検査（重炭酸塩）				●							●					●	●
薬物動態	血中薬物濃度（SO_4^{2-}）					●※7		●	●	●	●	●	●	●	●	●		
	尿中薬物濃度（SO_4^{2-}）				←		→	←		→		←	→	←	→	← →		
排便状況確認（排便時刻・便性状）※8 被験者の受容性評価※9								←				→						
併用薬剤/併用療法			←													→		●
有害事象※10								←								→		●

※1：治験薬投与日を基点日として3ヶ月前～2日前に行う。
※2：選択基準（6）以外の確認を行う。
※3：選択基準（6）の確認を行う。
※4：治験薬投与日を基点日として7日後に行う（許容範囲：±3日）。
※5：治験薬未投与症例は実施不要。
※6：身長、体重はスクリーニング期のみ測定。
※7：薬物動態の採血は適格性確認後、治験薬投与開始前に行う。
※8：排便状況確認は、治験薬投与開始後6時間時点まで実施する。
※9：被験者の受容性評価は、治験薬投与開始後6時間時点で実施する。
※10：有害事象が生じた場合には適切な治療を行い、有害事象が消失するまで、又は、治験責任医師（分担医師）が追跡不要と判断するまで追跡調査を行う。

表 2.7.6.1-3 ステップ2（2日間分割投与）における観察・検査・調査スケジュール（NPF-08-01/SE-01 試験）

ステップ2（2日間分割投与）			スクリーニング期			治験薬投与前観察期		治験薬投与後観察期（時間）																				事後検査期※4	中止時※5
			同意取得	スクリーニング検査※1	適格性確認※2	治験薬投与前観察	適格性確認※3	治験薬投与1日目							治験薬投与2日目											治験薬投与終了翌日			
								0	1	2	3	4	5	6	治験薬投与前	0	1	2	3	4	5	6	12	24	36		
被験者背景調査（合併症/既往歴等）				←			→																					
治験薬投与	①720mL群 1日目：希釈後治験薬480mL＋水960mL 2日目：希釈後治験薬240mL＋水480mL							90分→								45分→												
	②960mL群 1日目：希釈後治験薬480mL＋水960mL 2日目：（希釈後治験薬240mL＋水480mL）×2回							90分→								45分→	45分→											
免疫学的検査		①～②		●																								
身体所見	臨床症状の確認 血圧/脈拍/体温 身長/体重※6 12誘導心電図	①720mL群		●		●							●		●					●				●	●	●	●
		②960mL群											●							●				●	●		
臨床検査	血液学的検査 血液生化学的検査（重炭酸塩以外） 尿検査	①720mL群		●		●							●		●					●				●	●	●	●
		②960mL群											●							●				●	●		
	血液生化学的検査（重炭酸塩）	①720mL群				●														●						●	●
		②960mL群																		●							
薬物動態	血中薬物濃度（SO_4^{2-}）	①720mL群					●※7								●													
		②960mL群					●※7								●													
	尿中薬物濃度（SO_4^{2-}）	①～②				←	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→	→			
排便状況確認（排便時刻・便性状）※8 被験者の受容性評価※9		①～②						→	→	→	→	→	→	→		→	→	→	→	→	→	→						
併用薬剤/併用療法		①～②		←																								●
有害事象※10		①～②						→																				●

※1：治験薬投与期1日目を基点日として3ヶ月前～2日前に行う。
※2：選択基準（6）以外の確認を行う。
※3：選択基準（6）の確認を行う。
※4：治験薬投与期1日目を基点日として7日後に行う（許容範囲：±3日）。
※5：治験薬未投与症例は実施不要。
※6：身長、体重はスクリーニング期のみ測定。
※7：薬物動態の採血は適格性確認後、治験薬投与開始前に行う。
※8：排便状況確認は、治験薬投与1日目、治験薬投与2日目ともに治験薬投与開始後6時間時点まで実施する。
※9：被験者の受容性評価は、治験薬投与期2日目の治験薬投与開始後6時間時点で実施する。
※10：有害事象が生じた場合には適切な治療を行い、有害事象が消失するまで、又は、治験責任医師（分担医師）が追跡不要と判断するまで追跡調査を行う。

表 2.7.6.1-4 ステップ3（当日1日投与）における観察・検査・調査スケジュール（NPF-08-01/SE-01 試験）

ステップ3（当日1日投与）			スクリーニング期			治験薬投与前観察期		治験薬投与後観察期（時間）												事後検査期※4	中止時※5
			同意取得	スクリーニング検査※1	適格性確認※2	治験薬投与前観察	適格性確認※3	治験薬投与日									治験薬投与終了翌日				
								0	1	2	3	4	5	6	7	12	24	36			
被験者背景調査（合併症/既往歴等）				←				→													
治験薬投与	①720mL群 Ⅰ期：希釈後治験薬480mL＋水960mL Ⅱ期：希釈後治験薬240mL＋水480mL							Ⅰ期 90分 → Ⅱ期 45分 →													
	②960mL群 Ⅰ期：希釈後治験薬480mL＋水960mL Ⅱ期：（希釈後治験薬240mL＋水480mL）×2回							Ⅰ期 90分 → Ⅱ期 45分 → 45分 →													
免疫学的検査		①～②		●																	
身体所見	臨床症状の確認 血圧/脈拍/体温 身長/体重※6 12誘導心電図	①720mL群		●		●							●				●	●		●	●
		②960mL群												●			●	●			
臨床検査	血液学的検査 血液生化学的検査（重炭酸塩以外） 尿検査	①720mL群		●		●							●				●	●		●	●
		②960mL群												●			●	●			
	血液生化学的検査（重炭酸塩）	①720mL群				●							●							●	●
		②960mL群												●							
薬物動態	血中薬物濃度（SO_4^{2-}）	①720mL群					●※7		●	●	●	●	●	●			●	●			
		②960mL群					●※7			●	●	●	●	●	●	●	●	●			
	尿中薬物濃度（SO_4^{2-}）	①～②				←		→		←		→	←		→	←	→	→			
排便状況確認（排便時刻・便性状）※8 被験者の受容性評価※9		①～②						←						→							
併用薬剤/併用療法		①～②		←															→		●
有害事象※10		①～②						←											→		●

※1：治験薬投与日を基点日として3ヶ月前～2日前に行う。
※2：選択基準(6)以外の確認を行う。
※3：選択基準(6)の確認を行う。
※4：治験薬投与日を基点日として7日後に行う（許容範囲：±3日）。
※5：治験薬未投与症例は実施不要。
※6：身長、体重はスクリーニング期のみ測定。
※7：薬物動態の採血は適格性確認後、治験薬投与開始前に行う。
※8：排便状況確認は、治験薬投与開始後6時間時点まで実施する。
※9：被験者の受容性評価は、治験薬投与開始後6時間時点で実施する。
※10：有害事象が生じた場合には適切な治療を行い、有害事象が消失するまで、又は、治験責任医師（分担医師）が追跡不要と判断するまで追跡調査を行う。

表 2.7.6.1-5 ステップ4（2日間分割投与）における観察・検査・調査スケジュール（NPF-08-01/SE-01 試験）

ステップ4（2日間分割投与）		スクリーニング期			治験薬投与前観察期		治験薬投与後観察期（時間）																事後検査期※4	中止時※5
		同意取得	スクリーニング検査※1	適格性確認※2	治験薬投与前観察	適格性確認※3	治験薬投与1日目							治験薬投与2日目								治験薬投与終了翌日		
							0	1	2	3	4	5	6	治験薬投与前	0	1	2	3	4	5	6	24		
被験者背景調査（合併症/既往歴等）			←		←		→																	
治験薬投与	1日目： 希釈後治験薬480mL＋水960mL 2日目： 希釈後治験薬240mL＋水480mL （排泄液が透明になるまで投与）						→ 90分								→ 45～90分									
排泄液が透明になるまで投与																								
免疫学的検査			●																					
身体所見	臨床症状の確認 血圧/脈拍/体温 身長/体重※6 12誘導心電図		●		●							●		●	←					→		●	●	●
															※内視鏡検査終了後に実施する。									
臨床検査	血液学的検査 血液生化学的検査（重炭酸塩以外） 尿検査		●		●							●		●	←					→		●	●	●
															※内視鏡検査終了後に実施する。									
	血液生化学的検査（重炭酸塩）				●										←					→			●	●
															※内視鏡検査終了後に実施する。									
排便状況確認（排便時刻・便性状）※7							←					→			←					→				
被験者の受容性評価※8																								
併用薬剤/併用療法			←		←		→															→		●
内視鏡検査	大腸各部位における画像撮影 大腸各部位の腸管洗浄度の評価 腸管内の気泡の程度を評価 循環動態（血圧、脈拍数、SpO_2）														←					→				
															※腸管洗浄が終了した時点で、内視鏡検査を開始する									
有害事象※9							←					→			←					→		→		●

※1：治験薬投与期1日目を基点日として3ヶ月前～2日前に行う。
※2：選択基準(6)以外の確認を行う。
※3：選択基準(6)の確認を行う。
※4：治験薬投与期1日目を基点日として7日後に行う（許容範囲：±3日）。
※5：治験薬未投与症例は実施不要。
※6：身長、体重はスクリーニング期のみ測定。
※7：排便状況確認は、治験薬投与1日目は治験薬投与開始後6時間時点まで、治験薬投与2日目は内視鏡検査開始まで実施する。
※8：被験者の受容性評価は、治験薬投与期2日目の腸管洗浄終了から内視鏡検査開始までの間に実施する。
※9：有害事象が生じた場合には適切な治療を行い、有害事象が消失するまで、又は、治験責任医師（分担医師）が追跡不要と判断するまで追跡調査を行う。

表 2.7.6.1-6 ステップ4（当日1日投与）における観察・検査・調査スケジュール（NPF-08-01/SE-01 試験）

ステップ4（当日1日投与）		スクリーニング期			治験薬投与前観察期		治験薬投与後観察期（時間）								事後検査期※4	中止時※5
		同意取得	スクリーニング検査※1	適格性確認※2	治験薬投与前観察	適格性確認※3	治験薬投与日							治験薬投与終了翌日		
							0	1	2	3	4	5	6	24		
被験者背景調査（合併症/既往歴等）			←				→									
治験薬投与	Ⅰ期: 希釈後治験薬480mL＋水960mL （排泄液が透明になればⅡ期の投与は実施しない。） Ⅱ期: 希釈後治験薬240mL＋水480mL （排泄液が透明になるまで投与）						Ⅰ期 → 90分 Ⅱ期 --→ 0～90分 排泄液が透明になるまで投与									
免疫学的検査			●													
身体所見	臨床症状の確認 血圧/脈拍/体温 身長/体重※6 12誘導心電図		●		●				←※内視鏡検査終了後に実施する。→					●	●	●
臨床検査	血液学的検査 血液生化学的検査（重炭酸塩以外） 尿検査		●		●				←※内視鏡検査終了後に実施する。→					●	●	●
	血液生化学的検査（重炭酸塩）				●				←※内視鏡検査終了後に実施する。→						●	●
排便状況確認（排便時刻・便性状）※7 被験者の受容性評価※8								←				→				
併用薬剤/併用療法			←												→	●
内視鏡検査	大腸各部位における画像撮影 大腸各部位の腸管洗浄度の評価 腸管内の気泡の程度を評価 循環動態（血圧、脈拍数、SpO_2）								←※腸管洗浄が終了した時点で、内視鏡検査を開始する→							
有害事象※9								←							→	●

