2.7.6.2.2 試験成績

2.7.6.2.2.1 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

症例の内訳を図 2.7.6.2-1 に示した。

同意を取得し、スクリーニングを受けた 632 例のうち 618 例が登録された。

治験薬投与症例（無作為化症例）は、602 例（NPF-08 2 日間分割投与群 202 例、NPF-08 当日 1 日投与群 200 例及び NPF-08-MO 群 200 例）であった。

治験薬投与に至らなかった 16 例の未投与理由は、「同意撤回」が 7 例、「選択/除外基準違反」が 6 例、「治験責任医師の判断による」が 2 例及び「来院不可」が 1 例であった。

未完了症例は 17 例（NPF-08 2 日間分割投与群 11 例、NPF-08 当日 1 日投与群 1 例及び NPF-08-MO 群 5 例）であった。

未完了症例の理由別内訳は、「併用禁止薬を使用する/した」が 6 例（NPF-08 2 日間分割投与群 4 例、NPF-08 当日 1 日投与群 1 例及び NPF-08-MO 群 1 例）、「有害事象の発現」が 5 例（NPF-08 2 日間分割投与群 3 例、NPF-08 当日 1 日投与群 0 例及び NPF-08-MO 群 2 例）、「治験の継続困難」が 3 例（NPF-08 2 日間分割投与群 1 例、NPF-08 当日 1 日投与群 0 例及び NPF-08-MO 群 2 例）、「同意撤回」が 3 例（NPF-08 2 日間分割投与群 3 例、NPF-08 当日 1 日投与群 0 例及び NPF-08-MO 群 0 例）であった。

以上の結果、完了症例は 585 例（NPF-08 2 日間分割投与群 191 例、NPF-08 当日 1 日投与群 199 例及び NPF-08-MO 群 195 例）となった。

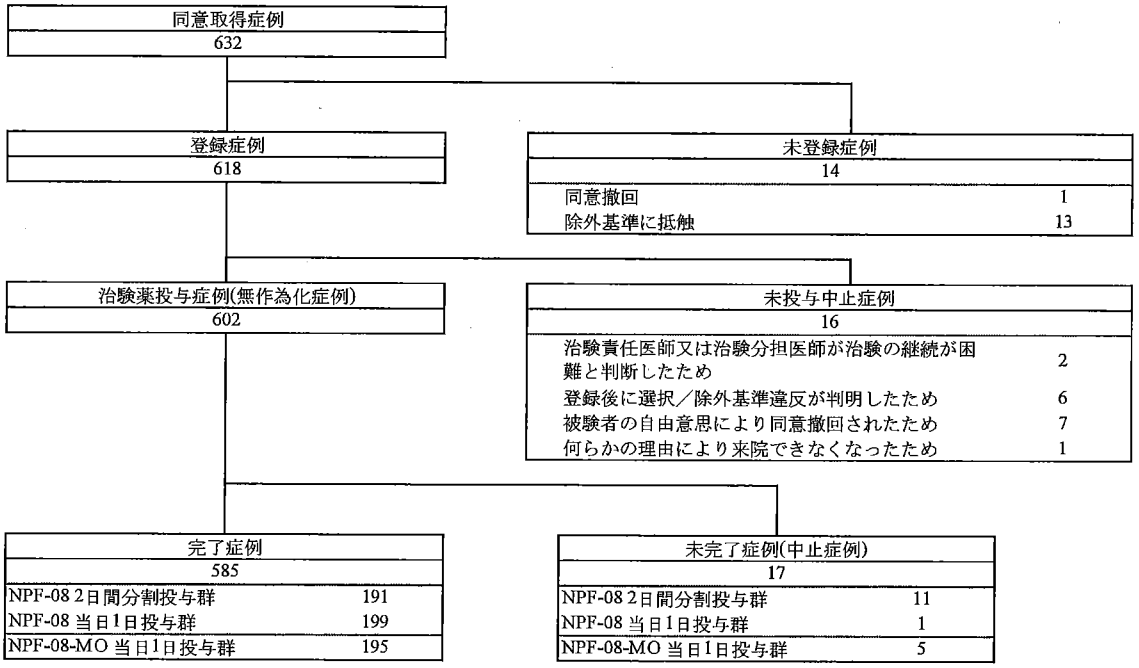


図 2.7.6.2-1 症例の内訳（NPF-08-01/C-01 試験）

(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 2.7.6.2-3 に示した。

被験者の性別の内訳は全体で男性が 58.0%、女性が 42.0%、年齢の平均値 ± 標準偏差は 53.5 ± 13.45 歳、体重の平均値 ± 標準偏差は 64.43 ± 13.116 kg、身長の平均値 ± 標準偏差は 164.79 ± 9.006 cm であった。

各項目の投与群間の比較で有意差は認められず、有効性及び安全性の解析に際して調整解析が必要となる不均衡は認められなかった。

表 2.7.6.2-3 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

2.7.6.2.2.2 有効性の解析

（1）主要評価項目

画像評価委員会が腸管洗浄度評価スケールに基づき評価した全般的腸管洗浄効果の有効率を表 2.7.6.2-4 に示した。

全般的腸管洗浄効果の有効率（95%信頼区間）は、NPF-08 2 日間分割投与群で 92.1%（87.5～95.4）、NPF-08 当日 1 日投与群で 97.0%（93.6～98.9）及び NPF-08-MO 群で 95.0%（91.0～97.6）であった。

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

引き続き実施された優越性検証では、NPF-08 当日 1 日投与群において優越性が検証できなかったため、NPF-08 2 日間分割投与群では優越性検証は実施しなかった。

表 2.7.6.2-4 画像評価委員会が腸管洗浄度評価スケールに基づき評価した全般的腸管洗浄効果の有効率（FAS）（NPF-08-01/C-01 試験）

解析対象集団: FAS

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

#: Clopper-Pearsonの正確法により算出

$: 漸近法により算出

1) NPF-08-MO群に対するNPF-08 2日間分割投与群の有効率の差

2) NPF-08-MO群に対するNPF-08 当日1日投与群の有効率の差

*: 有効率の差の95%信頼区間の下限 > -10%

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

（2）副次評価項目

1）内視鏡実施者が腸管洗浄度評価スケールに基づき評価した全般的腸管洗浄効果の有効率

内視鏡実施者が腸管洗浄度評価スケールに基づき評価した全般的腸管洗浄効果の有効率を表 2.7.6.2-5 に示した。

全般的腸管洗浄効果の有効率（95%信頼区間）は、NPF-08 2 日間分割投与群 86.1%（80.6～90.6）、NPF-08 当日 1 日投与群 89.0%（83.8～93.0）、NPF-08-MO 群 86.5%（81.0～90.9）であった。

NPF-08-MO 群に対する NPF-08 2 日間分割投与群及び NPF-08 当日 1 日投与群の有効率の差（95%信頼区間）は、-0.4%（-7.1～6.4）及び 2.5%（-3.9～8.9）であった。

表 2.7.6.2-5　内視鏡実施者が腸管洗浄度評価スケールに基づき評価した
全般的腸管洗浄効果の有効率（FAS）（NPF-08-01/C-01 試験）

解析対象集団: FAS

投与群		解析対象症例数	有効症例数	有効率(%)	有効率の95%信頼区間#	有効率の差(%)	有効率の差の95%信頼区間$	
NPF-08	2日間分割投与群	202	174	86.1	80.6～90.6	-0.4	-7.1～6.4	1)
	当日1日投与群	200	178	89.0	83.8～93.0	2.5	-3.9～8.9	2)
NPF-08-MO	当日1日投与群	200	173	86.5	81.0～90.9	-	-	

#: Clopper-Pearsonの正確法により算出

$: 漸近法により算出

1) NPF-08-MO群に対するNPF-08 2日間分割投与群の有効率の差

2) NPF-08-MO群に対するNPF-08 当日1日投与群の有効率の差

*: 有効率の差の95%信頼区間の下限 > 0%

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

2）腸管洗浄度評価スケールに基づく部位別腸管洗浄度

i）内視鏡画像評価委員会による評価

内視鏡画像評価委員会により評価された腸管洗浄度評価スケールに基づく部位別腸管洗浄度を表 2.7.6.2-6 に示した。

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

表 2.7.6.2-6 腸管洗浄度評価スケールに基づく部位別腸管洗浄度（画像評価委員会）（FAS）
（NPF-08-01/C-01 試験）

解析対象集団: FAS

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

(): 各投与群内の解析対象症例数に対する割合%
#: 中止・欠測症例は最悪値を代入して集計した。
腸管洗浄度評価スケール
1: 腸管内に残渣がほとんどみられず良好な観察が可能
2: 残渣が存在するが観察に支障をきたさない
3: 残渣の存在が観察に支障をきたす
4: 残渣が多く観察が不可能
5: 判定不能
腸管洗浄度評価スケール「1」の割合について
1) NPF-08-MO群とNPF-08 2日間分割投与群との比較
2) NPF-08-MO群とNPF-08 当日1日投与群との比較
*: $p<0.05$

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

ii) 内視鏡実施者による評価

内視鏡実施者により評価された腸管洗浄度評価スケールに基づく部位別腸管洗浄度を表 2.7.6.2-7 に示した。

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

表 2.7.6.2-7 腸管洗浄度評価スケールに基づく部位別腸管洗浄度（内視鏡実施者）（FAS）（NPF-08-01/C-01 試験）

解析対象集団: FAS

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

( ): 各投与群内の解析対象症例数に対する割合%

#: 中止・欠測症例は最悪値を代入して集計した。

腸管洗浄度評価スケール

1: 腸管内に残渣がほとんどみられず良好な観察が可能

2: 残渣が存在するが観察に支障をきたさない

3: 残渣の存在が観察に支障をきたす

4: 残渣が多く観察が不可能

5: 判定不能

腸管洗浄度評価スケール「1」の割合について

1) NPF-08-MO群とNPF-08 2日間分割投与群との比較

2) NPF-08-MO群とNPF-08 当日1日投与群との比較

*: $p<0.05$

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

3) Ottawa スケールに基づく評価

Ottawa スケールに基づく合計スコアを表 2.7.6.2-8 に示した。

Ottawa スケールに基づく合計スコアは、NPF-08 2 日間分割投与群で 4.2 ± 3.74（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、NPF-08 当日 1 日投与群で 4.2 ± 3.24、NPF-08-MO 群で 4.6 ± 3.35 であった。

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

表 2.7.6.2-8 Ottawa スケールに基づく合計スコア（FAS）（NPF-08-01/C-01 試験）

解析対象集団: FAS

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

*: p<0.05

#: 中止・欠測症例は最悪値を代入して集計した。

Ottawaスケールのスコア(腸管洗浄度) ＊評価対象部位：大腸3部位(盲腸・上行結腸、横行結腸・下行結腸、S状結腸・直腸)

0: Excellent、粘膜細部を鮮明に観察可能である。洗浄及び吸引は必要ない。

1: Good、やや黄色く染まっているが粘膜の細部が鮮明に観察できる。洗浄及び吸引は必要ない。

2: Fair、鮮明な視野を確保するために吸引のみを必要とする液体便がある。

3: Poor、粘膜細部及び輪郭の観察に支障をきたす残便があるが、吸引と洗浄を行えば、ある程度の観察は可能である。

4: Inadequate、吸引及び洗浄を行っても観察に支障をきたす。

Ottawaスケールのスコア(腸管全体の液体量) ＊評価対象部位：腸管全体

0: 少量

1: 中等量

2: 多量

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

4) 内視鏡当日の治験薬投与開始から腸管洗浄終了までの時間

内視鏡当日の治験薬投与開始から腸管洗浄終了までの時間を表 2.7.6.2-9 に示した。

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

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

表 2.7.6.2-9 内視鏡当日の治験薬投与開始から腸管洗浄終了までの時間（FAS）
（NPF-08-01/C-01 試験）

解析対象集団: FAS

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

治験薬投与開始から腸管洗浄終了までの時間(分) = 腸管洗浄終了時刻 - 治験薬投与開始時刻
#1: 洗浄未完了症例 (03-009, 05-010, 07-001, 07-009, 11-030, 11-039, 12-014, 12-017, 12-053, 13-006, 13-099) を除く
#2: 洗浄未完了症例 (12-048) を除く
#3: 洗浄未完了症例 (10-011, 10-032, 11-038, 11-065, 13-061) を除く
1) NPF-08 2日間分割投与群とNPF-08 当日1日投与群との比較
2) NPF-08-MO群とNPF-08 当日1日投与群との比較
*: p<0.05