※1：治験薬投与日を基点日として3ヶ月前～2日前に行う。
※2：選択基準(6)以外の確認を行う。
※3：選択基準(6)の確認を行う。
※4：治験薬投与日を基点日として7日後に行う（許容範囲：±3日）。
※5：治験薬未投与症例は実施不要。
※6：身長、体重はスクリーニング期のみ測定。
※7：排便状況確認は、内視鏡検査開始まで実施する。
※8：被験者の受容性評価は、腸管洗浄終了から内視鏡検査開始までの間に実施する。
※9：有害事象が生じた場合には適切な治療を行い、有害事象が消失するまで、又は、治験責任医師（分担医師）が追跡不要と判断するまで追跡調査を行う。

2.7.6.1.2　試験成績

2.7.6.1.2.1　症例の構成及びデータの取扱い

（1）症例の内訳とその取扱い

同意を取得した症例の内訳を図 2.7.6.1-1 に示した。

同意を取得しスクリーニングを受けた 201 例のうち 90 例が治験薬の投与を受け、その内訳はステップ 1 が 10 例、ステップ 2 の 720 mL 群及び 960 mL 群が各 10 例、ステップ 3 の 720 mL 群及び 960 mL 群が各 10 例、ステップ 4 の 2 日間分割投与及び当日 1 日投与が各 20 例であった。治験薬投与に至らなかった 111 例の未投与理由は、「身体所見又は臨床検査に異常があった」43 例、「治験薬投与予定被験者数に到達した」33 例、「被験者都合」20 例、「投薬待機被験者であったが、当日の定員が満了となり交代する機会がなかった」11 例、「治験責任医師の判断による」3 例及び「BMI が（選択基準で規定した）17.6 以上、26.4 未満でなかった」1 例であった。

治験薬投与後に中止した症例はステップ 2（960 mL 群）の 1 例で、中止理由は「治験責任（分担）医師の判断」であった。その他の 89 例は治験を完了した。

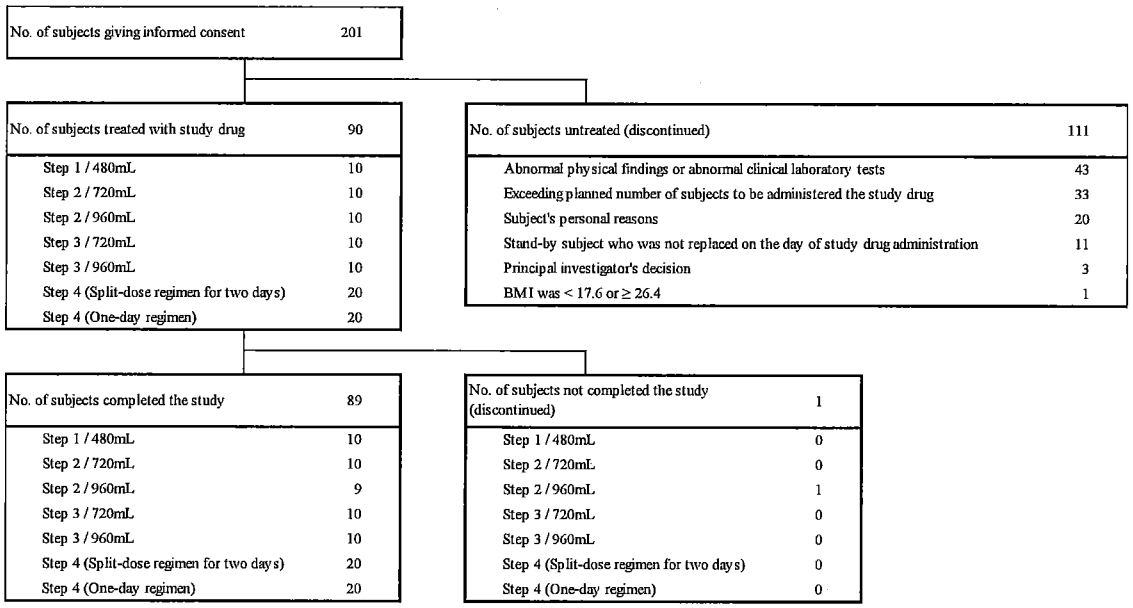


図 2.7.6.1-1　症例の内訳（NPF-08-01/SE-01 試験）

（2）人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的及び他の基準値の特性を表 2.7.6.1-7 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 BMI は 20.51～22.30 の範囲であった。バイタルサインの異常値及び 12 誘導心電図の異常は認められなかった。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 2.7.6.1-7 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

(3) 治験薬の投与状況

治験薬の投与状況を表 2.7.6.1-8 に示した。

ステップ 2（960 mL 群）の 1 例（被験者識別コード：01-047）が 1 日目の投与中に嘔吐し、治験責任医師の判断により治験を中止した。その他の被験者は規定量の治験薬投与を受けた。なお、ステップ 2（720 mL 群）及びステップ 4（2 日間分割投与）の各 1 例（被験者識別コード：それぞれ 01-031 及び 01-148）は、排便のため、治験薬投与後の水の投与が許容時間内に終了しなかった。

また、すべての被験者は、治験実施計画どおりのスケジュールで本治験を実施した。

表 2.7.6.1-8 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

2.7.6.1.2.2 有効性の解析

有効性の解析では PPS を主解析とし、参考として FAS についても同様の解析を実施することとしたが、PPS と FAS が同一集団となったことから、有効性は PPS を対象に記述し、解析対象集団は「PPS/FAS」と表示した。

（1）主要評価項目（ステップ 4）

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 2.7.6.1-9 に示した。

内視鏡画像評価委員会が観察部位洗浄後の腸管洗浄効果において有効（「腸管洗浄度の分類」が「1」又は「2」）と評価した被験者数は、2 日間分割投与及び当日 1 日投与共に全 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 2.7.6.1-9 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）副次評価項目（ステップ 4）

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 2.7.6.1-10 に示した。

内視鏡画像評価委員会が観察部位洗浄前の腸管洗浄効果において有効と評価した被験者数は、2 日間分割投与及び当日 1 日投与共に全 20 例で、いずれの投与方法でも有効率は 100.0%であった。

表 2.7.6.1-10 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 2.7.6.1-11 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において有効と評価した被験者数は、2 日間分割投与及び当日 1 日投与共に全 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 日間分割投与及び当日 1 日投与共に全 20 例であり、いずれの投与方法で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 2.7.6.1-11　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 2.7.6.1-12 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「腸管洗浄度の分類」は、2 日間分割投与及び当日 1 日投与の全被験者の 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 2.7.6.1-12 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 2.7.6.1-13 に示した。

気泡の程度は 2 日間分割投与及び当日 1 日投与の全被験者の 5 部位すべてで「1」又は「2」

であった。

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

表 2.7.6.1-13 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

ステップ 4 の腸管洗浄終了までの時間を表 2.7.6.1-14 に示した。

2 日間分割投与の 2 日目投与では、全 20 例が治験薬投与開始 6 時間後までに腸管洗浄を終了し、2 日目治験薬投与開始から腸管洗浄終了までの時間は 67.2 ± 16.3 分（平均値 ± 標準偏差、以下同）であった。当日 1 日投与では、全 20 例が治験薬投与開始 6 時間後までに腸管洗浄を終了し、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 2.7.6.1-14 腸管洗浄終了までの時間（ステップ 4）（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

ステップ 4 の腸管洗浄終了までの治験薬投与量を表 2.7.6.1-15 に示した。

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

表 2.7.6.1-15 腸管洗浄終了までの治験薬投与量（ステップ 4）（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

ステップ 4 の被験者の受容性評価を表 2.7.6.1-16 に示した。

被験者の受容性評価（10 段階評価）は、2 日間分割投与では、「希釈後治験薬の味」が 4.9 ± 2.4、「希釈後治験薬の量」が 6.0 ± 1.6、「希釈後治験薬投与後の水の量」が 5.3 ± 1.8、「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 5.9 ± 1.6 であった。当日 1 日投与では、「希釈後治験薬の味」が 4.5 ± 1.7、「希釈後治験薬の量」が 5.0 ± 1.3、「希釈後治験薬投与後の水の量」が 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 6.0 ± 1.1 であった。

表 2.7.6.1-16 受容性評価（ステップ 4）（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 (Split-dose regimen for two days)	20	Taste of study drug after dilution	20	4.9	2.4	1	5.5	8
		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 (One-day regimen)	20	Taste of study drug after dilution	20	4.5	1.7	2	4.0	8
		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 日間分割投与の観察部位洗浄前で 78.0%、

洗浄後で 94.0%、当日 1 日投与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 日間分割投与の観察部位洗浄前で 96.0%、洗浄後で 100.0%、当日 1 日投与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 日間分割投与の観察部位洗浄前で 77.0%、洗浄後で 94.0%、当日 1 日投与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 日間分割投与の観察部位洗浄前で 87.0%、洗浄後で 100.0%、当日 1 日投与の観察部位洗浄前で 98.0%、洗浄後で 100.0%であった。

(3) ステップ 1～3

1) 便性状が「1」になった症例の割合

便性状が「1」になった症例の割合を表 2.7.6.1-17 に示した。

便性状が「1」になった被験者の割合は、ステップ 1、ステップ 2（720 mL 群）及びステップ 3（720 mL 群）が 100.0%（10/10 例）、ステップ 2（960 mL 群）が 90.0%（9/10 例）、ステップ 3（960 mL 群）が 70.0%（7/10 例）であった。

表 2.7.6.1-17 便性状が「1」になった症例の割合（ステップ 1～3）（PPS/FAS）
（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: PPS/FAS

Step / treatment group	No. of subjects analyzed	No. of subjects for whom stool appearance was evaluated as "1" by the investigator	Percentage (%)	Two-sided 95% confidence interval of percentage #	
				Lower limit	Upper limit
Step 1 / 480mL	10	10	100.0	69.2	100.0
Step 2 / 720mL	10	10	100.0	69.2	100.0
Step 2 / 960mL	10	9	90.0	55.5	99.7
Step 3 / 720mL	10	10	100.0	69.2	100.0
Step 3 / 960mL	10	7	70.0	34.8	93.3