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

5) 治験薬と水の合計投与量

治験薬と水の合計投与量の結果を表 2.7.6.2-10 に示した。

治験薬と水の合計投与量は NPF-08 2 日間分割投与群で 2866.9 ± 86.47 mL（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、NPF-08 当日 1 日投与群で 2384.3 ± 545.24 mL、NPF-08-MO 群で 2485.3 ± 571.79 mL であった。

また、NPF-08 の最大投与量（2880 mL）が投与された症例及び NPF-08-MO 群の最大投与量（3000 mL）が投与された症例の割合は、NPF-08 2 日間分割投与群で約 95%、NPF-08 当日 1 日投与群及び NPF-08-MO 群で約 50%であった。

表 2.7.6.2-10 治験薬と水の合計投与量（FAS）（NPF-08-01/C-01 試験）

解析対象集団: FAS

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

#1: 治験薬を規定量服用できなかった症例 (03-009, 05-010, 07-001, 11-030, 11-039) を除く
#2: 治験薬を規定量服用できなかった症例 (10-032, 11-065) を除く

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

6) 被験者の受容性評価

i) 受容性評価の要約統計量

被験者の受容性評価の要約統計量を表 2.7.6.2-11 に示した。

「治験薬の味」においては、NPF-08 2 日間分割投与群で 4.9 ± 2.43（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、NPF-08 当日 1 日投与群で 5.3 ± 2.37 及び NPF-08-MO 群で 6.4 ± 2.39 であった。

「治験薬の量」においては、NPF-08 2 日間分割投与群で 5.7 ± 1.77、NPF-08 当日 1 日投与群で 6.1 ± 2.15 及び NPF-08-MO 群で 5.9 ± 2.12 であった。

「治験薬投与後の水の量」においては、NPF-08 2 日間分割投与群で 6.7 ± 2.28、NPF-08 当日 1 日投与群で 7.2 ± 2.05 及び NPF-08-MO 群で 7.6 ± 1.90 であった。

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

表 2.7.6.2-11 被験者の受容性評価（要約統計量）（FAS）（NPF-08-01/C-01 試験）

解析対象集団: FAS

評価項目	投与群		解析対象 症例数	症例数	平均値	標準偏差	最小値	中央値	最大値
治験薬の味	NPF-08	2日間分割投与群#1	202	197	4.9	2.43	1	4.0	10
		当日1日投与群	200	200	5.3	2.37	1	5.0	10
	NPF-08-MO	当日1日投与群#2	200	198	6.4	2.39	1	7.0	10
治験薬の量	NPF-08	2日間分割投与群#1	202	197	5.7	1.77	3	5.0	10
		当日1日投与群	200	200	6.1	2.15	1	6.0	10
	NPF-08-MO	当日1日投与群#2	200	198	5.9	2.12	1	6.0	10
治験薬投与後の水の量	NPF-08	2日間分割投与群#1	202	197	6.7	2.28	1	7.0	10
		当日1日投与群	200	200	7.2	2.05	1	7.0	10
	NPF-08-MO	当日1日投与群#2	200	198	7.6	1.90	1	7.0	10
この前処置の受け入れやすさ（次回この前処置薬を選ぶか）	NPF-08	2日間分割投与群#1	202	197	6.6	2.59	1	7.0	10
		当日1日投与群	200	200	7.3	2.26	1	7.0	10
	NPF-08-MO	当日1日投与群#2	200	198	7.0	2.37	1	7.0	10

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

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

被験者の受容性評価(10段階)

治験薬の味: 10 (飲みやすい) ～1 (飲みにくい)

治験薬の量: 10 (もっと飲めた) ～1 (多くて飲みきれなかった)

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

この前処置の受け入れやすさ(次回この前処置薬を選ぶか): 10 (この前処置薬を選ぶ) ～1 (他の前処置薬を選ぶ)

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

ii) 受容性評価の分割表

被験者の受容性評価を 2 分割（5 点以下、6 点以上）にした分割表を表 2.7.6.2-12 に示した。

各項目で 6 点以上の評価の割合は、「治験薬の味」においては、NPF-08 2 日間分割投与群で 39.1%、NPF-08 当日 1 日投与群で 45.5%及び NPF-08-MO 群で 66.5%であった。

「治験薬の量」においては、NPF-08 2 日間分割投与群で 45.5%、NPF-08 当日 1 日投与群で 55.0%及び NPF-08-MO 群で 53.0%であった。

「治験薬投与後の水の量」においては、NPF-08 2 日間分割投与群で 65.3%、NPF-08 当日 1 日投与群で 78.0%及び NPF-08-MO 群で 85.5%であった。

「この前処置の受け入れやすさ」においては、NPF-08 2 日間分割投与群で 67.8%、NPF-08 当日 1 日投与群で 78.5%及び NPF-08-MO 群で 77.5%であった。

表 2.7.6.2-12 被験者の受容性評価（分割表）（FAS）（NPF-08-01/C-01 試験）

解析対象集団: FAS

評価項目	投与群		解析対象症例数	除外症例数	被験者の受容性評価 5点以下	被験者の受容性評価 6点以上
治験薬の味	NPF-08	2日間分割投与群#1	202	5	118(58.4)	79(39.1)
		当日1日投与群	200	0	109(54.5)	91(45.5)
	NPF-08-MO	当日1日投与群#2	200	2	65(32.5)	133(66.5)
治験薬の量	NPF-08	2日間分割投与群#1	202	5	105(52.0)	92(45.5)
		当日1日投与群	200	0	90(45.0)	110(55.0)
	NPF-08-MO	当日1日投与群#2	200	2	92(46.0)	106(53.0)
治験薬投与後の水の量	NPF-08	2日間分割投与群#1	202	5	65(32.2)	132(65.3)
		当日1日投与群	200	0	44(22.0)	156(78.0)
	NPF-08-MO	当日1日投与群#2	200	2	27(13.5)	171(85.5)
この前処置の受け入れやすさ（次回この前処置薬を選ぶか）	NPF-08	2日間分割投与群#1	202	5	60(29.7)	137(67.8)
		当日1日投与群	200	0	43(21.5)	157(78.5)
	NPF-08-MO	当日1日投与群#2	200	2	43(21.5)	155(77.5)

( ): 各投与群内の解析対象症例数に対する割合%

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

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

5.3.5.1-6 NPF-08-01/C-01 試験 表 11.4-12 を引用

7) 画像評価委員間の腸管洗浄度評価スケールに基づく腸管洗浄度の一致率

画像評価委員間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は、投与群及び評価部位に依存することなく、各群で同様の傾向であった。

8) 画像評価委員会と内視鏡実施者の腸管洗浄度評価スケールに基づく腸管洗浄度の一致率

画像評価委員会と内視鏡実施者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は、投与群間の比較では同様の傾向であったが、評価部位間の比較ではいずれの投与群においても盲腸・上行結腸で低くなる傾向があった。

2.7.6.2.2.3 安全性の解析

(1) 有害事象

1) 有害事象の内容と発現頻度

SAS における有害事象の発現頻度と発現割合を表 2.7.6.2-13 に、副作用（因果関係が否定できない有害事象）の発現頻度と発現割合を表 2.7.6.2-14 に示した。

投与群別の有害事象の発現割合は、NPF-08 2 日間分割投与群で 9.4%（19/202 例）、NPF-08 当日 1 日投与群で 4.0%（8/200 例）、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。

比較的よくみられる有害事象として、いずれかの投与群で 1%以上に発現した有害事象は、NPF-08 2 日間分割投与群では“悪心”及び“嘔吐”が各 2.0%（4/202 例）、NPF-08-MO 群では“上咽頭炎”が 1.5%（3/200 例）及び“尿中蛋白陽性”が 1.0%（2/200 例）であった。NPF-08

当日 1 日投与群では 1%以上に発現した有害事象はなかった。

投与群別の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）、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。

比較的よくみられる副作用として、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）、NPF-08-MO 群では“尿中蛋白陽性”が 1.0%（2/200 例）であった。NPF-08 当日 1 日投与群では 1%以上に発現した副作用はなかった。

表 2.7.6.2-13 有害事象の発現頻度と発現割合（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%)
心臓障害	2(1.0)	1(0.5)	2(1.0)
心房細動	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
期外収縮	1(0.5)	1(0.5)	0(0.0)
洞性頻脈	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)
胃腸障害	10(5.0)	4(2.0)	3(1.5)
腹部不快感	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
腹部膨満	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
腹痛	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
上腹部痛	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
胃食道逆流性疾患	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
悪心	4(2.0)	1(0.5)	1(0.5)
直腸炎	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
歯の知覚過敏	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
歯痛	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
嘔吐	4(2.0)	1(0.5)	1(0.5)
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)
悪寒	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
発熱	1(0.5)	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)
上咽頭炎	1(0.5)	1(0.5)	3(1.5)
咽頭炎	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	4(2.0)	0(0.0)	6(3.0)
血圧低下	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
心電図Ｑ波	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
心電図ＱＴ延長	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
脈拍異常	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
白血球数増加	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
心電図異常Ｑ波	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
尿中蛋白陽性	1(0.5)	0(0.0)	2(1.0)
代謝および栄養障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
脱水	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
神経系障害	0(0.0)	1(0.5)	1(0.5)
浮動性めまい	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
失神寸前の状態	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
腎および尿路障害	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
血尿	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
皮膚および皮下組織障害	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
蕁麻疹	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
血管障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
高血圧	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)

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 を引用

表 2.7.6.2-14 副作用の発現頻度と発現割合（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%)
心臓障害	1(0.5)	0(0.0)	1(0.5)
期外収縮	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
洞性頻脈	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
胃腸障害	9(4.5)	1(0.5)	2(1.0)
腹部不快感	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
腹部膨満	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
胃食道逆流性疾患	0(0.0)	1(0.5)	0(0.0)
悪心	4(2.0)	0(0.0)	1(0.5)
嘔吐	4(2.0)	0(0.0)	1(0.5)
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)
悪寒	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
発熱	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
臨床検査	2(1.0)	0(0.0)	5(2.5)
心電図Ｑ波	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
心電図ＱＴ延長	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
白血球数増加	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
心電図ＳＴ－Ｔ部分異常	1(0.5)	0(0.0)	0(0.0)
尿中蛋白陽性	1(0.5)	0(0.0)	2(1.0)
代謝および栄養障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
脱水	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
血管障害	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)
高血圧	0(0.0)	0(0.0)	1(0.5)

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 を引用

2) 有害事象の程度別発現頻度

有害事象の程度の内訳は、NPF-08 2 日間分割投与群では軽度が 6.9%（14/202 例）、中等度が 1.5%（3/202 例）、高度が 1.0%（2/202 例）、NPF-08 当日 1 日投与群では軽度が 2.5%（5/200 例）、中等度が 1.5%（3/200 例）、高度が発現なし、NPF-08-MO 群では軽度が 5.0%（10/200 例）、中等度が 1.5%（3/200 例）、高度が 1.0%（2/200 例）であった。

軽度では、NPF-08 2 日間分割投与群で発現した“嘔吐”[2.0%（4/202 例）]及び“悪心”[1.0%（2/202 例）]、並びに NPF-08-MO 群で発現した“尿中蛋白陽性”[1.0%（2/200 例）]が比較的よくみられた有害事象であった。中等度では、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 1 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 1 例、並びに NPF-08-MO 群で“上咽頭炎”が 2 例及び“脱水”が 1 例に発現した。高度では、NPF-08 2 日間分割投与群で“悪心”が 2 例及び NPF-08-MO 群で“悪心”及び“高血圧”が各 1 例に発現した。

副作用の程度の内訳は、NPF-08 2 日間分割投与群では軽度が 5.4%（11/202 例）、中等度が発現なし、高度が 1.0%（2/202 例）、NPF-08 当日 1 日投与群では軽度が 0.5%（1/200 例）、中等

度及び高度が発現なし、NPF-08-MO 群では軽度が 3.0%（6/200 例）、中等度が 0.5%（1/200 例）、高度が 1.0%（2/200 例）であった。