Stool appearance "1": Clear, watery stools

#: Calculated by Clopper-Pearson's exact method

5.3.5.2-4 NPF-08-01/SE-01 試験 表 11.4-9 を引用

2) 腸管洗浄終了までの時間

ステップ 1～3 の腸管洗浄終了までの時間を表 2.7.6.1-18 に示した。

ステップ 1 では、治験薬投与開始 6 時間後までに全 10 例が腸管洗浄を終了し、治験薬投与開始から腸管洗浄終了までの時間は 101.6 ± 36.1 分であった。ステップ 2（720 mL 群）の 2 日目投与では、全 10 例が治験薬投与開始 6 時間後までに腸管洗浄を終了し、2 日目治験薬投与開始から腸管洗浄終了までの時間は 84.8 ± 38.1 分であった。ステップ 2（960 mL 群）で

は、1 日目投与で 1 例中止となったが、2 日目投与では、投与された全 9 例が治験薬投与開始 6 時間後までに腸管洗浄を終了し、2 日目の治験薬投与開始から腸管洗浄終了までの時間は 64.8 ± 17.5 分であった。ステップ 3（720 mL 群）では、治験薬投与開始 6 時間後までに全 10 例が腸管洗浄を終了し、治験薬投与開始から腸管洗浄終了までの時間は 114.0 ± 82.6 分であった。ステップ 3（960 mL 群）では、10 例中 7 例が治験薬投与開始 6 時間後までに腸管洗浄を終了し、治験薬投与開始から腸管洗浄終了までの時間は 160.4 ± 56.6 分であった。

表 2.7.6.1-18 腸管洗浄終了までの時間（ステップ 1～3）（PPS/FAS）
（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: PPS/FAS　　Unit: min

Step / Treatment group		No. of subjects analyzed	No. of subjects completing bowel cleansing	Mean	SD	Min	Median	Max
Step 1 / 480mL		10	10	101.6	36.1	61	89.0	175
Step 2 / 720mL #1	Day 1 $1	10	8	152.0	27.5	105	151.0	202
	Day 2 $2		10	84.8	38.1	20	85.5	128
Step 2 / 960mL #2	Day 1 $1	10	9	167.1	23.5	134	169.0	209
	Day 2 $2		9	64.8	17.5	22	70.0	86
Step 3 / 720mL		10	10	114.0	82.6	42	93.5	332
Step 3 / 960mL #3		10	7	160.4	56.6	97	161.0	236

$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 (01-019, 01-021)
#2: Excluding subjects who did not complete bowel cleansing (01-047)
#3: Excluding subjects who did not complete bowel cleansing (01-088, 01-089, 01-090)

5.3.5.2-4 NPF-08-01/SE-01 試験 表 11.4-10 を引用

3）腸管洗浄終了までの治験薬投与量

ステップ 1～3 の腸管洗浄終了までの治験薬投与量を表 2.7.6.1-19 に示した。

腸管洗浄終了までの治験薬投与量は、ステップ 1 が 480.0 ± 0.0 mL、ステップ 2（720 mL 群）が 720.0 ± 0.0 mL、ステップ 2（960 mL 群）が 933.3 ± 80.0 mL、ステップ 3（720 mL 群）が 600.0 ± 126.5 mL、ステップ 3（960 mL 群）が 845.7 ± 145.0 mL であった。

表 2.7.6.1-19 腸管洗浄終了までの治験薬投与量（ステップ 1～3）（PPS/FAS）
（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: PPS/FAS　　Unit: mL

Step / Treatment group	No. of subjects analyzed	No. of subjects completing bowel cleansing	Mean	SD	Min	Median	Max
Step 1 / 480mL	10	10	480.0	0.0	480	480.0	480
Step 2 / 720mL $	10	10	720.0	0.0	720	720.0	720
Step 2 / 960mL $ #1	10	9	933.3	80.0	720	960.0	960
Step 3 / 720mL	10	10	600.0	126.5	480	600.0	720
Step 3 / 960mL #2	10	7	845.7	145.0	640	960.0	960

$: Total of 2 days

#1: Excluding subjects who did not complete bowel cleansing (01-047)

#2: Excluding subjects who did not complete bowel cleansing (01-088, 01-089, 01-090)

5.3.5.2-4 NPF-08-01/SE-01 試験 表 11.4-11 を引用

4）被験者の受容性評価

各ステップの被験者の受容性評価を表 2.7.6.1-20 に示した。

ステップ 1～4 を通した全体での被験者の受容性評価（10 段階評価）は、「希釈後治験薬の味」が 4.8 ± 2.2、「希釈後治験薬の量」が 5.6 ± 1.5、「希釈後治験薬投与後の水の量」が 6.0 ± 1.8、「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 6.3 ± 1.5 であった。ステップ間で大きな差は認められなかった。

表 2.7.6.1-20 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 1 / 480mL	10	Taste of study drug after dilution	10	5.1	2.4	2	6.0	8
		Amount of study drug after dilution	10	6.1	1.3	3	6.5	7
		Amount of water after study drug administration	10	7.1	2.4	3	7.5	10
		Acceptance of this pre-treatment for future bowel preparation	10	7.3	2.6	1	8.0	10
Step 2 / 720mL	10	Taste of study drug after dilution	10	5.0	1.9	3	4.0	8
		Amount of study drug after dilution	10	4.7	1.1	3	5.0	7
		Amount of water after study drug administration	10	5.3	1.5	3	5.5	7
		Acceptance of this pre-treatment for future bowel preparation	10	6.3	0.8	5	6.5	7
Step 2 / 960mL	10	Taste of study drug after dilution	9	3.9	2.6	1	3.0	7
		Amount of study drug after dilution	9	6.3	1.9	4	6.0	10
		Amount of water after study drug administration	9	6.9	1.9	4	7.0	10
		Acceptance of this pre-treatment for future bowel preparation	9	7.0	1.7	4	7.0	10
Step 3 / 720mL	10	Taste of study drug after dilution	10	5.1	2.6	2	5.0	10
		Amount of study drug after dilution	10	5.6	1.8	2	5.5	8
		Amount of water after study drug administration	10	6.6	1.9	4	7.0	9
		Acceptance of this pre-treatment for future bowel preparation	10	6.4	1.1	4	7.0	7
Step 3/960mL	10	Taste of study drug after dilution	10	4.9	1.8	3	4.5	8
		Amount of study drug after dilution	10	5.4	1.3	4	5.0	8
		Amount of water after study drug administration	10	5.6	2.0	3	6.0	8
		Acceptance of this pre-treatment for future bowel preparation	10	6.2	1.5	4	6.5	8
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
Overall (Step 1 to Step 4)	90	Taste of study drug after dilution	89	4.8	2.2	1	4.0	10
		Amount of study drug after dilution	89	5.6	1.5	2	5.0	10
		Amount of water after study drug administration	89	6.0	1.8	2	6.0	10
		Acceptance of this pre-treatment for future bowel preparation	89	6.3	1.5	1	7.0	10

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 11.4-12 を引用

2.7.6.1.2.3 薬物動態の解析

薬物動態の解析対象集団は FAS とした。

(1) 血清中硫酸イオン濃度

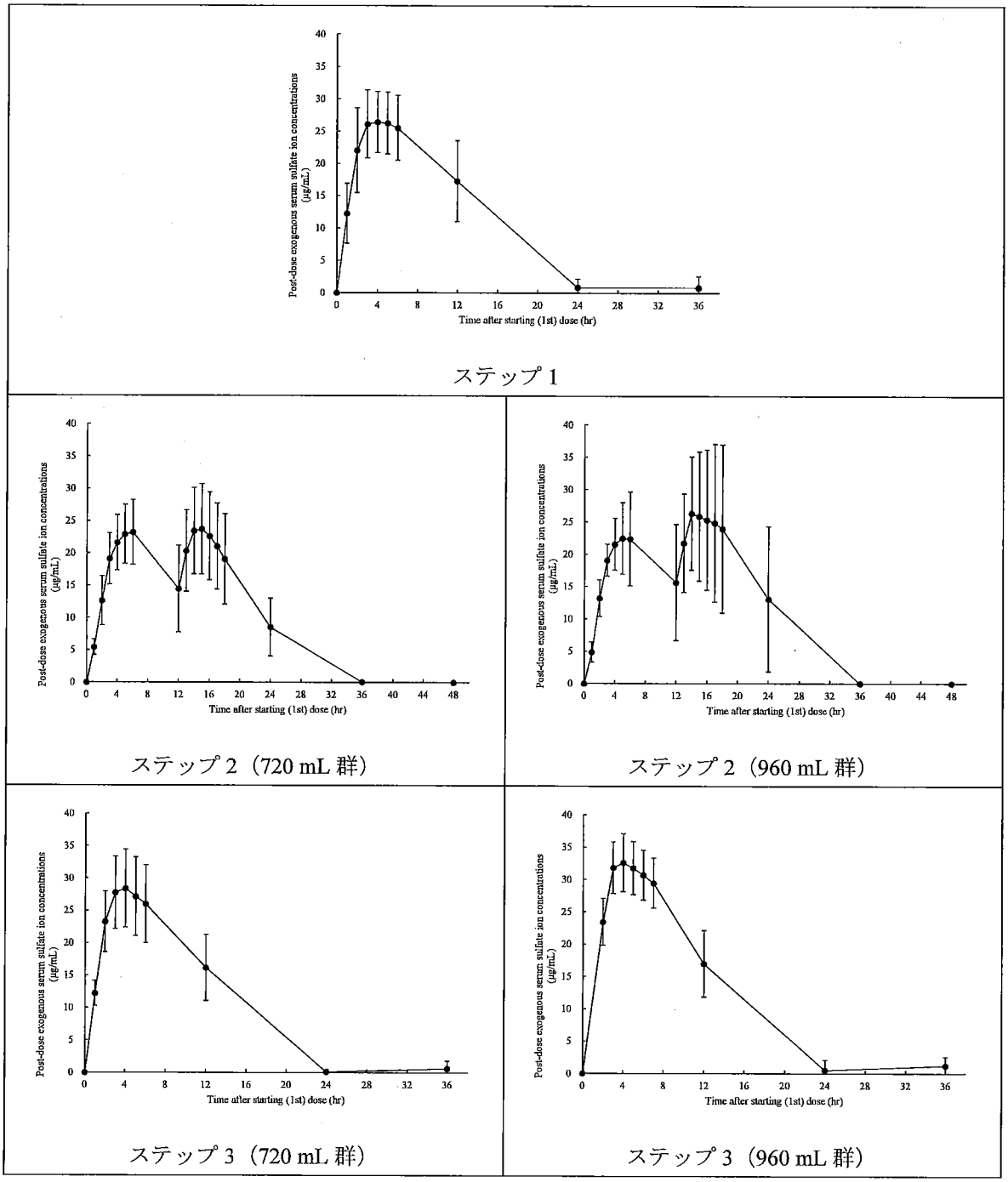
投与後の外因性血清中硫酸イオン濃度の推移図を図 2.7.6.1-2 及び図 2.7.6.1-3 に、血清中硫酸イオンの薬物動態パラメーターの要約統計量を表 2.7.6.1-21 に示した。