軽度では、NPF-08 2 日間分割投与群で発現した“嘔吐”［2.0%（4/202 例）］及び“悪心”［1.0%（2/202 例）］並びに NPF-08-MO 群で発現した“尿中蛋白陽性”［1.0%（2/200 例）］が比較的よくみられた副作用であった。中等度では、NPF-08-MO 群で“脱水”が 1 例に発現した。高度では、NPF-08 2 日間分割投与群で“悪心”が 2 例及び NPF-08-MO 群で“悪心”及び“高血圧”が各 1 例に発現した。

3） 有害事象の発現時期別発現頻度

有害事象の発現時期別の発現割合の内訳は、NPF-08 2 日間分割投与群では内視鏡検査前日が 3.5%（7/202 例）、内視鏡検査日が 4.5%（9/202 例）、投与完了翌々日以降が 1.5%（3/202 例）であり、投与完了翌日の発現はなかった。

NPF-08 当日 1 日投与群では内視鏡検査日が 2.5%（5/200 例）、投与完了翌日が 0.5%（1/200 例）、投与完了翌々日以降が 1.0%（2/200 例）であった。

NPF-08-MO 群では内視鏡検査日が 4.0%（8/200 例）、投与完了翌日が 0.5%（1/200 例）、投与完了翌々日以降が 3.0%（6/200 例）であった。

副作用の発現時期別の発現割合の内訳は、NPF-08 2 日間分割投与群では内視鏡検査前日が 3.5%（7/202 例）、内視鏡検査日が 2.5%（5/202 例）、投与完了翌々日以降が 0.5%（1/202 例）であり、投与完了翌日の発現はなかった。NPF-08 当日 1 日投与群では投与完了翌々日以降が 0.5%（1/200 例）であり、内視鏡検査日及び投与完了翌日の発現はなかった。NPF-08-MO 群では内視鏡検査日が 3.5%（7/200 例）、投与完了翌々日以降が 1.0%（2/200 例）であり、投与完了翌日の発現はなかった。

NPF-08 投与群と NPF-08-MO 群の比較では、NPF-08 2 日間分割投与群では内視鏡検査前日及び内視鏡検査日に発現割合が高い傾向があった（3.5%及び 2.5%）が、NPF-08-MO 群では内視鏡検査日にのみ発現割合が高い傾向があった（3.5%）。NPF-08 当日 1 日投与群では投与完了翌々日以降の 1 例（0.5%）のみの発現であった。投与完了翌日はいずれの群でも有害事象の発現はなかったが、投与完了翌々日以降はいずれの群でも有害事象の発現が認められた（0.5%～1%）。

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

死亡は認められなかった。

ii） その他の重篤な有害事象

その他の重篤な有害事象は認められなかった。

iii） 他の重要な有害事象及び中止に至った有害事象

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は、NPF-08 2 日間分割投与群で 7 例（治験薬投与中止 3 例を含む）、NPF-08 当日 1 日投与群で 3 例、NPF-08-MO 群で 5 例（治験薬投与中止 1 例を含む）に認められた。そのうち治験薬投与中止に至った有害事象の内訳は、“悪心”が 4 例（NPF-08 2 日間分割投与群で 3 例及び NPF-08-MO 群で 1 例）及び“悪寒”が 1 例（NPF-08 2 日間分割投与群）であり、いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。

(2) 臨床検査

有害事象と判定された臨床検査値異常として、NPF-08 2 日間分割投与群で“尿中蛋白陽性”が 1 例、NPF-08-MO 群で“尿中蛋白陽性”が 2 例、“白血球数増加”が 1 例に認められた。有害事象の程度はいずれも軽度であった。NPF-08-MO 群の“尿中蛋白陽性”の 1 例（03-008）は処置なしで転帰は不変であったが、他の 3 例は処置なしで消失・軽快した。いずれも治験薬との因果関係は否定されなかった。NPF-08 当日 1 日投与群での発現はなかった。

その他、治験期間を通して、臨床的に重要な臨床検査値の変動は認められなかった。

(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。

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“心房細動”、“洞性頻脈”、“心電図 Q 波”、“心電図 QT 延長”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。

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。

2.7.6.2.3 結論

2.7.6.2.3.1 有効性の結論

(1) 主要評価項目

全般的腸管洗浄効果の有効率（95%信頼区間）は、NPF-08 2 日間分割投与群で 92.1%（87.5～95.4）、NPF-08 当日 1 日投与群で 97.0%（93.6～98.9）及び NPF-08-MO 群で 95.0%（91.0～97.6）であった。NPF-08-MO 投与群に対する NPF-08 2 日間分割投与群及び NPF-08 当日 1 日投与群の有効率の差とその両側 95%信頼区間がそれぞれ-2.9%（-7.7～1.9）及び 2.0%（-1.8～5.8）であり、各 NPF-08 投与群とも NPF-08-MO 投与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%を上回ったことから、両群の NPF-08-MO 群に対する非劣性が検証された。優越性検証の結果、優越性は検証されなかった。

(2) 副次評価項目

1) 内視鏡実施者が評価した全般的腸管洗浄効果の有効率（95%信頼区間）は、NPF-08 2 日間分割投与群で 86.1%（80.6～90.6）、NPF-08 当日 1 日投与群で 89.0%（83.8～93.0）、NPF-08-MO 群で 86.5%（81.0～90.9）であった。

2) 画像評価委員会により評価された腸管洗浄度評価スケールに基づく部位別腸管洗浄度では、盲腸・上行結腸において「腸管洗浄度」が「1（洗浄度が最も良い）」であった症例の割合は、NPF-08 当日 1 日投与群で 92.0%であり、NPF-08-MO 群の 82.0%と比較して有意に高かった（$p = 0.002$）。一方で、下行結腸においては、NPF-08 2 日間分割投与群で 91.1%であり、NPF-08-MO 群の 96.0%と比較して有意に低かった（$p = 0.045$）。その他の部位及び内視鏡実施者による評価では、各 NPF -08 群と NPF-08-MO 群との間で有意差は認められなかった。

3) Ottawa スケールに基づく合計スコアの評価は、NPF-08 2 日間分割投与群で 4.2 ± 3.74（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、NPF-08 当日 1 日投与群で 4.2 ± 3.24、NPF-08-MO 群で 4.6 ± 3.35 であり、各 NPF-08 投与群と NPF-08-MO 群との比較では、いずれも有意な差は認められなかった。

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は、NPF-08 2 日間分割投与群で 119.0 ± 45.01 分（平均値 ± 標準偏差、以下同様）、NPF-08 当日 1 日投与群で 170.2 ± 57.44 分及び NPF-08-MO 群で 165.2 ± 51.31 分であった。NPF-08 2 日間分割投与群と NPF-08 当日 1 日投与群との比較（t 検定）では、NPF-08 2 日間分割投与群は NPF-08 当日 1 日投与群と比べて腸管洗浄終了までの時間が有意に短かった（$p < 0.001$）。

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

6) 受容性評価の結果は下記のとおりであった。

「治験薬の味」においては、NPF-08 2 日間分割投与群で 4.9 ± 2.43 (平均値 ± 標準偏差、以下同様)、NPF-08 当日 1 日投与群で 5.3 ± 2.37 及び NPF-08-MO 群で 6.4 ± 2.39 であった。

「治験薬の量」においては、NPF-08 2 日間分割投与群で 5.7 ± 1.77、NPF-08 当日 1 日投与群で 6.1 ± 2.15 及び NPF-08-MO 群で 5.9 ± 2.12 であった。

「治験薬投与後の水の量」においては、NPF-08 2 日間分割投与群で 6.7 ± 2.28、NPF-08 当日 1 日投与群で 7.2 ± 2.05 及び NPF-08-MO 群で 7.6 ± 1.90 であった。

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

以上より、NPF-08 当日 1 日投与群及び NPF-08 2 日間分割投与群の NPF-08-MO 群に対する腸管洗浄効果における非劣性が検証された。副次評価項目においても NPF-08 当日 1 日投与群及び NPF-08 2 日間分割投与群は NPF-08-MO 群と同様の有効性を示し、本剤の有効性が認められた。

2.7.6.2.3.2 安全性の結論

死亡及びその他の重篤な有害事象はいずれの投与群においても認められなかった。

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)、NPF-08-MO 群で 7.5% (15/200 例) であり、NPF-08 当日 1 日投与群で最も発現割合が低かった。各 NPF-08 群と NPF-08-MO 群との対比較 ($\chi 2$ 検定) で有意差はみられなかった。比較的よくみられた有害事象として、いずれかの投与群で 1%以上に発現した有害事象は、NPF-08 2 日間分割投与群では“悪心”及び“嘔吐”が各 2.0% (4/202 例)、NPF-08-MO 群では“上咽頭炎”が 1.5% (3/200 例) 及び“尿中蛋白陽性”が 1.0% (2/200 例) であった。NPF-08 当日 1 日投与群では 1%以上に発現した有害事象はなかった。

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)、NPF-08-MO 群で 4.5% (9/200 例) であり、NPF-08 当日 1 日投与群で最も発現割合が低かった。各 NPF-08 投与群と NPF-08-MO 群との対比較 ($\chi 2$ 検定) 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 ($p = 0.010$) が、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。

臨床検査値、血圧、脈拍数、体温又は心電図については、有害事象となったもの以外に、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

以上より、各投与群では安全性に懸念すべき問題はないと考えられた。

2.7.6.2.3.3 結論

大腸内視鏡検査受診者を対象に NPF-08 を当日 1 日投与又は 2 日間分割投与したとき、NPF-08-MO の当日 1 日投与と同様の有効性が認められた。また、安全性についても、各投与群で新たな懸念事項はなく、臨床的に問題となる事象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。

2.7.6.3 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）]

資料番号：5.3.5.2-1（参考資料）

中等度の腎疾患患者、軽度又は中等度の肝疾患患者及び健康成人にBLI800（経口硫酸塩溶液）を腸管洗浄剤として投与したときの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。

2.7.6.3.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.3-1 に示した。

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（BLI800-202試験）

項目	内容
治験の目的	中等度の腎疾患患者、軽度又は中等度の肝疾患患者及び健康成人を対象に腸管洗浄剤としてBLI800（経口硫酸塩溶液）を投与したときの安全性及び臨床検査値への影響並びに薬物動態を評価する。
治験デザイン	単施設、非盲検、薬物動態試験
対象	【対象患者】 患者群として、中等度腎疾患患者［Moderate renal disease （MRD）：Food and Drug Administration (FDA) Group 3］及び軽度～中等度の肝疾患患者［Mild-moderate hepatic disease （M/MHD）：Child-Pugh 分類A又はB］を対象とした。対照群として、健康成人を対象とし、半数は年齢、体格指数（body mass index：BMI）、性別、及び人種が肝疾患患者群と一致する者とし、残り半数は腎疾患患者群と一致する者とした。 【選択基準】 下記の基準をすべて満たす患者を本試験に組み入れた。 (1) 男性又は女性の成人で、以下のいずれかの条件に適合した患者 ・Child-Pugh 分類A又はBの肝機能障害患者 ・中等度（FDA Group 3の中等度腎機能障害：クレアチニンクリアランス 30～49 mL/min）の腎疾患患者 ・本試験に組み入れられた軽度～中等度の肝疾患患者（Child-Pugh 分類A又はB）及び中等度の腎疾患患者と人口統計学的特性（年齢 ±7歳、BMI ±5、性別、人種）が一致する健康成人 (2) 肝疾患患者及び中等度腎疾患患者の場合、身体所見、臨床検査プロファイル、既往歴、及び心電図より、治験責任医師が原疾患以外には健康状態に臨床的に重大な所見は認められないと判断した患者 (3) 避妊手術（子宮摘出術、両側卵巣摘出術、若しくは両側卵管結紮術）を行っていない、又は閉経後2年未満の女性の場合、スクリーニング時から試験完了までの期間に以下の避妊法のいずれか1つを使用する/当てはまることに同意した患者 ・3ヵ月以上前から使用するホルモン剤（経口、経皮パッチ、埋め込み式、又は注射用避妊薬） ・バリア法（男性用コンドーム及び殺精子剤、又は女性用コンドーム及び殺精子剤） ・3ヵ月以上前から使用する子宮内避妊具 ・同性パートナー ・6ヵ月以上前に精管切除を行ったパートナー (4) 本人の自由意志により本試験の参加について、書面により同意した患者