なお、投与後の外因性血清中硫酸イオン濃度は、投与後各時点の測定値から投与前の測定値（生体中の硫酸イオン濃度）を除して算出し、薬物動態パラメーターの算出には投与後の外因性血清中硫酸イオン濃度を用いた。

投与後の外因性血清中硫酸イオン濃度は治験薬投与開始後から上昇し、ステップ 1 及び 3 では投与 4～5 時間後（中央値）に C_{max} に達し、ステップ 2 では投与 5～5.5 時間後（中央値）に 1 日目の C_{max}（$C_{peak,day1}$）に達した。

C_{max} はステップ 1 が 286.90 ± 50.99 μmol/L、ステップ 2（720 mL 群）が 275.45 ± 64.33 μmol/L、ステップ 2（960 mL 群）が 294.03 ± 103.96 μmol/L、ステップ 3（720 mL 群）が

301.48 ± 61.49 μmol/L、ステップ 3（960 mL 群）が 344.26 ± 42.88 μmol/L であった。
$AUC_{0\text{-}inf}$ はステップ 1 が 4153.962 ± 653.581 hr·μmol/L、ステップ 2（720 mL 群）が 5440.549 ± 1936.121 hr·μmol/L、ステップ 2（960 mL 群）が 6712.181 ± 5514.222 hr·μmol/L、ステップ 3（720 mL 群）が 5493.174 ± 3343.523 hr·μmol/L、ステップ 3（960 mL 群）が 4708.999 ± 970.560 hr·μmol/L であった。
ステップ 1 及び 3 では C_{max} に達した後、血清中硫酸イオン濃度は低下し、投与 24 時間後には投与前とほぼ同じ濃度に復した。ステップ 2 では、1 日目投与 14～15 時間後（2 日目投与 2～3 時間後）に 2 日目の最高血清中濃度に達した後、血清中硫酸イオン濃度は低下し、1 日目投与 36 時間後（2 日目投与 24 時間後）には投与前とほぼ同じ濃度に復した。$T_{1/2}$ はステップ 1 が 6.438 時間、ステップ 2（720 mL 群）が 8.266 時間、ステップ 2（960 mL 群）が 9.331 時間、ステップ 3（720 mL 群）が 11.712 時間、ステップ 3（960 mL 群）が 7.066 時間であった。



ステップ 1

ステップ 2（720 mL 群）

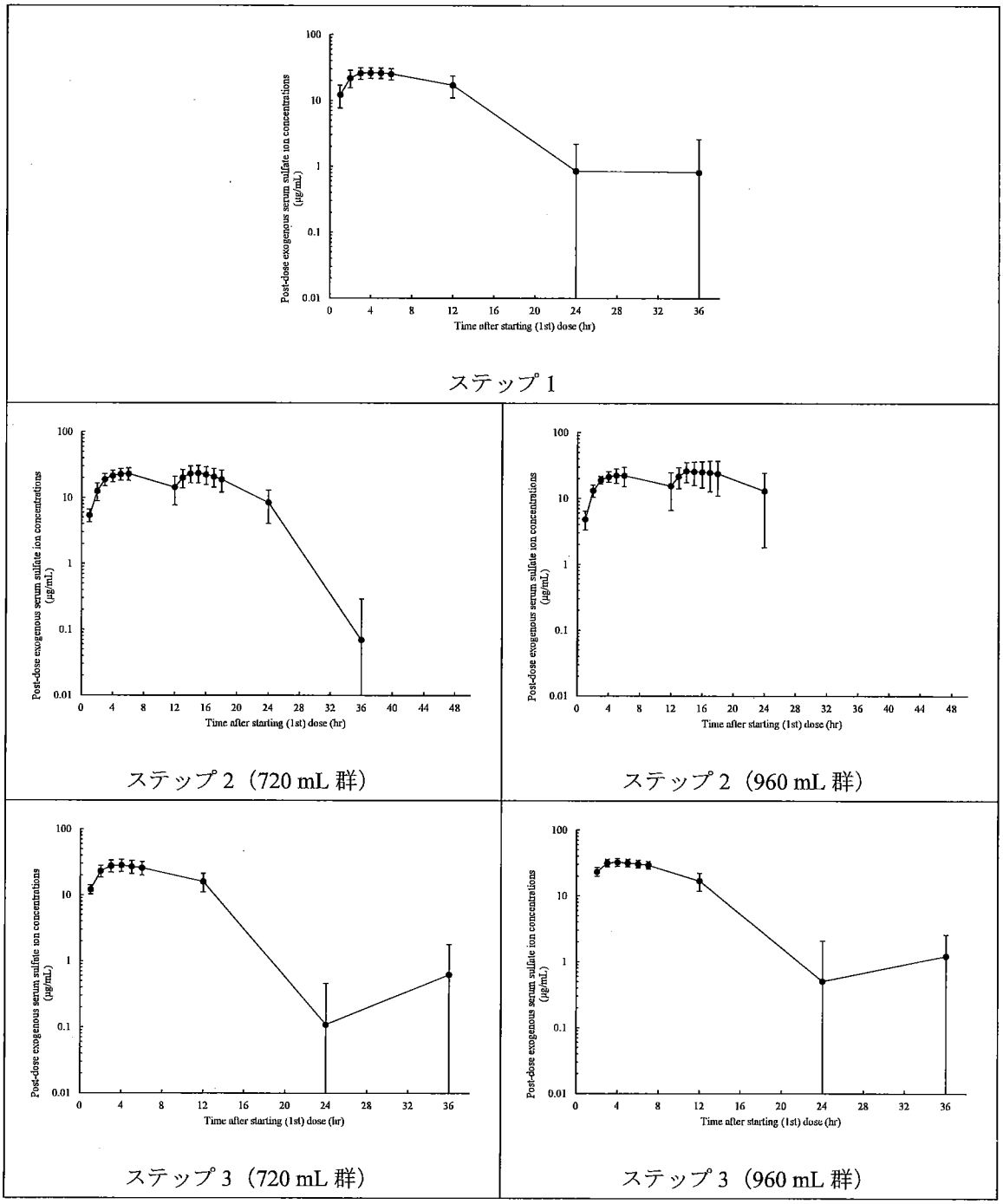
ステップ 2（960 mL 群）

ステップ 3（720 mL 群）

ステップ 3（960 mL 群）

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

図 2.7.6.1-2　投与後の外因性血清中硫酸イオン濃度の平均値の推移図（線形グラフ）（FAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）



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

図 2.7.6.1-3　投与後の外因性血清中硫酸イオン濃度の平均値の推移図（片対数グラフ）（FAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）

表 2.7.6.1-21　血清中硫酸イオンの薬物動態パラメーター（FAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: FAS

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

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

---: Not applicable

表 2.7.6.1-21 血清中硫酸イオンの薬物動態パラメーター（FAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）（続き）

Analysis population: FAS

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

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

---: Not applicable

表 2.7.6.1-21　血清中硫酸イオンの薬物動態パラメーター（FAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）（続き）

Analysis population: FAS

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

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

---: Not applicable

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

(2) 血清中薬物動態パラメーターの治験薬投与方法間の比較

ステップ2及び3の同用量群における血清中薬物動態パラメーターの治験薬投与方法間の比較を表 2.7.6.1-22 に示した。

ステップ 2 及び 3 の 720 mL 群の比較では、$AUC_{0\text{-}inf}$、$T_{1/2}$ 及び CL/F の幾何平均値の比はそれぞれ 0.943、1.494、1.129 であり、960 mL 群の比較ではそれぞれ 0.874、1.178、1.285 であった。幾何平均値の比の信頼区間は、いずれの群間のいずれのパラメーターでも 1 を含んでおり、投与方法に依存した違いは認められなかった。

表 2.7.6.1-22 血清中薬物動態パラメーターの治験薬投与方法間の比較 (FAS)
(NPF-08-01/SE-01 試験)

Analysis population: FAS

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

---: Not applicable

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

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

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

(3) 血清中薬物動態パラメーターの用量比例性の検討

ステップ 1 (480 mL) 及び 3 (720 mL 及び 960 mL) の当日 1 日投与並びにステップ 2 (720 mL 及び 960 mL) の 2 日間分割投与における血清中薬物動態パラメーターのパワーモデルによる用量比例性の検討を表 2.7.6.1-23 に示した。

ステップ 1 及び 3 における 3 用量 (480 mL、720 mL 及び 960 mL) の検討では、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の傾きの推定値はそれぞれ 0.175 及び 0.261 であった。信頼区間はいずれも 1 を含んでおらず、用量に比例する増加は認められなかった。

ステップ 2 における 2 用量 (720 mL 及び 960 mL) の検討では、$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max}、$C_{peak,day1}$ 及び

$C_{peak,day2}$ の傾きの推定値はそれぞれ 0.077、0.122、-0.098 及び 0.317 であった。$C_{peak,day1}$ の信頼区間は 1 を含んでおらず、用量に比例する増加は認められなかったが、AUC_{0-t}、C_{max}、$C_{peak,day2}$ の信頼区間は 1 を含んでおり、用量比例的に増加した。

表 2.7.6.1-23 血清中薬物動態パラメーターのパワーモデルによる用量比例性の検討（FAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: FAS

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

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

Y: Pharmacokinetic parameter

X: Dose

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

（4）尿中薬物動態パラメーター

Cum % dose はステップ 1 が 8.87 ± 7.07% of dose、ステップ 2（720 mL 群）が 15.67 ± 4.28% of dose、ステップ 2（960 mL 群）が 12.37 ± 3.40% of dose、ステップ 3（720 mL 群）が 4.58 ± 2.15% of dose、ステップ 3（960 mL 群）が 4.86 ± 2.66% of dose であった。

CLr はステップ 1 が 3.41 ± 2.07 L/hr、ステップ 2（720 mL 群）が 7.63 ± 2.27 L/hr、ステップ 2（960 mL 群）が 7.57 ± 2.18 L/hr、ステップ 3（720 mL 群）が 2.91 ± 1.34 L/hr、ステップ 3（960 mL 群）が 3.51 ± 1.59 L/hr であった。

（5）尿中薬物動態パラメーターの治験薬投与方法間の比較

ステップ 2 及び 3 の同用量群における尿中薬物動態パラメーターの治験薬投与方法間の比較を表 2.7.6.1-24 に示した。

ステップ 2 及び 3 の 720 mL 群の比較では、Cum.Ae 及び CLr の幾何平均値の比はそれぞれ 0.273 及び 0.354 であり、960 mL 群の比較ではそれぞれ 0.346 及び 0.419 であった。幾何平均値の比の信頼区間は、いずれの群間のいずれのパラメーターでも 1 を含んでおらず、投与方法に依存した違いが認められた。