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（BLI800-202 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項 目</th><th>内 容</th></tr>
<tr><td>対 象
（続き）</td><td>【除外基準】
下記の基準のいずれかに該当する患者を本試験から除外した。
(1) 消化管閉塞、重度の潰瘍性大腸炎、胃内容うっ滞、腸管穿孔、中毒性大腸炎、若しくは中毒性巨大結腸がある患者又はそれらの疑いがある患者
(2) 誤嚥性肺炎の危険因子となる意識障害のある患者
(3) スクリーニング来院時の臨床検査結果に基づき、制御できない臨床的に重大な既存の電解質異常（高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高リン酸血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、脱水症、又は利尿剤若しくはアンギオテンシン変換酵素阻害剤の使用に起因する二次的影響）を有すると治験責任医師が判断した患者
(4) ニューヨーク心臓学会（NYHA 分類）の心機能分類グレードIII若しくはIVのうっ血性心不全の既往歴又は所見がある患者
(5) 妊娠中若しくは授乳中の患者、又は本試験中に妊娠する意思のある患者
(6) 妊娠可能な女性で、妊娠検査の実施を拒否した患者
(7) 過去 30 日以内に手術、医薬品、又は医療機器の臨床試験に参加した患者
(8) マグネシウム、硫酸、クエン酸、若しくはスクラロースにアレルギー又は有害反応の既往歴がある患者
(9) 試験開始前の 30 日以内に 1 パイント以上の献血を行った患者
(10) 試験開始前の 7 日以内に血漿供血を行った患者
(11) 試験開始前の 30 日以内に異常な食事制限を行った患者、又は食習慣に大きな変化があった患者
(12) 過去 1 ヵ月間に腸管洗浄処置を受けた患者、治験薬投与前の 5 日（120 時間）以内に下剤を服用した患者、又は下剤を毎日服用する必要がある患者
(13) 試験の実施手順を遵守する能力がないなどの何らかの理由により、治験責任医師が本試験に組み入れられないと判断した患者</td></tr>
<tr><td>目標症例数及び設定根拠</td><td>【目標症例数】
肝疾患患者群及び腎疾患患者群：それぞれ最大 6 例
健康成人群：6 例</td></tr>
<tr><td>使用薬剤</td><td>BLI800（経口硫酸塩溶液）
<table><tr><th>組成</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>1 日投与
・午前 6 時： BLI800 ボトル 1 本（約 180 mL）を提供された混合カップに注いで、これに水を約 480 mL の線まで加えて全体を約 480 mL に希釈し、15 分かけて全量を投与した。その後、1～3 時間かけて約 480 mL カップ 2 杯の水を投与した。
・午後 6 時： BLI800 ボトル 1 本（約 180 mL）を提供された混合カップに注いで、これに水を約 480 mL の線まで加えて全体を約 480 mL に希釈し、15 分かけて全量を投与した。その後、1～3 時間かけて約 480 mL カップ 2 杯の水を投与した。
食事制限
・投与前日は、午後 8 時までに夕食（軽食）を済ませることとした。投与前日の午後 8 時から投与当日の午後 8 時まで、固形物の食事は不可とし、水又は Clear Liquid Diet の摂取のみ可とした。ただし、ミネラルウォーターや、硫酸塩若しくはマグネシウムを含む飲料は摂取不可とした。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（BLI800-202 試験）（続き）

項 目	内 容
併用禁止薬及び併用禁止療法	スクリーニング来院時の臨床検査結果に基づき、制御できない臨床的に重大な既存の電解質異常（高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高リン酸血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、脱水症、又は利尿剤若しくはアンギオテンシン変換酵素阻害剤の使用に起因する二次的影響）を有する患者を本試験から除外した。また、入院の 5 日前に下剤の使用を中止することを拒否した患者も除外した。
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 2.7.6.3-2 に示した。
評価項目及び評価基準	【安全性の評価】 (1) 有害事象 試験期間中に発現したすべての有害事象を試験担当医師及び/又は看護師に報告するように被験者に指示した。更に、Day 2 の治験実施施設退院前に、有害事象についての質問票に記入するように指示した。 (2) バイタルサイン スクリーニング時、投与前（Day -1）、治験薬投与日（Day 1）の投与 1 回目の 1、2、4、8、及び 12 時間後、投与 2 回目の 4 時間後、Day 2 の退院時、並びに Day 3 及び Day 6 にバイタルサイン（体重、座位で 5 分間安静後の血圧及び脈拍）の測定を行った。スクリーニング時、Day -1、Day 1 及び Day 2 の投与前に 12 誘導心電図を測定し、評価を行った。 (3) 臨床検査 血液学的検査は、Day 1 の 1 回目の投与前、Day 2 の正午、並びに Day 3 及び Day 6 の正午前に実施した。 血液生化学的検査は、Day 1 の 1 回目の投与前、2 回目の投与前、2 回目の投与の 12 時間後、並びに Day 3 及び Day 6 の正午前に実施した。 尿検査用検体として、Day 1 の 1 回目の投与前、投与 1 回目の 6～12 及び 12～24 時間後、並びに Day 3 及び Day 6 の正午前に排泄尿を採取した。なお、蓄尿期間中は蓄尿から検体を採取した。 (4) 薬物濃度測定 Day 1 の投与 1 回目の約 10 分前、投与 1 回目の 1、2、4、8、及び 10 時間後、投与 2 回目の約 10 分前、投与 2 回目の 1、2、4、8、12 及び 18 時間後、並びに Day 3 及び Day 6 の正午前に採血を行い、血清中硫酸イオン濃度の測定を行った。 Day 1 の投与 1 回目の 0～6、6～12、12～24、及び 24～30 時間後に分けて蓄尿を実施し、また、1 回目の投与前、並びに Day 3 及び Day 6 の正午前に排泄尿を 1 回採取した。これらの検体を用いて尿中硫酸イオン濃度の測定を行った。
解析方法	【安全性の解析】 本試験では intent-to-treat（ITT）解析対象集団のみを対象として解析を行った。組入れ後に治験薬の投与を受けたすべての被験者を ITT 解析対象集団とした。 すべての統計学的解析は、SAS® Version 8.2 以上の統計ソフトウェアを用いて実施した。薬物動態パラメーターは、ノンコンパートメント薬物動態解析ソフトウェア PK Solutions 2.0（Summit Research Services 社）を用いて算定した。連続変数に対して算出する記述的統計量は、平均値、中央値、標準偏差、最小値、及び最大値とした。カテゴリー変数に対しては、各カテゴリーの数及び割合%を適宜示した。欠測値はそのままとし、欠測値の補正は実施しなかった。 (1) 有害事象 有害事象は被験者群ごとに一覧表で示した。一覧表には、報告された有害事象用語、被験者群、並びに治験責任医師による重症度及び治験薬との関連性の評価を示した。すべての有害事象は「試験治療下での発現」の基準に基づいて評価され、症状又は所見が投与 1 回目の前には認められず、治験薬投与後に発生した、又は投与前の状態と比較して悪化した場合に、「試験治療下で発現した」有害事象とみなした。

表 2.7.6.3-1 試験方法の概要（BLI800-202 試験）（続き）

項 目	内 容
解析方法（続き）	(2) 臨床検査 血液生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査の分析結果は、被験者群ごとに記述的統計量とともに表に示した。また、健康成人群と各患者群間の差について、一元配置分散分析を行った。血液生化学的検査、血液学的検査、及び尿検査で臨床的に重大な所見が認められた場合には、被験者の一覧表の該当する分析結果に目印を付け、被験者群ごとに示した。 (3) 薬物動態 血清中硫酸濃度及び薬物動態パラメーターを記述的統計量（数、平均、標準偏差、変動係数%、標準誤差、最小値、及び最大値）とともに表に示した。薬物動態パラメーター（C_{max}、C_{min}、T_{max}、λ_z、$T_{1/2}$、AUC_{0-t}、$AUC_{0-\infty}$、及び AUC_{0-tau}）はノンコンパートメント法を用いて血清中硫酸濃度時間データからコンピューターにより算出した。 尿中排泄量、累積尿中排泄量、累積排泄率%、排泄速度、Kel、及び $T_{1/2}$ は PK Solutions（Summit Research Services 社）又は SAS. 2、3 若しくは 4 を用いて算出した。対数変換排泄速度時間曲線の終末直線データから線形回帰法により Kel（= -2.30 × 傾き）を推定した。$T_{1/2}$ は ln 2 / Kel として算出した。解析には名目上の時点ではなく、実際に測定した時点を使用した。血清中薬物動態パラメーターはベースライン補正した血清中濃度［投与前濃度 - 投与時（0 hour）濃度］を用いて算出した。ベースライン補正後に負の値となった血清中濃度は任意の小さい数値 1 として、曲線の終末相消失部分を推定した。AUC_{0-tau} の算出には投与後 24 時間の時点を用いた。健康成人群と各患者群間の薬物動態パラメーターの差について、分散分析を行い、体重補正後に対数変換した AUC_{0-t}、AUC_{0-tau}、C_{min} 及び C_{max} に対して幾何平均比及び 90%信頼区間を示した。$T_{1/2}$ 及び T_{max} については、Wilcoxon 検定統計量に基づいて健康成人群と各患者群の群間差を検証した。平均（標準誤差）血清中硫酸濃度の経時的推移を被験者群ごとに図で示した。 各採尿時点又は 0～30 時間の累積期間に対して、尿中硫酸排泄パラメーター（硫酸濃度、尿量、尿中排泄量、累積尿中排泄量、累積排泄率%、排泄速度、及び投与後 30 時間の累積尿中排泄量）を算出した。尿中硫酸パラメーターは記述的統計量（数、平均、標準偏差、変動係数%、標準誤差、最小値、及び最大値）と共に表に示した。投与後 30 時間の累積尿中排泄量及び排泄率については、Wilcoxon 検定統計量に基づいて健康成人群と各患者群の群間差を検証した。平均（標準誤差）尿中硫酸濃度の経時的推移を被験者群ごとに示した。
施設名及び施設数	[redacted] 計 1 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.3-2 観察・検査・調査スケジュール（BLI800-202 試験）

		Study Day[1]			
Procedure	**Screening (Day -30 to -4)**	**Day -1**	**Day 1**	**Day 2**	**Day 3 and 6**
Informed Consent	X				
Medical History	X				
Physical Exam[2]	X			X	
12 Lead ECG	X	X	X	X	
Vital Signs[3]	X	X	X	X	X
HBV, HCV, HIV	X				
Urine Drug Screen	X	X			
Pregnancy Test[4]	X	X			
Study Drug Administration[5]			X		
Blood[6] and Urine Samples[7]		X	X	X	X
AE questionnaire				X	X
Discharge[8]				X	

1：被験者は Day -1 の午後 2 時に治験実施施設に入院した。すべての被験者は Day 2 の評価が完了するまで入院したままとし、Day 2 の正午に退院することとした。

2：身体所見は責任医師又は医師に指名された者（医師の資格をもつ者又は医師のアシスタント）により、身長（インチ）及び体重（ポンド）、バイタルサイン、12 誘導心電図を測定することとした。

3：バイタルサイン（体重、座位で 5 分間安静後の血圧及び脈拍）は、スクリーニング時、投与前（Day -1）、Day 1 の投与 1 回目の 1、2、4、8、及び 12 時間後、投与 2 回目の 2 及び 4 時間後、Day 2 の退院前、並びに Day 3 及び Day 6 に測定することとした。

4：血清妊娠検査はすべての女性に対し、スクリーニング時及びチェックイン時に実施することとした。

5：治験薬は 2 回分に分割し、Day 1 の午前 6 時と午後 6 時に投与した。

6：血液検体の採血は、投与 1 回目の約 10 分前、1、2、4、8 及び 10 時間後に実施した。更に、投与 2 回目の約 10 分前、1、2、4、8、12 及び 18 時間後、並びに Day 3 及び Day 6 の正午前に採血を行うこととした。

7：無尿症でない被験者に関しては、投与 1 回目の前、投与 1 回目の 0～6、6～12、12～24 及び 24～30 時間後、並びに Day 3 及び Day 6 の正午前に排泄尿を採取することとした。