表 2.7.6.1-24 尿中薬物動態パラメーターの治験薬投与方法間の比較（FAS）
（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: FAS

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

---: Not applicable

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

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

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

（6）尿中薬物動態パラメーターの用量比例性の検討

ステップ 1 及び 3 の当日 1 日投与並びにステップ 2 の 2 日間分割投与における尿中薬物動態パラメーターのパワーモデルによる用量比例性の検討を表 2.7.6.1-25 に示した。

ステップ 1 及び 3 における 3 用量（480 mL、720 mL 及び 960 mL）の検討では、Cum.Ae の傾きの推定値は 0.304 であり、ステップ 2 における 2 用量（720 mL 及び 960 mL）の検討では 0.208 であった。信頼区間はいずれも 1 を含んでおり、480 mL、720 mL 及び 960 mL の 3 用量並びに 720 mL 及び 960 mL の 2 用量共に用量比例的に増加した。

表 2.7.6.1-25 尿中薬物動態パラメーターのパワーモデルによる用量比例性の検討（FAS）
（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: FAS

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

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

Y: Pharmacokinetic parameter

X: Dose

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

2.7.6.1.2.4 安全性の解析

安全性の解析対象集団はSASとした。

(1) 有害事象

有害事象の要約を表 2.7.6.1-26 に示した。

有害事象の発現割合（発現例数）は、ステップ1及びステップ2（720 mL群）に各20.0%（2/10例）、ステップ2（960 mL群）に30.0%（3/10例）、ステップ3（720 mL群）に10.0%（1/10例）、ステップ3（960 mL群）に30.0%（3/10例）、ステップ4（2日間分割投与）及びステップ4（当日1日投与）に各25.0%（5/20例）であった。

治験薬との因果関係が否定できない有害事象（副作用）の発現割合（発現例数）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）に各10.0%（1/10例）、ステップ4（2日間分割投与）に20.0%（4/20例）、ステップ4（当日1日投与）に10.0%（2/20例）であり、ステップ3（720 mL群）にはみられなかった。

なお、死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

表 2.7.6.1-26 有害事象の要約（SAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: SAS

Step / treatment group	Step 1 / 480mL				Step 2 / 720mL				Step 2 / 960mL			
No. of subjects analyzed	10				10				10			
	N	%	Two-sided confidence interval of percent of occurrence#		N	%	Two-sided confidence interval of percent of occurrence#		N	%	Two-sided confidence interval of percent of occurrence#	
			Lower limit	Upper limit			Lower limit	Upper limit			Lower limit	Upper limit
Adverse events	2	20.0	2.5	55.6	2	20.0	2.5	55.6	3	30.0	6.7	65.2
Intensity Mild	2	20.0	—	—	2	20.0	—	—	3	30.0	—	—
Moderate	0	0.0	—	—	0	0.0	—	—	0	0.0	—	—
Severe	0	0.0	—	—	0	0.0	—	—	0	0.0	—	—
Adverse events resulting in death	0	0.0	—	—	0	0.0	—	—	0	0.0	—	—
Serious adverse events	0	0.0	—	—	0	0.0	—	—	0	0.0	—	—
Adverse events leading to discontinuation	0	0.0	—	—	0	0.0	—	—	0	0.0	—	—
Adverse drug reactions	1	10.0	0.3	44.5	1	10.0	0.3	44.5	1	10.0	0.3	44.5
Intensity Mild	1	10.0	—	—	1	10.0	—	—	1	10.0	—	—
Moderate	0	0.0	—	—	0	0.0	—	—	0	0.0	—	—
Severe	0	0.0	—	—	0	0.0	—	—	0	0.0	—	—
Adverse drug reactions resulting in death	0	0.0	—	—	0	0.0	—	—	0	0.0	—	—
Serious adverse drug reactions	0	0.0	—	—	0	0.0	—	—	0	0.0	—	—
Adverse drug reactions leading to discontinuation	0	0.0	—	—	0	0.0	—	—	0	0.0	—	—

% = No. of subjects / No. of subjects analyzed * 100

—: Not calculated

#: Calculated by Clopper-Pearson's exact method

Analysis population: SAS

Step / treatment group	Step 3 / 720mL				Step 3 / 960mL			
No. of subjects analyzed	10				10			
	N	%	Two-sided confidence interval of percent of occurrence#		N	%	Two-sided confidence interval of percent of occurrence#	
			Lower limit	Upper limit			Lower limit	Upper limit
Adverse events	1	10.0	0.3	44.5	3	30.0	6.7	65.2
Intensity Mild	1	10.0	---	---	3	30.0	---	---
Moderate	0	0.0	---	---	0	0.0	---	---
Severe	0	0.0	---	---	0	0.0	---	---
Adverse events resulting in death	0	0.0	---	---	0	0.0	---	---
Serious adverse events	0	0.0	---	---	0	0.0	---	---
Adverse events leading to discontinuation	0	0.0	---	---	0	0.0	---	---
Adverse drug reactions	0	0.0	0.0	30.8	1	10.0	0.3	44.5
Intensity Mild	0	0.0	---	---	1	10.0	---	---
Moderate	0	0.0	---	---	0	0.0	---	---
Severe	0	0.0	---	---	0	0.0	---	---
Adverse drug reactions resulting in death	0	0.0	---	---	0	0.0	---	---
Serious adverse drug reactions	0	0.0	---	---	0	0.0	---	---
Adverse drug reactions leading to discontinuation	0	0.0	---	---	0	0.0	---	---

% = No. of subjects / No. of subjects analyzed * 100

---: Not calculated

#: Calculated by Clopper-Pearson's exact method

表 2.7.6.1-26 有害事象の要約（SAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）（続き）

Analysis population: SAS

Step / treatment group	Step 4 (Split-dose regimen for two days)				Step 4 (One-day regimen)			
No. of subjects analyzed	20				20			
	N	%	Two-sided confidence interval of percent of occurrence#		N	%	Two-sided confidence interval of percent of occurrence#	
			Lower limit	Upper limit			Lower limit	Upper limit
Adverse events	5	25.0	8.7	49.1	5	25.0	8.7	49.1
Intensity Mild	4	20.0	---	---	4	20.0	---	---
Moderate	1	5.0	---	---	1	5.0	---	---
Severe	0	0.0	---	---	0	0.0	---	---
Adverse events resulting in death	0	0.0	---	---	0	0.0	---	---
Serious adverse events	0	0.0	---	---	0	0.0	---	---
Adverse events leading to discontinuation	0	0.0	---	---	0	0.0	---	---
Adverse drug reactions	4	20.0	5.7	43.7	2	10.0	1.2	31.7
Intensity Mild	4	20.0	---	---	2	10.0	---	---
Moderate	0	0.0	---	---	0	0.0	---	---
Severe	0	0.0	---	---	0	0.0	---	---
Adverse drug reactions resulting in death	0	0.0	---	---	0	0.0	---	---
Serious adverse drug reactions	0	0.0	---	---	0	0.0	---	---
Adverse drug reactions leading to discontinuation	0	0.0	---	---	0	0.0	---	---

% = No. of subjects / No. of subjects analyzed * 100

---: Not calculated

#: Calculated by Clopper-Pearson's exact method

5.3.5.2-4 NPF-08-01/SE-01 試験 表 12.2-1 を引用

1) 有害事象の内容と発現頻度

有害事象の発現頻度を表 2.7.6.1-27 に、発現頻度の高い有害事象を表 2.7.6.1-28 に、副作用の発現頻度を表 2.7.6.1-29 に示した。

有害事象はステップ 1 に 20.0%（2/10 例）3 件、ステップ 2（720 mL 群）に 20.0%（2/10 例）2 件、ステップ 2（960 mL 群）に 30.0%（3/10 例）4 件、ステップ 3（720 mL 群）に 10.0%（1/10 例）1 件、ステップ 3（960 mL 群）に 30.0%（3/10 例）5 件、ステップ 4（2 日間分割投与）に 25.0%（5/20 例）7 件、ステップ 4（当日 1 日投与）に 25.0%（5/20 例）10 件みられた。各ステップの発現割合に特記すべき違いは認められなかった。

2 例以上に発現した有害事象は、“C一反応性蛋白増加”5 例 5 件、“尿中血陽性”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”各 2 例 2 件であった。

副作用はステップ 1 に 10.0%（1/10 例）2 件、ステップ 2（720 mL 群）に 10.0%（1/10 例）1 件、ステップ 2（960 mL 群）に 10.0%（1/10 例）2 件、ステップ 3（960 mL 群）に 10.0%（1/10 例）1 件、ステップ 4（2 日間分割投与）に 20.0%（4/20 例）6 件、ステップ 4（当日 1 日投与）に 10.0%（2/20 例）2 件みられ、ステップ 3（720 mL 群）にはみられなかった。

発現した副作用は、“尿中血陽性”3 例 3 件、“悪心”、“嘔吐”及び“血中重炭酸塩増加”各 2 例 2 件、“腹部不快感”、“腹部膨満”、“血中コレステロール増加”、“尿中ブドウ糖陽性”及び“尿中蛋白陽性”各 1 例 1 件であった。

表 2.7.6.1-27 有害事象の発現頻度（SAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: SAS

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)	
	Adverse events													
No. of subjects analyzed	10		10		10		10		10		20		20	
No. of adverse events	3		2		4		1		5		7		10	
No. of subjects with adverse events	2		2		3		1		3		5		5	
%	20.0		20.0		30.0		10.0		30.0		25.0		25.0	
System organ class Preferred term	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
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
インフルエンザ	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0
上咽頭炎	1	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
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
洞性頻脈	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
腹部不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0
腹部膨満	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0
裂肛	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0
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	1	10.0	2	20.0	2	20.0	1	10.0	3	30.0	2	10.0	4	20.0
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0
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
血中コレステロール増加	1	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
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
血中乳酸脱水素酵素増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	10.0	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
体温上昇	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0
C一反応性蛋白増加	0	0.0	1	10.0	2	20.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0
尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	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
白血球数増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0
好中球百分率増加	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0
尿中蛋白陽性	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	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 12.2-2 を改変

表 2.7.6.1-28 発現頻度の高い有害事象（SAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: SAS

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)	
	Adverse events													
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

表 2.7.6.1-29 副作用の発現頻度（SAS）（NPF-08-01/SE-01 試験）

Analysis population: SAS

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)	
	Adverse drug reactions													
No. of subjects analyzed	10		10		10		10		10		20		20	
No. of adverse drug reactions	2		1		2		0		1		6		2	
No. of subjects with adverse drug reactions	1		1		1		0		1		4		2	
%	10.0		10.0		10.0		0.0		10.0		20.0		10.0	
System organ class Preferred term	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%	N	%
胃腸障害	0	0.0	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0	3	15.0	0	0.0
腹部不快感	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0
腹部膨満	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	1	5.0	0	0.0
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	1	10.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0	1	10.0	2	10.0	2	10.0
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
血中コレステロール増加	1	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0
尿中ブドウ糖陽性	0	0.0	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
尿中蛋白陽性	0	0.0	1	10.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	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 12.2-4 を改変