8：被験者は Day 2 に、最終の採血及び排泄尿の採取を正午前に実施し、AE 質問票に記入した後に退院することとした。

2.7.6.3.2 試験成績

2.7.6.3.2.1 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

中等度の腎疾患患者群、軽度又は中等度の肝疾患患者群及び健康成人群の 3 群に合計 18 例が登録され、治験薬が投与された後、全員が試験を完了した。全員が試験を完了したため、ITT 集団には 18 例（各群 6 例）全員が含まれた。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的データを表 2.7.6.3-3 に示した。

患者背景に関して、各群の性別、年齢、人種、体重及び身長に大きな差はみられなかった。

肝疾患患者群 6 例のうち 5 例は軽度の肝疾患患者（Child-Pugh 分類 A：5～6 点）であり、残りの 1 例は中等度の肝疾患患者（Child-Pugh 分類 B：8 点）であった。

肝疾患患者群での主な疾患は C 型肝炎（5/6 例）であり、その他はアルコール性肝硬変であった。

6 例の腎疾患患者は、1 回目の投与前の糸球体濾過量（GFR）（42～48 mL/min）により、中等度腎疾患と判断した。

表 2.7.6.3-3 人口統計学的データ（ITT 集団）（BLI800-202 試験）

	Hepatic Disease Patients (N=6)	Renal Disease Patients (N=6)	Healthy Volunteers (N=6)
Age (years)[1] Mean (SD)[2]	51.2 (5.74)	53.8 (7.96)	49.0 (6.93)
Gender Female/Male	4/2	3/3	4/2
Race			
Caucasian	5	1	4
Black or African American	1	4	2
Other	0	1	0
Ethnicity			
Non Hispanic or Latino	6	5	6
Hispanic or Lation	0	1	0
Height (in) Mean (SD)	66.96 (2.98)	67.18 (4.31)	66.88 (3.77)
Weight (lbs) Mean (SD)	175.47 (26.17)	210.53 (29.03)	197.10 (68.06)
GFR (ml/min/1.73m^2) Mean (SD)	88.77 (14.54)	43.87 (2.65)	93.33 (16.93)

(1) Age is calculated using date of birth and Visit 1 date. (2) SD = Standard Deviation

5.3.5.2-1 BLI800-202 試験 Table BLI800-202-4 を引用

2.7.6.3.2.2 安全性の解析

(1) 有害事象

ITT 集団における有害事象の一覧を表 2.7.6.3-4 に示した。

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象は 18 例中 14 例（78%）の被験者で

24 件認められた。有害事象の発現割合は各群で大きな違いはなく、健康成人群で 7 件、肝疾患患者群で 8 件及び腎疾患患者群で 9 件であった。重症度別では、24 件中 19 件は軽度、5 件は中等度であり、重度の有害事象は認められなかった（5.3.5.2-1　BLI800-202 試験、Table 15.3）。有害事象はすべて回復し、後遺症はなかった。

表 2.7.6.3-4　有害事象一覧（MedDRA 基本語別）（ITT 集団）（BLI800-202 試験）

基本語 MedDRA ver. 9.0	合計件数	健康成人群	軽度～中等度肝疾患患者群	中等度腎疾患患者群
有害事象発現件数	24	7	8	9
腹痛	3	0	1	2
頭痛	7	3	3	1
悪心	3	0	1	2
気道うっ血	1	1	0	0
悪寒	1	1	0	0
便秘	1	1	0	1
嘔吐	1	1	0	0
疲労	1	0	0	1
肛門周囲そう痒症	1	0	0	1
咽喉頭疼痛	1	0	1	0
尿検査異常	1	0	1	0
血中クレアチニン増加	2	1	1	0
低血糖症	1	0	0	1

5.3.5.2-1　BLI800-202 試験　Table 15.3.1 を改変

BLI800 の投与後 2 例に一過性の血中クレアチニン増加が発現した。健康成人群の 1 例では、入院時の血中クレアチニン値が 1.0 mg/dL であり、投与後も基準値（0.7～1.3 mg/dL）内の値を維持していたが、投与開始後 30 時間の時点で 1.4 mg/dL に上昇した。Day 3 及び Day 6 には血中クレアチニン値は投与前の値に回復した。肝疾患患者群の 1 例では、Day 6 に血中クレアチニン値が 1.4 mg/dL に上昇したが、それ以外の時点ではすべて基準値内であった。この上昇は翌日には 0.9 mg/dL に回復した。担当医師は、この 2 例の“血中クレアチニン増加”のいずれも臨床的に重要ではないと判断した。

(2) バイタルサイン及びその他の所見

バイタルサイン及び心電図、身体所見において、各群間に臨床的に重要な差は認められなかった。

(3) 臨床検査

血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の値に異常が認められたが、担当医師はこれらの値は臨床的に重要ではなく、肝疾患患者群・腎疾患患者群の場合は被験者の原疾患によるものであると判断した。また、健康成人群と患者群の間に臨床的に重要な差は認められなかった。

(4) 薬物動態

血清中硫酸イオンの薬物動態パラメーター（ベースラインとなる投与前濃度にて補正）を表 2.7.6.3-5 に示した。

腎疾患患者群では、健康成人群及び肝疾患患者群と比較して、すべての測定時点で平均血清中硫酸イオン濃度が高かった。BLI800 の投与により、多くの被験者で、血清中硫酸イオン濃度は 1 回目の治験薬投与後 1 時間以内に上昇し、投与 2～4 時間後にピークに達した後に低下した。2 回目の投与後には 1 回目の投与後を超える硫酸イオン濃度の上昇がみられ、2 回目の投与 2～4 時間後に C_{max} に達した後、Day 6 までに投与前とほぼ同じ濃度に復した。いずれの薬物動態パラメーターにおいても健康成人群と患者群の間に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.3-5 血清中硫酸イオンの薬物動態パラメーター
［平均値（SD）］（ITT 集団）（BLI800-202 試験）

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

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

尿中の排泄量を表 2.7.6.3-6 に示した。

1 回目の投与から 30 時間後までの硫酸イオンの累積尿中排泄量［Cum. Ae (0-30 h)］は患者群と健康成人群で同様であった。1 回目の投与から 30 時間後までの Cum % dose［Cum % dose (0-30 h)］は 17%～22%であったが、この計算にはこの時間の硫酸イオンの基礎排泄量が考慮されていないため、実際に排泄された BLI800 由来の硫酸イオンの量はこれよりも大幅に少ないと考えられる。Cum. Ae (0-30 h) 及び Cum % dose (0-30 h) を各患者群と健康成人群で比較した結果、患者群と健康成人群の間に有意な差は認められなかった（5.3.5.2-1 BLI800-202 試験、Table 15.2.3）。

表 2.7.6.3-6 尿中の硫酸イオンの排泄量［平均値（SD)］(ITT 集団)
(BLI800-202 試験)

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

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

2.7.6.3.3 結論

2.7.6.3.3.1 安全性の結論

死亡及び重篤な有害事象は認められず、有害事象の発現割合には各群で大きな違いはなかった。バイタルサイン及び心電図、身体所見において、各群間に臨床的に重要な差は認められなかった。血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の値に異常が認められたが、担当医師はこれらの値は臨床的に重要ではなく、肝疾患患者群・腎疾患患者群の場合は被験者の原疾患によるものであると判断した。また、健康成人群と患者群の間に臨床的に重要な差は認められなかった。硫酸イオンの血清中薬物動態及び排泄量においても健康成人群と患者群の間に有意な差は認められなかった。

結論として、中等度腎疾患患者、軽度又は中等度の肝疾患患者における BLI800 の投与は、健康成人と比較して臨床的に重要な差は認められなかった。

2.7.6.3.3.2 結論

硫酸イオンの血清中薬物動態及び排泄量に投与群間での有意な差は認められなかったことから、中等度の腎疾患及び軽度又は中等度の肝疾患では、硫酸イオンの排泄及び代謝に対して安全性の懸念となるような影響を及ぼさないことが示唆された。また、死亡及び重篤な有害事象は認められず、有害事象の発現割合には各群で大きな違いはなかった。これらの所見を総合すると、中等度腎疾患患者、軽度又は中等度の肝疾患患者において、BLI800 の使用することは健康成人に対して使用することと同様に妥当であると考えられた。

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）]

資料番号：5.3.5.1-1（参考資料）

大腸内視鏡検査実施患者にBLI800（経口硫酸塩溶液）を腸管洗浄剤として大腸内視鏡検査前に投与したときの安全性及び有効性を、MOVIPREPと比較し評価した。

2.7.6.4.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.4-1に示した。

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（BLI800-301試験）

項目	内容
治験の目的	大腸内視鏡検査実施患者を対象に腸管洗浄剤としてBLI800（経口硫酸塩溶液）を大腸内視鏡検査前に投与したときの安全性及び有効性をMOVIPREPと比較し評価する。
治験デザイン	無作為化、単盲検、並行群間比較、実薬対照、多施設共同試験
対象	【対象患者】 大腸内視鏡検査が必要な外来成人患者を対象とした。 【選択基準】 下記の基準をすべて満たす患者を本試験に組み入れた。 (1) 以下に挙げられる通常の承認適応に対して大腸内視鏡検査を実施する男性又は女性の外来患者 ・バリウム注腸検査結果の精査 ・消化管出血 ・原因不明の貧血 ・腫瘍性疾患の精査 ・内視鏡下超音波検査 ・炎症性腸疾患 ・原因不明の下痢又は便秘 ・ポリープ切除術 ・レーザー治療 ・ルーチンのスクリーニング (2) 18歳以上の患者 (3) 身体診察及び病歴聴取により、上記に示した以外では健康状態が良好であると判断された患者 (4) 妊娠が可能な女性の場合、承認された避妊法（ホルモン剤による避妊法、子宮内避妊用具、二重バリア法、注射用避妊薬、避妊手術、禁欲、又は男性パートナーの精管切除術）を使用する患者 (5) スクリーニング時に尿妊娠検査の対象となった患者で、検査の結果が陰性である患者 (6) 精神機能に問題がなく本試験の参加に対する同意を取得できると治験責任医師が判断した患者

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（BLI800-301 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項 目</th><th>内 容</th></tr>
<tr><td>対 象
（続き）</td><td>【除外基準】
下記の基準のいずれかに該当する患者を本試験から除外した。
(1) 消化管閉塞、重度の潰瘍性大腸炎、胃内容うっ滞、腸管穿孔、中毒性大腸炎、若しくは中毒性巨大結腸がある患者又はそれらの疑いがある患者
(2) 誤嚥性肺炎の危険因子となる意識障害のある患者
(3) 異物除去及び減圧処置のために大腸内視鏡検査を実施する患者
(4) 来院 1 日目（Visit 1）の臨床検査結果において、臨床的に重大な電解質異常（高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高リン酸血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、脱水症、又は利尿剤若しくはアンギオテンシン変換酵素阻害剤の使用に起因する二次的影響）が認められる患者
(5) 腎臓若しくは肝臓の機能不全、又はうっ血性心不全の既往歴がある患者
(6) 既知のフェニルケトン尿症患者
(7) 以前に消化管手術を受けたことがある患者
(8) 既知のグルコース-6-リン酸脱水素酵素欠乏症患者
(9) 妊娠中若しくは授乳中の患者、又は本試験中に妊娠する意思のある患者
(10) 妊娠可能な女性で、妊娠検査の実施を拒否した患者
(11) 治験薬のいずれかの成分（BLI800：硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウム、及びスクラロース、MOVIPREP：ポリエチレングリコール、硫酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスパルテーム、及びアセスルファムカリウム）にアレルギーがある患者
(12) 試験の実施手順を遵守する能力がないなどの何らかの理由により、治験責任医師が本試験に組み入れられないと判断した患者
(13) 過去 30 日以内に手術、医薬品、又は医療機器の臨床試験に参加した患者</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 400 例とした。
【症例数設定の根拠】
対象となる患者は、2 つの投与群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に組み入れられた（各群につき 200 例）。各投与群の脱落率を約 5%と予想した。MOVIPREP を 1 日投与した場合の有効率は 73%であったことが過去の研究結果にて報告されているため、本試験においても同様の有効率が得られると仮定した。各群の症例数を 185 例とした場合、非劣性の片側 Z 検定による、片側有意水準 0.025、非劣性マージン（群間差の絶対値）を 15%としたときの検出力は 90%になると想定した。
非劣性検定において帰無仮説が棄却された場合に、第二検定として、同等性検定を実施することとした。各群の症例数を 185 例とした場合、片側 Z 検定による有意水準 0.025、群間差の絶対値を 12%としたときの検出力は 80%になると想定した。対照群の有効率は上記と同様に 73%と仮定した。</td></tr>
<tr><td>使用薬剤（被験薬）</td><td>BLI800（経口硫酸塩溶液）
<table><tr><th>組成</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>使用薬剤（対照薬）</td><td>MOVIPREP
Lot 番号：[redacted]、[redacted]</td></tr>
</table>

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（BLI800-301 試験）（続き）

項 目	内 容
投与方法（被験薬）	前日 1 日投与 下記のとおり、大腸内視鏡検査の前日に投与した。 ・午後 6 時： BLI800 のボトル 1 本（約 180 mL）を、提供された混合カップに注いで、これに水を約 480 mL の線まで加えて全体を約 480 mL に希釈し、全量を投与した。その後、1 時間の間に約 480 mL カップ 2 杯の水を投与した。 ・午後 7 時（遅くとも午後 9 時までとする）：2 本目の BLI800 のボトル 1 本（約 180 mL）を提供された混合カップに注いで、これに水を約 480 mL の線まで加えて全体を約 480 mL に希釈し、全量を投与した。その後、1 時間の間に約 480 mL カップ 2 杯の水を投与した。 食事制限（大腸内視鏡検査の前日）： ・朝食は軽食とし、昼食及び夕食は Clear Liquid Diet とした。 ・赤色及び紫色の飲料、乳飲料及びアルコール飲料の摂取は禁止とした。
投与方法（対照薬）	前日 1 日投与 下記のとおり、大腸内視鏡検査の前日に投与した。 ・午後 6 時： MOVIPREP の最初の 1 L を終了まで 15 分あたり約 240 mL の速度で 1 時間かけて投与した。最初の投与完了から約 1.5 時間後に残りの 1 L を終了まで 15 分あたり約 240 mL の速度で 1 時間かけて投与した。次いで、大腸内視鏡検査前日の夜の間に 1 L の透明な飲料を摂取した。 食事制限（大腸内視鏡検査の前日）： ・朝食は通常の食事とし、昼食は軽食、夕食は透明なスープ及び/又はプレーンヨーグルトとした。夕食は遅くとも午後 5 時（少なくとも MOVIPREP 投与 1 時間以上前）までに摂ることとした。 ・MOVIPREP の投与開始から大腸内視鏡検査の後まで、固形物の食事は不可とした。
併用禁止薬及び併用禁止療法	前治療及び併用治療の制限は設けなかった。
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 2.7.6.4-2 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 大腸内視鏡検査時に腸管洗浄度を内視鏡実施者が表 2.7.6.4-4 に示した 4 段階のスコアで評価した。3 又は 4 のスコアを「有効」、1 又は 2 のスコアを「無効」と定義して主要有効性解析を実施した。 (2) 副次評価項目 ・大腸内視鏡検査の実施状況（完了症例及び未完了症例の割合） ・腸管洗浄の適切性（検査に十分な洗浄か否か）及び再処置の必要性 ・総合使用結果としての各症状の評価尺度データ（すべての症例における上腹部痛、腹部膨満、悪心、嘔吐、及び全体的な不快感の平均スコア） 【安全性の評価】 有害事象の発現を調査し、治験薬投与前後に身体診察を行った。大腸内視鏡検査の約 30 日後に実施された追跡調査来院では、内視鏡検査実施日（Visit 2）以降に発現した可能性のある重篤な有害事象についての情報を収集した。また、すべての来院時に採血を行い、血液生化学的及び血液学的検査を実施した。 Visit 2 の大腸内視鏡検査前に、被験者は症状についての質問票に記入し、処置に起因すると予想された症状（上腹部痛、腹部膨満、悪心、嘔吐、及び全体的な不快感）の全体評価を行った。被験者は各症状について 5 段階の評価尺度（1＝「なし」、2＝「軽度」、3＝「不快」、4＝「苦痛を伴う」、5＝「かなりの苦痛を伴う」）で評価した。上腹部痛、腹部膨満、

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（BLI800-301 試験）（続き）

項 目	内 容
解析方法	悪心、嘔吐については、「かなりの苦痛を伴う」と評価された場合のみ有害事象として記録した。 【有効性の解析】 主要解析では intent-to-treat（ITT）解析に基づいて実施され、無作為化され治験薬投与を受けた症例すべてを対象とした。腸管前処置が不十分であった、又は有害事象のために大腸内視鏡検査を実施しなかった症例は無効とみなした。治験薬投与を受けたが安全性又は有効性と関係しない理由により、大腸内視鏡検査実施前に同意撤回をした症例は有効性の解析対象集団から除外した。 (1) 主要評価項目 解析対象集団のすべての症例に対し、内視鏡実施者があらかじめ定めた洗浄度スコアにより腸管洗浄度を評価した。有効性の主要解析は、有効症例又は無効症例の割合に基づいて実施した。主要評価項目である治療の有効性は、順次検定（階層的検定）を実施し、第一検定では有効性の群間差（$D = P_1 - P_2$）に基づく非劣性検定により評価した。 帰無仮説 $H_0 : P_1 - P_2 \leq D_0$、対立仮説 $H_1 : P_1 - P_2 = D_1 > D_0$ P_1＝BLI800 群、P_2＝MOVIPREP 群（対照群）、D_0＝ 許容可能な非劣性マージン（±15%） 第一検定の無帰仮説が棄却された場合、第二検定として有効性の群間差（$D = P_1 - P_2$）に基づく同等性検定が実施された。 帰無仮説 $H_0 : P_1 - P_2 \leq 0$、対立仮説 $H_1 : P_1 - P_2 = D_1 > 0$ この 2 つの仮説検定は階層構造を持ち、第二検定（同等性）は第一検定（非劣性）が棄却された場合のみに考慮されるものとした。同等性検定では D1＝±12%の差を検出できる検出力を有していた。階層構造を有する検定デザインに伴う第二検定のα調整は行わなかった。 (2) 副次評価項目 副次評価項目は主要解析と同様に、医師による有効評価数（割合）について、施設の影響を調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）カイ二乗検定、並びに要因として治験薬、施設、及び平均有効率に対するそれらの相互作用を備えた二次元配置分散分析により分析した。副次評価項目の多重性検定に対する調整は行わなかった。投与群間の有効性の差に関する結果を P 値及び両側 95%信頼区間で示した。 (3) サブグループによる解析 有効性の主要解析及び副次解析の一部は、性別、人種、及び年齢（65 歳未満、65 歳以上、75 歳以上）ごとに記述的に要約した。また、これらのサブグループ解析でも投与群間に有意な差があるかどうかを検証した。 【安全性の解析】 (1) 有害事象及び副作用 集計した有害事象は、性別、年齢群（65 歳未満、65 歳以上、75 歳以上）、人種ごとに ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び基本語別に要約した。各有害事象が認められた症例数及び割合を表で示した。有害事象、治験薬との因果関係別に示した有害事象、重症度別に示した有害事象、及び重篤な有害事象についてそれぞれ表を作成した。また、発現頻度の高い（≥3%）有害事象を頻度の高い順に別途表に示した。すべての重篤な有害事象及び試験中止に至ったすべての有害事象を一覧表で示した。投与群間の有害事象の発現割合の差は、カイ二乗検定又は Fisher の正確検定により評価し、95%信頼区間を算出した。 (2) 臨床検査 臨床検査の結果について、スクリーニング時からの変化量及び投与群間の差を検討するために分散分析を行った。更に、シフトテーブルを作成し、治験薬投与後の各時点

表 2.7.6.4-1 試験方法の概要（BLI800-301 試験）（続き）

項目	内容
解析方法（続き）	におけるベースラインからの臨床検査値の変化量を基準範囲のカテゴリー分類表示（低、正常、高）で示した。副次解析では年齢群（65 歳未満、65 歳以上、75 歳以上）ごとに分析した。
施設名及び施設数	[redacted]他 計 11 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.4-2　観察・検査・調査スケジュール（BLI800-301 試験）

Procedures	**Visit 1 Baseline**	**Day before colonoscopy**	**Visit 2 - Day of colonoscopy**	**30 Day Follow-up**
Informed Consent	X			
Inclusion/Exclusion Criteria Review	X			
Medical History	X			
Physical Examination	X		X	
Review of Concomitant Medication	X		X	
Blood collection for chem./hematology testing	X		X	X
Urine Pregnancy Test (if applicable)[1]	X			
Randomization[2]	X			
Dispense Drug[2]	X			
Instruct Subject	X			
Subject completes Preparation		X		
Subject Completes Treatment Questionnaire		X		
Subject Completes Symptom Scale			X	
Review of Subject Questionnaires			X	
Drug Accountability[2]			X	
Perform Colonoscopy			X	
Assess Safety			X	X

1：BLI800-301 試験　16.1.1　4.6 項を参照

2：非盲検の担当者のみが実施することとした

2.7.6.4.2 試験成績

2.7.6.4.2.1 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

症例の内訳を図 2.7.6.4-1 に示した。

スクリーニングが実施された症例のうち、408 例が登録され、各群に無作為に割り付けられた。登録症例のうち BLI800 群で 10 例、MOVIPREP 群で 11 例が治験薬投与前に試験を中止した。その内訳は、BLI800 群では、8 例が同意撤回、2 例が選択基準に不適合/除外基準に抵触であった。MOVIPREP 群では、6 例が同意撤回、4 例が選択基準に不適合/除外基準に抵触、1 例が治験実施計画書不遵守であった。治験薬が投与された症例のうち、BLI800 群で 4 例、MOVIPREP 群で 1 例が大腸内視鏡検査前に試験を中止した。そのうち、有害事象により中止した症例は BLI800 群で 3 例、MOVIPREP 群で 1 例であった。ITT 集団には 387 例 (BLI800 群 : 194 例、MOVIPREP 群 : 193 例) が含まれ、そのうち 99 例 (BLI800 群 : 51 例、MOVIPREP 群 : 48 例) が高齢者 (65 歳以上) であった。

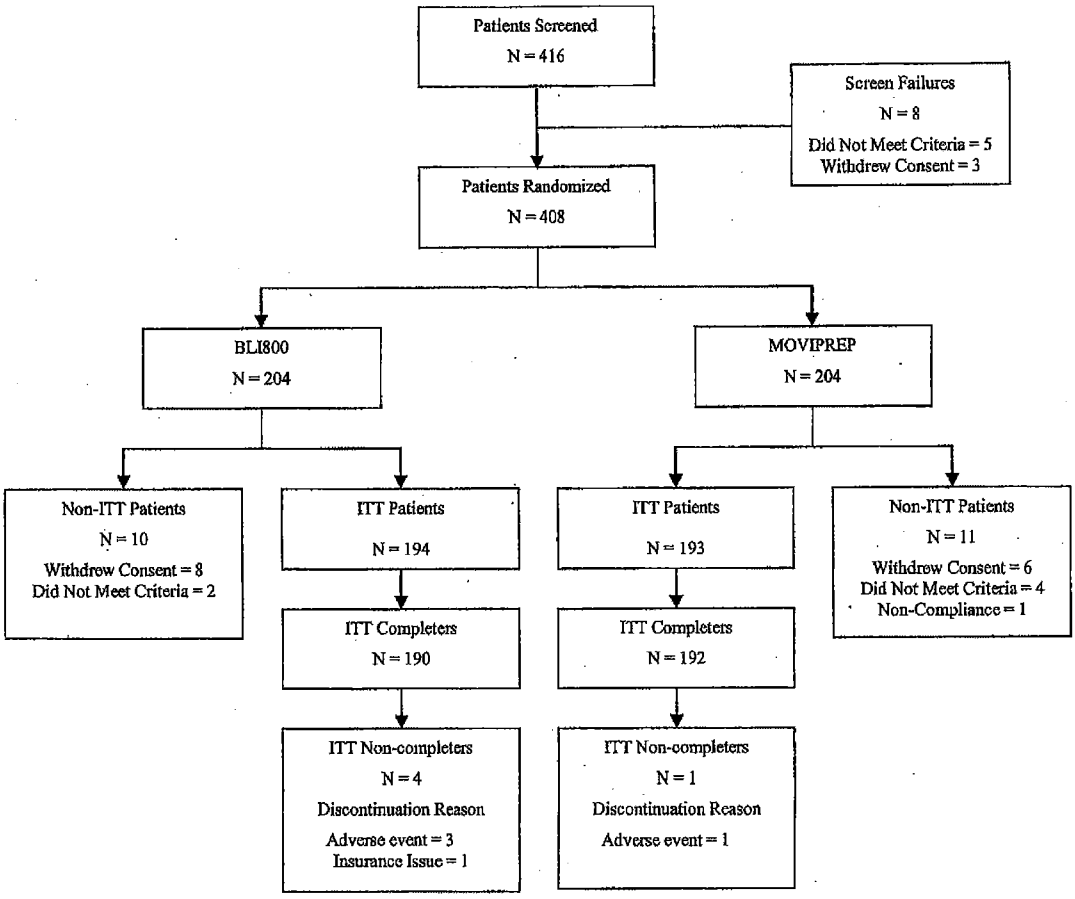


図 2.7.6.4-1 症例の内訳 (BLI800-301 試験)