2）有害事象の程度別発現頻度

有害事象の程度はステップ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”各1例1件が中等度で、他の有害事象はすべて軽度であった。“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。

3）有害事象の発現時期別発現頻度

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、いずれも“胃腸障害”及び“臨床検査”に属する事象であり、治験薬との因果関係が否定されなかった。

ステップ4（2日間分割投与）では、他のステップと比較して1日目投与開始12時間以内に発現した有害事象が多かったが、1日目投与開始12時間以内に発現した有害事象（6件）はいずれも“胃腸障害”及び“臨床検査”に属する事象であった。

4）死亡、その他の重篤な有害事象及び他の重要な有害事象

i）死亡

死亡例はみられなかった。

ii）その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象はみられなかった。

iii）中止に至った有害事象

中止に至った有害事象はみられなかった。

iv）他の重要な有害事象

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を他の重要な有害事象とした。他の重要な有害事象として、“嘔吐”、“裂肛”及び“インフルエンザ”が各1例にみられた。“嘔吐”は本治験薬投与に伴い発現した事象であり、治験薬との因果関係は「明らかに関連あり」と判断された。しかし、程度は軽度であり、処置なしですぐに消失したことから、臨床的に注目すべき事象ではないと考えた。

“裂肛”及び“インフルエンザ”は偶発的な事象であると判断され、いずれも治験薬との因果関係は否定されている。

v）他の重要な有害事象の叙述

他の重要な有害事象は、ステップ2（960 mL群）の1例（被験者識別コード：01-047）、ステップ4（2日間分割投与）の1例（同01-136）、ステップ4（当日1日投与）の1例（同01-157）の3例にみられた。

- 被験者識別コード 01-047：

1 日目の投与の際に“嘔吐”を発現して治験薬を吐き出したことから、治験責任医師の判断により治験を中止した。程度は軽度で、処置なしで消失した。治験薬との因果関係は否定されなかった。

- 被験者識別コード 01-136：

治験薬投与開始 5 日目に“裂肛”を発現した。硬い便による偶発的事象と判断され、セフカペンピボキシル塩酸塩錠、レバミピド錠、酸化マグネシウム錠、乙字湯エキス細粒及びボラザ G 軟膏が投与され、軽快した。程度は中等度で、治験薬との因果関係は否定された。

- 被験者識別コード 01-157：

治験薬投与開始 4 日目に“インフルエンザ”を発現した。偶発的感染症と判断され、カルボシステイン錠、メジコン錠、カロナール錠及びイナビル吸入粉末剤が投与され、消失した。程度は中等度で、治験薬との因果関係は否定された。

(2) 臨床検査値の評価

1) 治験期間を通しての臨床検査値

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。

2) 個々の被験者の変化

有害事象と判定された臨床検査異常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。

2 例以上にみられた有害事象と判定された臨床検査異常は、“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。

有害事象と判定された臨床検査異常は、いずれも軽度で処置なく消失・軽快し、臨床的に問題となる事象はなかった。

(3) バイタルサイン及び安全性に関連する他の観察項目

1) バイタルサイン（血圧、脈拍、体温）

有害事象と判定された“体温上昇”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。感冒等の感染症によるものと判断され、治験薬との因果関係は否定された。

その他、血圧、脈拍数又は体温に特記すべき異常は認められなかった。

2) 12 誘導心電図

有害事象と判定された心電図異常（“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。
その他、12 誘導心電図に特記すべき異常は認められなかった。

3) 内視鏡検査中の循環動態（血圧、脈拍数、SpO_2）

ステップ 4 で実施した内視鏡検査中の循環動態（血圧、脈拍数、SpO_2）に異常変動は認められなかった。

2.7.6.1.3 結論

2.7.6.1.3.1 有効性の結論

日本人健康成人男性 90 例に治験薬 NPF-08 を投与した。解析対象集団から除外された被験者はなく、PPS、FAS 及び SAS が同一集団となり、いずれの集団にも 90 例の被験者が含まれた。なお、有効性の解析では PPS を主解析とし、参考として FAS についても同様の解析を実施することとしたが、PPS と FAS が同一集団となったことから、有効性は PPS を対象に記述した。
治験薬が投与された 90 例の内訳は、ステップ 1 が 10 例、ステップ 2 の 720 mL 群及び 960 mL 群が各 10 例、ステップ 3 の 720 mL 群及び 960 mL 群が各 10 例、ステップ 4 の 2 日間分割投与及び当日 1 日投与が各 20 例であった。

(1) 主要評価項目（ステップ 4）

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）は、2 日間分割投与及び当日 1 日投与共に 100.0%であり、良好な腸管洗浄効果を示した。

(2) 副次評価項目（ステップ 4）

- 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）は、2 日間分割投与及び当日 1 日投与共に 100.0%であった。
- 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）の有効率は、2 日間分割投与及び当日 1 日投与のいずれも、観察部位洗浄前及び洗浄後共に 100.0%であった。
- 部位別腸管洗浄度（観察部位の洗浄前/後）の評価では、観察部位洗浄前の「腸管洗浄度の分類」は 2 日間分割投与及び当日 1 日投与の全被験者の 5 部位すべてで「1」又は「2」であり、洗浄後は 5 部位すべてで「1」となった。
- 気泡の程度は 2 日間分割投与及び当日 1 日投与の全被験者の 5 部位すべてで「1」又は「2」であった。
- 治験薬投与開始（2 日間分割投与は 2 日目投与開始）から腸管洗浄終了までの時間は、2 日間分割投与が 67.2 ± 16.3 分、当日 1 日投与が 114.5 ± 30.8 分であった。
- 腸管洗浄終了までの治験薬投与量は、2 日間分割投与が 911.0 ± 91.0 mL、当日 1 日投与が 733.5 ± 174.9 mL であった。
- 被験者の受容性評価は、2 日間分割投与では、「希釈後治験薬の味」が 4.9 ± 2.4、「希釈後治験薬の量」が 6.0 ± 1.6、「希釈後治験薬投与後の水の量」が 5.3 ± 1.8、「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 5.9 ± 1.6 であった。当日 1 日投与では、「希

釈後治験薬の味」が 4.5 ± 1.7、「希釈後治験薬の量」が 5.0 ± 1.3、「希釈後治験薬投与後の水の量」が 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 6.0 ± 1.1 であった。

- 内視鏡画像評価委員間の評価はおおむね良好な一致性を示した。また、内視鏡画像評価委員会と内視鏡実施者間の評価でも同様に良好な一致性を示した。

(3) ステップ 1～3

- 便性状が「1」になった症例の割合は、ステップ 1、ステップ 2（720 mL 群）及びステップ 3（720 mL 群）が 100.0%（10/10 例）、ステップ 2（960 mL 群）が 90.0%（9/10 例）、ステップ 3（960 mL 群）が 70.0%（7/10 例）であった。
- 治験薬投与開始（ステップ 2 は 2 日目投与開始）から腸管洗浄終了までの時間は、ステップ 1 が 101.6 ± 36.1 分、ステップ 2（720 mL 群）の 2 日目が 84.8 ± 38.1 分、ステップ 2（960 mL 群）の 2 日目が 64.8 ± 17.5 分、ステップ 3（720 mL 群）が 114.0 ± 82.6 分、ステップ 3（960 mL 群）が 160.4 ± 56.6 分であった。
- 腸管洗浄終了までの治験薬投与量は、ステップ 1 が 480.0 ± 0.0 mL、ステップ 2（720 mL 群）が 720.0 ± 0.0 mL、ステップ 2（960 mL 群）が 933.3 ± 80.0 mL、ステップ 3（720 mL 群）が 600.0 ± 126.5 mL、ステップ 3（960 mL 群）が 845.7 ± 145.0 mL であった。

(4) 被験者の受容性評価

ステップ 1～4 を通した全体での被験者の受容性評価（10 段階評価）は、「希釈後治験薬の味」が 4.8 ± 2.2、「希釈後治験薬の量」が 5.6 ± 1.5、「希釈後治験薬投与後の水の量」が 6.0 ± 1.8、「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 6.3 ± 1.5 であった。

以上より、NPF-08 の腸管洗浄効果は 2 日間分割投与と当日 1 日投与のいずれも、観察部位洗浄前及び洗浄後共に良好であった。また、被験者の受容性は投与量・投与方法に影響されず、問題のある項目も認められなかった。

2.7.6.1.3.2 薬物動態の結論

日本人健康成人男性に治験薬 NPF-08 を投与し、ステップ 1～3 の 50 例で血清中及び尿中硫酸イオン濃度を測定した。

- 投与後の外因性血清中硫酸イオン濃度は治験薬投与開始後から上昇し、ステップ 1 及び 3 では投与 4～5 時間後（中央値）に C_{max} に達し、ステップ 2 では投与 5～5.5 時間後（中央値）に 1 日目の最高血清中濃度に達し、T_{max} は投与量にかかわらず、ほぼ同様であった。
  ステップ 1 及び 3 では C_{max} に達した後、血清中硫酸イオン濃度は低下し、投与 24 時間後には投与前とほぼ同じ濃度に復した。ステップ 2 では、1 日目投与 14～15 時間後（2 日目投与 2～3 時間後）に 2 日目の最高血清中濃度に達した後、血清中硫酸イオン濃度は低下し、1 日目投与 36 時間後（2 日目投与 24 時間後）には投与前とほぼ同じ濃度に復した。$T_{1/2}$ はステップ 1 が 6.438 時間、ステップ 2（720 mL 群）が 8.266 時間、ステップ 2（960 mL 群）が 9.331 時間、ステップ 3（720 mL 群）が 11.712 時間、ステップ 3（960 mL 群）が 7.066 時間であった。
- ステップ 2 及び 3 の同用量群における血清中薬物動態パラメーター（$AUC_{0\text{-}inf}$、$T_{1/2}$ 及び CL/F）

の比較では、投与方法に依存した違いは認められなかった。

- ステップ 1 及び 3 における 3 用量(480 mL、720 mL 及び 960 mL)での用量比例性の検討では、$AUC_{0\text{-}t}$ 及び C_{max} の傾きの推定値の信頼区間はいずれも 1 を含んでおらず、用量に比例する増加は認められなかった。ステップ 2 の 2 用量（720 mL 及び 960 mL）での検討では、$C_{peak,day1}$ の信頼区間は 1 を含んでおらず、用量に比例する増加は認められなかったが、$AUC_{0\text{-}t}$、C_{max} 及び $C_{peak,day2}$ の傾きの推定値の信頼区間はいずれも 1 を含んでおり、用量比例的に増加した。
- ステップ 2 の Cum % dose 及び CLr は、ステップ 1 及び 3 より高値を示した。
- ステップ 2 及び 3 の同用量群における尿中薬物動態パラメーター（Cum.Ae 及び CLr）の比較では、投与方法に依存した違いが認められた。
- ステップ 1 及び 3 の当日 1 日投与並びにステップ 2 の 2 日間分割投与における尿中薬物動態パラメーター（Cum.Ae）のパワーモデルによる用量比例性の検討では、480 mL、720 mL 及び 960 mL の 3 用量並びに 720 mL 及び 960 mL の 2 用量共に用量比例的に増加した。