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的データを表 2.7.6.4-3 に示した。

患者背景に関して投与群間に統計的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.4-3 人口統計学的データ（ITT 集団）（BLI800-301 試験）

	BLI800	MoviPrep	p[1]
Age (years)[2]			
n	194	193	0.338
Mean (SD)	57.8 (10.7)	56.7 (11.6)	
Gender			
Female	109 (56%)	104 (54%)	0.683
Male	85 (44%)	89 (46%)	
Race[3]			
Caucasian	169 (87%)	169 (88%)	0.873
A. Am.	21 (11%)	23 (12%)	
Other	2 (1%)	0 (0%)	
Ethnicity			
Hispanic	14 (7%)	11 (6%)	0.680
Non Hispanic	180 (93%)	182 (94%)	
Weight (lbs)			
Mean (SD)	184 (40)	186 (42)	0.613

(1) P-value from exact Chi-Square test for the categorical variables and from an ANOVA with term for treatment for the continuous variables
(2) Age is calculated using of date of birth and screening visit (Visit 1) date.
(3) Percentage for race does not equal 100% since Hispanic or Latino patients may not have reported a race.
SD = standard deviation; A. Am. = African American

5.3.5.1-1 BLI800-301 試験 Table 301-3 を引用

2.7.6.4.2.2 有効性の解析

各被験者の大腸内視鏡検査時における腸管洗浄度を、表 2.7.6.4-4 に示した 4 段階のスコア［1＝「不良（poor）」～4＝「極めて良好（excellent）」］で内視鏡実施者が評価した。

表 2.7.6.4-4 大腸内視鏡検査における洗浄度の評価基準（BLI800-301 試験）

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

BLI800 群及び MOVIPREP 群の腸管洗浄剤の洗浄度スコアを表 2.7.6.4-5 に示した。

各スコアの分布は類似していたものの、BLI800 群の方が「Excellent」と評価された症例の割合が高かった（BLI800 群：44.6%、MOVIPREP 群：37.3%）。洗浄スコアの平均値も同程度であった（BLI800 群：3.24、MOVIPREP 群：3.15）。

表 2.7.6.4-5　大腸内視鏡検査時における腸管洗浄度（BLI800-301 試験）

Score	BLI800 n (%)	MoviPrep n (%)
4 Excellent	86 (44.6%)	72 (37.3%)
3 Good	73 (37.8%)	83 (43.0%)
2 Fair	22 (11.4%)	31 (16.1%)
1 Poor	9 (4.7%)	6 (3.1%)
Mean Score	3.24	3.15

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

有効症例の割合を表 2.7.6.4-6 に示した。
有効性の主要評価項目として、3 又は 4 のスコアを「有効」、1 又は 2 を「無効」と定義して「有効」の症例数を解析した場合においても、両群間に差は認められなかった。
ITT 集団の BLI800 群の有効症例の割合は 82.4%（159/193 例）、MOVIPREP 群では 80.3%（155/193 例）で同様であった。BLI800 群及び MOVIPREP 群の両群の差の 95%信頼区間は-5.7～9.8 であり、あらかじめ規定していた非劣性マージン（±15%）の範囲内であることから、結論として、MOVIPREP との非劣性が検証された。

表 2.7.6.4-6　大腸内視鏡検査時における腸管洗浄度の有効症例の割合（ITT 集団）
（BLI800-301 試験）

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

*：1 例は保険の問題により、試験継続不可能となったため除外

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

2.7.6.4.2.3 安全性の解析

(1) 有害事象

ITT 集団における有害事象の一覧を表 2.7.6.4-7 に、因果関係が否定できない有害事象の一覧を表 2.7.6.4-8 に示した。

有害事象の発現に関して、両群間に統計的に有意な差は認められなかった。また、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象が発現した症例のうち大部分（BLI800 群：16/25 例、MOVIPREP 群：13/18 例）で“胃腸障害”の事象が報告された。また、有害事象の大部分は軽度又は中等度であり（5.3.5.1-1 BLI800-301 試験、Table 14.3.3）、速やかに消失した。

表 2.7.6.4-7 有害事象一覧（MedDRA 器官別大分類及び基本語別）（ITT 集団）（BLI800-301 試験）

器官別大分類/基本語 [a)] MedDRA ver. 9.0	BLI800 (N=194)	MOVIPREP (N=193)
有害事象発現例数（%）	25 (12.9)	18 (9.3)
有害事象発現件数	30	22
心臓障害	1 (0.5)	0 (0.0)
完全房室ブロック	1 (0.5)	0 (0.0)
胃腸障害	16 (8.2)	13 (6.7)
腹部膨満	4 (2.1)	3 (1.6)
腹痛	3 (1.5)	3 (1.6)
肛門不快感	1 (0.5)	2 (1.0)
下痢	1 (0.5)	0 (0.0)
口内乾燥	1 (0.5)	0 (0.0)
口腔内潰瘍形成	1 (0.5)	0 (0.0)
悪心	4 (2.1)	6 (3.1)
嘔吐	4 (2.1)	1 (0.5)
全身障害および投与局所様態	1 (0.5)	3 (1.6)
悪寒	1 (0.5)	2 (1.0)
不快感	0 (0.0)	1 (0.5)
臨床検査	2 (1.0)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5)	0 (0.0)
神経系障害	4 (2.1)	4 (2.1)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (0.5)
頭痛	4 (2.1)	3 (1.6)
腎および尿路障害	1 (0.5)	0 (0.0)
排尿困難	1 (0.5)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.5)	0 (0.0)
そう痒症	1 (0.5)	0 (0.0)

a：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 を改変

表 2.7.6.4-8 因果関係を否定できない有害事象一覧（MedDRA 基本語別）
（ITT 集団）（BLI800-301 試験）

基本語 a) MedDRA ver. 9.0	BLI800 (N=194)	MOVIPREP (N=193)
有害事象発現例数（%）	18 (9.3)	17 (8.8)
有害事象発現件数	23	19
腹部膨満	4 (2.1)	3 (1.6)
腹痛	3 (1.5)	3 (1.6)
肛門不快感	1 (0.5)	2 (1.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.5)	0 (0.0)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	1 (0.5)	0 (0.0)
血中乳酸脱水素酵素増加	1 (0.5)	0 (0.0)
悪寒	1 (0.5)	1 (0.5)
下痢	1 (0.5)	0 (0.0)
浮動性めまい	0 (0.0)	1 (0.5)
口内乾燥	1 (0.5)	0 (0.0)
排尿困難	1 (0.5)	0 (0.0)
頭痛	2 (1.0)	2 (1.0)
悪心	3 (1.5)	6 (3.1)
嘔吐	3 (1.5)	1 (0.5)

a：有害事象は、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 を改変

処置に起因すると予想された症状（腹部膨満、上腹部痛、悪心、嘔吐、全体的な不快感）の被験者評価の結果を表 2.7.6.4-9 に示した。

両群で平均スコアは 1＝「なし」と 2 ＝「軽度」の間であり、全体的には良好な結果が得られたが、嘔吐においては、BLI800 群の方が苦痛度が高かった（BLI800 群：1.23、MOVIPREP 群：1.07、p＝0.009）。なお、BLI800 群において嘔吐の苦痛度を 3=「不快」以上に評価した症例は全例女性であった（5.3.5.1-1 BLI800-301 試験、Table 301-10 及び Table 301-11）。この嘔吐の苦痛度の差については、高張液が胃内容の排出速度を遅くすることが報告されており、BLI800 溶液が高張であることが要因の 1 つと考えられた。また、両群において、嘔吐の症状を呈した被験者の大部分は、すべての投与を約 1 時間という比較的短い時間で完了していた（5.3.5.1-1 BLI800-301 試験、Table 301-11）。

表 2.7.6.4-9 処置に起因すると予想された症状の被験者評価（ITT 集団）（BLI800-301 試験）

Mean Patient Symptom Ratings at Final Visit

Symptom[1]	BLI800 (n=194)	MoviPrep (n=193)	P[2]
Cramping (SD)	1.51 (0.81)	1.45 (0.70)	0.191
Stomach Bloating (SD)	1.86 (0.93)	1.83 (0.91)	0.627
Nausea (SD)	1.70 (0.93)	1.60 (0.93)	0.549
Vomiting (SD)	1.23 (0.71)	1.07 (0.41)	**0.009**
Overall (SD)	1.92 (0.88)	1.91 (0.93)	0.676

(1) 1=None; 2=Mild; 3=Bothersome; 4=Distressing; 5=Severely distressing
(2) p-value for difference between treatments by ANOVA

5.3.5.1-1 BLI800-301 試験 Table 301-9 を引用

高齢者における有害事象の発現割合はMOVIPREP群よりもBLI800群で高かったが、統計的に有意な差は認められなかった［BLI800群：19.6%（10/51例）、MOVIPREP群：6.3%（3/48例）、p＝0.073］（5.3.5.1-1 BLI800-301試験、Table 301-12）。また、心疾患、腎疾患、高血圧及び糖尿病の合併症を持つ高リスク患者（BLI800群：84例、MOVIPREP群：101例）について、有害事象全体の発現割合では統計的に有意な差が認められ、BLI-800群で有害事象の発現割合が高かった［BLI800群：15.5%（13/84例）、MOVIPREP群：5.0%（5/101例）、p＝0.023］が、特定の事象や器官においては、両群に有意な差は認められなかった（5.3.5.1-1 BLI800-301試験、Table 301-16）。

（2）臨床検査

血液生化学的検査及び血液学的検査の結果（5.3.5.1-1 BLI800-301試験、Table 301-17～Table 301-20）では、両群間に臨床的に重要な差はみられなかった。BLI800群の患者ではVisit 2において血清クレアチニン値のベースライン値から0.03 mg/dLの上昇がみられたが、1ヵ月後の追跡調査来院時では、血清クレアチニン値の変化は認められなかった。

2.7.6.4.3 結論

2.7.6.4.3.1 有効性の結論

BLI800群及びMOVIPREP群の両群の差の95%信頼区間は-5.7～9.8であり、あらかじめ規定していた非劣性マージン（±15%）の範囲内であることから、MOVIPREPとの非劣性が検証された。

2.7.6.4.3.2 安全性の結論

有害事象の発現に関して、両群間に統計的に有意な差は認められなかった。死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。有害事象は大部分が“胃腸障害”の事象であった。有害事象の大部分は軽度又は中等度であり、速やかに消失した。

処置に起因すると予想された症状の被験者評価について、両群で全体的には良好な結果が得られたが、嘔吐においては、BLI800群の方が苦痛度が高かった（p＝0.009）。なお、BLI800群において嘔吐の苦痛度を3＝「不快」以上に評価した症例は全例女性であった。また、両群において、嘔吐の症状を呈した被験者の大部分は、すべての投与を約1時間という比較的短い時間で完了していた。

高齢者ではMOVIPREP群よりもBLI800群の方が有害事象の発現割合が高かったが、統計的に有意な差は認められなかった（p＝0.073）。また、心疾患、腎疾患、高血圧及び糖尿病の合併症を持つ高リスク患者について、特定の事象や器官においては、両群に有意な差は認められなかったが、有害事象全体の発現割合では統計的に有意な差が認められ、BLI-800群で有害事象の発現割合が高かった（p＝0.023）。