以上より、血清中硫酸イオンの薬物動態では、投与方法に依存した違いは認められなかった。投与量の違いについては一定の結果が得られなかったが、これは、生体中の硫酸イオン濃度（投与前値）が C_{max} の約 1/2 であったこと、各ステップ/群の投与前値の差等の影響も考えられた。また、尿中硫酸イオンの薬物動態では、投与方法に依存した違いが認められ、尿中硫酸イオン濃度は用量比例的に増加した。

2.7.6.1.3.3 安全性の結論

治験期間中に中止した 1 例（被験者識別コード：01-047）を除き、すべての被験者の治験薬投与量は規定したとおりであった。

有害事象はステップ 1 及びステップ 2（720 mL 群）に各 20.0%（2/10 例）、ステップ 2（960 mL 群）に 30.0%（3/10 例）、ステップ 3（720 mL 群）に 10.0%（1/10 例）、ステップ 3（960 mL 群）に 30.0%（3/10 例）、ステップ 4（2 日間分割投与）及びステップ 4（当日 1 日投与）に各 25.0%（5/20 例）みられた。各ステップの発現割合に特記すべき違いは認められなかった。

2 例以上に発現した有害事象は、“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”、“血中トリグリセリド増加”、“C－反応性蛋白増加”及び“尿中血陽性”であった。

有害事象の程度はステップ 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”各 1 例が中等度で、他の有害事象はすべて軽度であった。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象はみられなかった。

他の重要な有害事象として、“嘔吐”、“裂肛”及び“インフルエンザ”が各 1 例にみられた。“嘔吐”は本治験薬投与に伴う事象で、治験薬との因果関係は否定されなかったが、治験薬概要書に記載されている既知の事象である。また、“裂肛”及び“インフルエンザ”は処置を必要としたものの偶発的な事象であり、治験薬との因果関係は否定されている。以上より、いずれの事象も臨床的に注目すべき事象ではないと考えた。

臨床検査では、全ステップを通し、臨床的に大きく変動した項目は認められなかった。また、

臨床的に重要な臨床検査の異常も認められなかった。
バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、12 誘導心電図及び内視鏡検査中の循環動態に特記すべき異常はみられなかった。

以上より、日本人健康成人男性に NPF-08（480～960 mL）を投与したときの安全性に懸念すべき問題はないと考えた。

2.7.6.1.3.4　結論

日本人健康成人男性に NPF-08 の 480～960 mL を当日 1 日投与又は 2 日間分割投与したとき、いずれの投与量・投与方法でも良好な腸管洗浄効果が得られた。また、960 mL までの投与量において、安全性が懸念される事象はなく、曝露量及び体内蓄積にも問題は認められなかった。
以上より、NPF-08 は大腸内視鏡検査の前処置薬として有用であると考えられた。

2.7.6.2 大腸内視鏡検査受診者を対象としたNPF-08の第III相比較試験 [NPF-08-01/C-01試験（国内）]

資料番号：5.3.5.1-6（評価資料）

大腸内視鏡検査受診者を対象として、NPF-08当日1日投与群及びNPF-08 2日間分割投与群のモビプレップ配合内用剤当日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。
また、安全性の評価は、NPF-08投与後より事後検査期までに観察された有害事象及び副作用をモビプレップ配合内用剤当日1日投与群と比較検討した。

2.7.6.2.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.2-1 に示した。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（NPF-08-01/C-01試験）

項　目	内　容
治験の目的	大腸内視鏡検査受診者を対象として、NPF-08当日1日投与群及びNPF-08 2日間分割投与群のモビプレップ配合内用剤当日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する。非劣性が検証された場合には、優越性についても検証する。 また、安全性の評価は、NPF-08投与後より事後検査期までに観察された有害事象及び副作用をモビプレップ配合内用剤当日1日投与群と比較検討する。
治験デザイン	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
対　象	【対象患者】 日本人大腸内視鏡検査受診者を対象とした。 【選択基準】 下記の基準をすべて満たす者を本試験に組み入れた。 (1) 同意取得時点の年齢が20歳以上の日本人 (2) 大腸内視鏡検査が必要とされる者（緊急内視鏡検査を除く） (3) 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 【除外基準】 次のいずれかの項目に抵触する者は、あらかじめ対象から除外した。 (1) 胃腸管閉塞症、又はその疑いがある者 (2) 腸管穿孔、又はその疑いがある者 (3) 中毒性巨大結腸症、又はその疑いがある者 (4) 胃排出障害（胃不全麻痺）、又はその疑いがある者 (5) 腸管狭窄、又は高度な便秘（排便回数が週に2回以下又は下剤を常用している者）がある者 (6) 嘔吐反射障害の者、又は誤嚥を起こすおそれがある者 (7) 消化管手術歴のある者（虫垂切除術は除く） (8) グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G-6-PD）欠乏症と判明している者 (9) 腎機能障害（尿素窒素：25 mg/dL以上、又はクレアチニン：2 mg/dL以上）の者 (10) 肝機能障害（総ビリルビン：3.0 mg/dL以上、ALT：100 IU/L以上、又はAST：100 IU/L以上）の者 (11) 高度な心疾患（狭心症、心筋梗塞等）により治療を行っている者、又は治療が必要な者

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（NPF-08-01/C-01 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項 目</th><th>内 容</th></tr>
<tr><td>対 象
（続き）</td><td>(12) 不整脈のリスクが高い者（QT 延長、心筋梗塞、狭心症、心不全又は心筋症の既往又は合併がある者等）
(13) 脱水状態の者
(14) 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
(15) 大腸内視鏡検査以外の理由で入院している者
(16) 高カロリー輸液又は経腸栄養剤で栄養管理を行っている者
(17) 妊娠中又は妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性、及び治験期間中に妊娠を希望している女性
(18) けいれん発作の既往がある者又はけいれん発作のリスクが高い者
(19) 治験薬の有効成分に対してショック又は過敏症の既往のある者
(20) 同意取得前 4 ヵ月以内に他の治験薬を投与された者又は他の治験に参加中の者
(21) その他、治験責任（分担）医師が不適当と判断した者</td></tr>
<tr><td>目標症例数及び設定根拠</td><td>【目標症例数】
目標症例数は 600 例（1 群 200 例×3 群）とした。
目標症例数は治験薬投与例とし、未投与例は目標症例数に規定する症例数に含めないこととした。

【症例数設定の根拠】
米国での臨床試験及び国内での第 I/II 相試験（NPF-08-01/SE-01）の結果から、被験薬及び対照薬の有効率を 90%と仮定し、片側有意水準 0.025、非劣性の同等限界 Δ＝0.10、検出力 90%として、必要な症例数を求めたところ 190 例/群であった。これに治験薬投与前中止例を考慮し、目標被験者数を 1 群あたり 200 例、3 群合計 600 例と設定した。</td></tr>
<tr><td>使用薬剤（被験薬）</td><td>【NPF-08】
NPF-08 の組成を以下に示す。
<table><tr><th>NPF-08 の組成（480 mL あたり）</th><th>(g)</th></tr><tr><td>無水硫酸ナトリウム（Na_2SO_4）</td><td>17.51</td></tr><tr><td>硫酸カリウム（K_2SO_4）</td><td>3.13</td></tr><tr><td>硫酸マグネシウム水和物（$MgSO_4 \cdot 7H_2O$）</td><td>3.276</td></tr></table>
Lot 番号：[redacted]</td></tr>
<tr><td>使用薬剤（対照薬）</td><td>【NPF-08-MO：モビプレップ配合内用剤】
市販されているモビプレップ配合内用剤を購入し、日本製薬株式会社にて包装した製剤を対照薬 NPF-08-MO として用いた。
Lot 番号：[redacted]</td></tr>
</table>

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（NPF-08-01/C-01 試験）（続き）

項 目	内 容
投与方法（被験薬）	【NPF-08 2 日間分割投与群】 大腸内視鏡検査の前日と当日の 2 日間に分けて投与した。 大腸内視鏡検査前日の夕食は通常の食事（市販の検査食は不可）とし、NPF-08 の投与開始 2 時間前までに終了した。なお、夕食後は大腸内視鏡検査終了まで絶食とし、水又はお茶の摂取のみ可とした。 (1) 大腸内視鏡検査前日は、17～21 時に NPF-08 1 本（480 mL）の投与を開始し、その後、投与した NPF-08 の倍量の水（960 mL）を投与した。 (2) 大腸内視鏡検査当日は、大腸内視鏡検査実施予定時刻の 2 時間以上前から NPF-08 1 本（480 mL）の投与を開始し、その後、投与した NPF-08 の倍量の水（960 mL）を投与した。 大腸内視鏡検査当日の NPF-08 の投与中に排泄液が透明となった場合は、その時点で NPF-08 の投与を終了し、投与した NPF-08 の倍量の水を投与した。ただし、大腸内視鏡検査前日は、規定された投与量は必ず全量を投与し、排泄液が透明となった場合にも必ず翌日の投与を実施することとした。 なお、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。 NPF-08 及び水の投与速度は、10 分あたり 160 mL（30 分で 480 mL）を目安とした。 【NPF-08 当日 1 日投与群】 大腸内視鏡検査の当日に以下の I 期と II 期及び III 期に分けて投与した。 大腸内視鏡検査前日の夕食は通常の食事（市販の検査食は不可）とし、21 時までに終了した。なお、夕食後は大腸内視鏡検査終了まで絶食とし、水又はお茶の摂取のみ可とした。 (1) I 期は、大腸内視鏡検査実施予定時刻の 3 時間以上前から NPF-08 1 本（480 mL）の投与を開始し、その後、投与した NPF-08 の倍量の水（960 mL）を投与した。 (2) II 期は、NPF-08 半量（240 mL）を投与し、その後、投与した NPF-08 の倍量の水（480 mL）を投与した。 (3) III 期は、NPF-08 半量（240 mL）を投与し、その後、投与した NPF-08 の倍量の水（480 mL）を投与した。 I 期、II 期及び III 期の NPF-08 の投与中に排泄液が透明となった場合は、その時点で NPF-08 の投与を終了し、各期で投与した NPF-08 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 期の投与は行わないこととした（同様に II 期で排泄液が透明となった場合は III 期の投与は行わないこととした）。 なお、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。 NPF-08 及び水の投与速度は、10 分あたり 160 mL（30 分で 480 mL）を目安とした。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（NPF-08-01/C-01 試験）（続き）

項 目	内 容
投与方法（対照薬）	【NPF-08-MO 当日 1 日投与群】 大腸内視鏡検査の当日に以下の I 期と II 期に分けて投与した。 大腸内視鏡検査前日の夕食は通常の食事（市販の検査食は不可）とし、21 時までに終了した。なお、夕食後は大腸内視鏡検査終了まで絶食とし、水又はお茶の摂取のみ可とした。 (1) I 期は、大腸内視鏡検査実施予定時刻の 3 時間以上前から NPF-08-MO 1 L の投与を開始し、その後、投与した NPF-08-MO の半量の水（500 mL）を投与した。 (2) II 期は、I 期と同様に、NPF-08-MO を 1 L 投与し、その後、投与した NPF-08-MO の半量の水（500 mL）を投与した。 I 期及び II 期の NPF-08-MO の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。I 期で排泄液が透明となった場合は、II 期の投与は行わないこととした。 なお、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。 NPF-08-MO 及び水の投与速度は、1 時間あたり 1 L を目安とした。
併用禁止薬及び併用禁止療法	【併用禁止薬】 同意取得時に以下の薬剤を服用している場合、その被験者を除外するか、大腸内視鏡検査の前に薬剤を一時中止し、大腸内視鏡検査が終了するまで併用禁止とした。 (1) 下剤、浣腸剤（検査 2 日前から中止） (2) 止しゃ剤（検査 2 日前から中止） (3) 治験薬以外の腸管洗浄剤（検査 2 日前から中止） 【併用禁止療法】 同意取得から大腸内視鏡検査終了までの間の下部消化管内視鏡治療及び検査は禁止とした。ただし本治験の大腸内視鏡検査中に見つかった病変に対する、ホットバイオプシー、ポリペクトミー、内視鏡的粘膜切除術、それらに伴う止血術等は禁止としなかった。
観察・検査・評価項目及び時期	観察・検査・調査スケジュールを表 2.7.6.2-2 に示した。
評価項目及び評価基準	【有効性の評価】 (1) 主要評価項目 有効性の主要評価項目を、画像評価委員会が下記 5 段階の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症例の割合を有効率とした。 【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 各実施医療機関にて撮影された内視鏡画像は、実施医療機関、被験者、投与群及び画像撮影部位が無作為化された状態で、画像評価委員会（治験実施医療機関から独立した第三者の内視鏡専門医 3 名で組織）が評価した。 画像評価委員会の評価は、評価委員 1 名ずつが 5 部位（盲腸・上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸、直腸）の近位、遠位についてそれぞれ評価を行い、各部位においてそれぞれの評価委員の評価を決定した。1 部位の中で近位と遠位で評価スコアが異なる場合には、よりスコアの悪い方を採用し、総合評価とした（近位：1、遠位：2 の場合、2 を採用する）。 評価委員 3 名の総合評価スコアが異なる場合には、3 名の総合評価スコアの中央値を画像評価委員会の評価とし、この評価が 5 部位すべての部位で「1」又は「2」と判定された症例を全般的腸管洗浄効果における有効症例として取り扱った。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（NPF-08-01/C-01 試験）（続き）

項 目	内 容
評価項目及び評価基準（続き）	(2) 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 2) 腸管洗浄度評価スケールに基づく部位別腸管洗浄度 3) Ottawa スケールに基づく評価 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）の洗浄度を下記 5 段階（0～4）で評価し、腸管全体の液体量を下記 3 段階（0～2）で評価した。 Ottawa スケールの合計スコアは大腸 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を集計して算出した。 <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。 <腸管全体の液体量> 0：少量 1：中等量 2：多量 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 5) 治験薬投与量 6) 被験者の受容性評価 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 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 【安全性の評価】 治験薬投与開始から事後検査期までに観察された有害事象及び副作用の発現を評価した。 下記の項目より治験薬投与開始から事後検査期［大腸内視鏡検査 7 日（-3～＋7 日）後］までに観察された有害事象及び副作用の発現を調査し、重症度、因果関係等に関する集計を行い、対照薬群と比較した。 (1) 臨床検査 身体所見［臨床症状、バイタルサイン（血圧、脈拍及び体温）、12 誘導心電図］

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（NPF-08-01/C-01 試験）（続き）

項 目	内 容
解析方法	【解析対象集団】 ・Safety analysis set（SAS）：安全性解析対象集団 本治験に登録され、治験薬が投与された集団 ・Full analysis set（FAS）：最大の解析対象集団 本治験に登録され、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 有効性の解析については FAS を主解析としたが参考として PPS についても同様の解析を実施した。安全性解析については SAS を対象として実施した。 検定を行う際の有意水準は、両側 5%とした。信頼区間の信頼係数は両側 95%とした。人口統計学及び他の基準値の特性については、有意水準は両側 15%とした。 【人口統計学的及び他の基準値の特性の解析】 SAS、FAS 及び PPS をそれぞれ対象として、各投与群の被験者背景の計数値については頻度と割合（%）、計量値については要約統計量を算出した。 解析項目は性別、同意取得時点の年齢、スクリーニング期の体重、スクリーニング期の身長、大腸内視鏡検査実施理由、治験薬服用前 1 週間の排便回数、大腸内視鏡検査経験の有無、合併症及び糖尿病合併の有無とした。各 NPF-08 群と NPF-08-MO 群との対比較に偏りが認められた場合には、これらの該当項目の計数値の各層（水準）ごとに、主要評価項目の「有効率とその両側 95%信頼区間」を評価した。 【有効性の解析】 (1) 主要評価項目 主要評価項目を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とした。 画像評価委員会の評価により判定されたスコアに基づいて、治験薬投与群別に症例数及び有効率（%）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、腸管洗浄効果の各 NPF-08 群の有効率と 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し、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した。 (2) 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 内視鏡実施者の評価により判定されたスコアに基づいて、治験薬投与群別に症例数及び有効率（%）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。

表 2.7.6.2-1 試験方法の概要（NPF-08-01/C-01 試験）（続き）

項目	内容
解析方法（続き）	2) 腸管洗浄度評価スケールに基づく部位別腸管洗浄度 画像評価委員会及び内視鏡実施者による各部位の腸管洗浄度スケールの評価について、治験薬投与群別に集計した。各部位の評価スケールで「腸管洗浄度」が「1」であった症例の割合において各 NPF-08 群と NPF-08-MO 群との対比較を χ^2 検定により評価した。 3) Ottawa スケールに基づく評価 内視鏡実施者が実施した評価について、洗浄度を大腸 5 部位の部位別、治験薬投与群別に集計した。腸管全体の液体量に関して治験薬投与群別に集計した。また、Ottawa スケールの合計スコアは、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を治験薬投与群別に集計した。 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 腸管洗浄終了までの時間について、洗浄が未完了の症例を除いて、治験薬投与群別に要約統計量を算出し集計表を作成した。 5) 治験薬投与量 腸管洗浄終了までの治験薬投与量について、洗浄が未完了の症例を除いて、治験薬投与群別に要約統計量を算出し集計表を作成した。 6) 被験者の受容性評価 各受容性評価項目に対する評価結果について、治験薬投与群別に要約統計量を算出し集計表を作成した。 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 各画像評価委員の評価について、腸管部位別及び全体で、各画像評価委員間（A-B、B-C、C-A）の一致例数及び一致率（%）を算出した。また、κ（カッパ）係数による一致度を評価した。 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。 【安全性の解析】 治験薬投与開始後から事後観察期までに観察された有害事象及び副作用の発生を治験薬投与群別に比較検討した。なお、安全性の測定又は評価項目は以下のとおりとした。 (1) 有害事象及び副作用 有害事象については、器官分類、程度、治験薬との因果関係等の情報を含む一覧表を作成した。投与群ごとに程度別又は因果関係別に頻度及び発生率を算出した。副作用についても同様に集計した。有害事象、副作用の有無の割合について、各 NPF-08 群と NPF-08-MO 群との対比較を用いて検討した。 (2) 臨床検査 被験者ごとに各臨床検査項目の一覧表を作成した。測定時点・投与群ごとに要約統計量を算出した。 (3) バイタルサイン（血圧/脈拍/体温）の評価 被験者ごとに各所見の一覧表を作成した。 測定時点・投与群ごとに要約統計量を算出した。 (4) 12 誘導心電図 測定時点・投与群ごとに異常変動の有無を集計した。
施設名及び施設数	[redacted] 他 計 13 施設
治験期間	2019 年 1 月～2019 年 6 月

表 2.7.6.2-2 観察・検査・調査スケジュール（NPF-08-01/C-01 試験）

		スクリーニング期			治験薬投与期						
		同意取得※1	スクリーニング検査	被験者登録※2	内視鏡検査前日	内視鏡検査日				事後検査期※3	中止時※4
						内視鏡検査開始前	内視鏡検査開始前（治験薬投与終了後）	内視鏡検査中	内視鏡検査終了		
被験者背景調査（合併症等）			←							→	
治験薬・被験者日誌の交付※5				○							
治験薬投与	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					○					
身体所見	臨床症状の確認 バイタルサイン（血圧/脈拍/体温） 身長/体重※6 12誘導心電図		○				○			○	○
臨床検査	【中央測定】 血液学的検査 血液生化学的検査 尿検査		○							○	○
	【院内測定】 院内測定 （尿素窒素、クレアチニン、総ビリルビン、ALT、ASTのみ）		○ （必要時のみ※7）								
被験者の受容性評価※8							○				
併用薬剤/併用療法			←							→	○
内視鏡検査	内視鏡動画の録画 大腸各部位における画像撮影 腸管洗浄度評価スケールに基づく腸管洗浄度の評価 Ottawaスケールに基づく評価							○			
「盲検性確認書」記載									○		
有害事象※9					←					→	○

※1：内視鏡検査日を基点日（0日）として2ヶ月以内に行う。
※2：内視鏡検査前日（-1日）までに行う。
※3：内視鏡検査日を基点日（0日）として7日後に行う（許容範囲；-3日～+7日）。
※4：治験薬未投与症例は実施不要。
※5：NPF-08 2日間分割投与群のみ、事前に治験薬及び被験者日誌を交付する。
※6：身長、体重はスクリーニング期のみ測定。
※7：該当する臨床検査項目の3ヶ月以内のデータがなく、スクリーニング検査同日に被験者登録を実施する場合には、院内測定を実施し適格性の確認を行う。この場合も、臨床検査（中央測定）は実施する。
※8：被験者の受容性評価は、腸管洗浄終了から内視鏡検査開始までの間に実施する。
※9：有害事象が生じた場合には適切な治療を行い、有害事象が消失するまで、又は、治験責任医師（分担医師）が追跡不要と判断するまで追跡調査を行う。