血液生化学的検査及び血液学的検査の結果に関しては、両群間に臨床的に重要な差はみられなかった。BLI800群の患者ではVisit 2において血清クレアチニン値のベースライン値から0.03 mg/dLの上昇がみられたが、1ヵ月後の追跡調査来院時では、血清クレアチニン値の変化は認められなかった。

2.7.6.4.3.3 結論

大腸内視鏡検査実施患者に腸管洗浄剤としてBLI800を大腸内視鏡検査前に投与したとき、有効性においてMOVIPREPとの非劣性が認められた。

有害事象の発現割合において、両群間に統計的に有意な差は認められず、また、死亡及び重篤な有害事象は両群において発現しなかった。

処置に起因すると予想された症状の被験者評価について、嘔吐においてはBLI800群の方が僅かに苦痛度が高かった（$p = 0.009$）が、全体的には良好な結果が得られた。

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）]

資料番号：5.3.5.1-2（参考資料）

大腸内視鏡検査実施患者にBLI800（経口硫酸塩溶液）を腸管洗浄剤として大腸内視鏡検査前に2日間に分けて投与したときの安全性及び有効性を、MOVIPREPと比較し評価した。

2.7.6.5.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.5-1に示した。

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（BLI800-302試験）

項目	内容
治験の目的	大腸内視鏡検査実施患者を対象に腸管洗浄剤としてBLI800（経口硫酸塩溶液）を大腸内視鏡検査前に2日間分割投与したときの安全性及び有効性をMOVIPREPと比較し評価する。
治験デザイン	無作為化、単盲検、並行群間比較、実薬対照、多施設共同試験
対象	【対象患者】 大腸内視鏡検査が必要な外来成人患者を対象とした。 【選択基準】 下記の基準をすべて満たす患者を本試験に組み入れた。 (1) 以下に挙げられる通常の承認適応に対して大腸内視鏡検査を実施する男性又は女性の外来患者 ・バリウム注腸検査結果の精査 ・消化管出血 ・原因不明の貧血 ・腫瘍性疾患の精査 ・内視鏡下超音波検査 ・炎症性腸疾患 ・原因不明の下痢又は便秘 ・ポリープ切除術 ・レーザー治療 ・ルーチンのスクリーニング (2) 18歳以上の患者 (3) 身体診察及び病歴聴取により、上記に示した以外では健康状態が良好であると判断された患者 (4) 妊娠が可能な女性の場合、承認された避妊法（ホルモン剤による避妊法、子宮内避妊用具、二重バリア法、注射用避妊薬、避妊手術、禁欲、又は男性パートナーの精管切除術）を使用する患者 (5) スクリーニング時に尿妊娠検査の対象となった患者で、検査の結果が陰性である患者 (6) 精神機能に問題がなく本試験の参加に対する同意を取得できると治験責任医師が判断した患者 【除外基準】 下記の基準のいずれかに該当する患者を本試験から除外した。 (1) 消化管閉塞、重度の潰瘍性大腸炎、胃内容うっ滞、腸管穿孔、中毒性大腸炎、若しくは中毒性巨大結腸がある患者又はそれらの疑いがある患者 (2) 誤嚥性肺炎の危険因子となる意識障害のある患者 (3) 異物除去及び減圧処置のために大腸内視鏡検査を実施する患者

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（BLI800-302 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項 目</th><th>内 容</th></tr>
<tr><td>対 象
（続き）</td><td>(4) 来院 1 日目（Visit 1）の臨床検査結果において、臨床的に重大な電解質異常（高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高リン酸血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、脱水症、又は利尿剤若しくはアンギオテンシン変換酵素阻害剤の使用に起因する二次的影響）が認められる患者
(5) 腎臓若しくは肝臓の機能不全、又はうっ血性心不全の既往歴がある患者
(6) 既知のフェニルケトン尿症患者
(7) 以前に消化管手術を受けたことがある患者
(8) 既知のグルコース-6-リン酸脱水素酵素欠乏症患者
(9) 妊娠中若しくは授乳中の患者、又は本試験中に妊娠する意思のある患者
(10) 妊娠可能な女性で、妊娠検査の実施を拒否した患者
(11) 治験薬のいずれかの成分（BLI800：硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウム、及びスクラロース、MOVIPREP：ポリエチレングリコール、硫酸ナトリウム、塩化ナトリウム、塩化カリウム、アスコルビン酸、アスコルビン酸ナトリウム、アスパルテーム、及びアセスルファムカリウム）にアレルギーがある患者
(12) 試験の実施手順を遵守する能力がないなどの何らかの理由により、治験責任医師が本試験に組み入れられないと判断した患者
(13) 過去 30 日以内に手術、医薬品、又は医療機器の臨床試験に参加した患者</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 360 例とした。
【症例数設定の根拠】
対象となる患者は、2 つの投与群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に組み入れられた（各群につき 180 例）。各投与群の脱落率を約 5%と予想した。MOVIPREP を 2 日間投与した場合の有効率は 89%であったことが MOVIPREP の添付文書より示されているため、本試験においても同様の有効率が得られると仮定した。各群の症例数を 180 例とした場合、非劣性の片側 Z 検定による、片側有意水準 0.025、非劣性マージン（群間差の絶対値）を 15%としたときの検出力は 90%になると想定した。</td></tr>
<tr><td>使用薬剤
（被験薬）</td><td>BLI800（経口硫酸塩溶液）
<table><tr><th>組成</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>使用薬剤
（対照薬）</td><td>MOVIPREP
Lot 番号：[redacted]、[redacted]</td></tr>
<tr><td>投与方法
（被験薬）</td><td>2 日間分割投与
下記のとおり、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。
大腸内視鏡検査の前日：
・午後 6 時：
BLI800 のボトル 1 本（約 180 mL）を、提供された混合カップに注いで、これに水を約 480 mL の線まで加えて全体を約 480 mL に希釈し、全量を投与した。その後、1 時間の間に約 480 mL カップ 2 杯の水を投与した。
大腸内視鏡検査の当日：
・午前 6 時（前日夜の投与の 10～12 時間後）：
2 本目の BLI800 のボトル 1 本（約 180 mL）を提供された混合カップに注いで、これに水を約 480 mL の線まで加えて全体を約 480 mL に希釈し、全量を投与した。その後、1 時間の間に約 480 mL カップ 2 杯の水を投与した。
大腸内視鏡検査の 1 時間前までに、すべての前処置と必要量の水の投与を完了させた。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（BLI800-302 試験）（続き）

項 目	内 容
投与方法（被験薬）（続き）	食事制限（大腸内視鏡検査の前日）： ・朝食は軽食とし、昼食及び夕食は Clear Liquid Diet とした。 ・赤色及び紫色の飲料、乳飲料及びアルコール飲料の摂取は禁止とした。 ・大腸内視鏡検査前日の投与開始から大腸内視鏡検査終了時まで、透明な飲料のみ摂取可とした。
投与方法（対照薬）	2 日間分割投与 下記のとおり、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。 大腸内視鏡検査の前日： ・午後 6 時： MOVIPREP の最初の 1 L を終了まで 15 分あたり約 240 mL の速度で 1 時間かけて投与した。その後 0.5 L の透明な飲料を摂取した。 大腸内視鏡検査の当日： ・午前 6 時： MOVIPREP の次の 1 L を終了まで 15 分あたり約 240 mL の速度で 1 時間かけて投与した。その後 0.5 L の透明な飲料を摂取した。大腸内視鏡検査の 1 時間前までに、飲料の摂取を完了させた。 食事制限（大腸内視鏡検査の前日）： ・朝食は通常の食事とし、昼食は軽食、夕食は透明なスープ及び/又はプレーンヨーグルトとした。夕食は遅くとも午後 5 時（少なくとも MOVIPREP 投与 1 時間以上前）までに摂ることとした。 ・赤色及び紫色の飲料、乳飲料及びアルコール飲料の摂取は禁止とした。 ・大腸内視鏡検査の前日の投与開始から大腸内視鏡検査終了時まで、透明な飲料のみ摂取可とした。
併用禁止薬及び併用禁止療法	前治療及び併用治療の制限は設けなかった。
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 2.7.6.5-2 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 大腸内視鏡検査時に腸管洗浄度を内視鏡実施者が表 2.7.6.5-4 に示した 4 段階のスコアで評価した。3 又は 4 のスコアを「有効」、1 又は 2 のスコアを「無効」と定義して主要有効性解析を実施した。 (2) 副次評価項目 ・大腸内視鏡検査の実施状況（完了症例及び未完了症例の割合） ・腸管洗浄の適切性（検査に十分な洗浄か否か）及び再処置の必要性 ・総合使用結果としての各症状の評価尺度データ（すべての症例における上腹部痛、腹部膨満、悪心、嘔吐、及び全体的な不快感の平均スコア） 【安全性の評価】 有害事象の発現を調査し、治験薬投与前後に身体診察を行った。大腸内視鏡検査の約 30 日後に実施された追跡調査来院では、Visit 2 以降に発現した可能性のある重篤な有害事象についての情報を収集した。また、すべての来院時に採血を行い、血液生化学的及び血液学的検査を実施した。 Visit 2 の大腸内視鏡検査前に、被験者は症状についての質問票に記入し、処置に起因すると予想された症状（上腹部痛、腹部膨満、悪心、嘔吐、及び全体的な不快感）の全体評価を行った。被験者は各症状について 5 段階の評価尺度（1＝「なし」、2＝「軽度」、3＝「不快」、4＝「苦痛を伴う」、5＝「かなりの苦痛を伴う」）で評価した。

表 2.7.6.5-1 試験方法の概要（BLI800-302 試験）（続き）

項 目	内 容
評価項目及び評価基準（続き）	上腹部痛、腹部膨満、悪心、嘔吐については、「かなりの苦痛を伴う」と評価された場合のみ有害事象として記録した。
解析方法	【有効性の解析】 主要解析では intent-to-treat（ITT）解析に基づいて実施され、無作為化され治験薬投与を受けた症例すべてを対象とした。腸管前処置が不十分であった、又は有害事象のために大腸内視鏡検査を実施しなかった症例は無効とみなした。治験薬投与を受けたが安全性又は有効性と関係しない理由により、大腸内視鏡検査実施前に同意撤回をした症例は有効性の解析対象集団から除外した。 (1) 主要評価項目 解析対象集団のすべての症例に対し、内視鏡実施者があらかじめ定めた洗浄度スコアにより腸管洗浄度を評価した。有効性の主要解析は、有効症例又は無効症例の割合に基づいて実施した。主要評価項目である治療の有効性は、群間差（$D = P_1 - P_2$）に基づく非劣性検定により評価した。 帰無仮説 $H_0 : P_1 - P_2 \leq D_0$、対立仮説 $H_1 : P_1 - P_2 = D_1 > D_0$ P_1＝BLI800 群、P_2＝MOVIPREP 群（対照群）、D_0＝ 許容可能な非劣性マージン（±15%） (2) 副次評価項目 副次評価項目は主要解析と同様に、医師による有効評価数（割合）について、施設の影響を調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）カイ二乗検定、並びに要因として治験薬、施設、及び平均有効率に対するそれらの相互作用を備えた二次元配置分散分析により分析した。副次評価項目の多重性検定に対する調整は行わなかった。投与群間の有効性の差に関する結果を P 値及び両側 95%信頼区間で示した。 (3) サブグループによる解析 有効性の主要解析及び副次解析の一部は、性別、人種、及び年齢（65 歳未満、65 歳以上、75 歳以上）ごとに記述的に要約した。また、これらのサブグループ解析でも投与群間に有意な差があるかどうかを検証した。 【安全性の解析】 (1) 有害事象及び副作用 集計した有害事象は、性別、年齢群（65 歳未満、65 歳以上、75 歳以上）、人種ごとに ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び基本語別に要約した。各有害事象が認められた症例数及び割合を表で示した。有害事象、治験薬との因果関係別に示した有害事象、重症度別に示した有害事象、及び重篤な有害事象についてそれぞれ表を作成した。また、発現頻度の高い（≥3%）有害事象を頻度の高い順に別途表に示した。すべての重篤な有害事象及び試験中止に至ったすべての有害事象を一覧表で示した。投与群間の有害事象の発現割合の差は、カイ二乗検定又は Fisher の正確検定により評価し、95%信頼区間を算出した。 (2) 臨床検査 臨床検査の結果について、スクリーニング時からの変化量及び投与群間の差を検討するために分散分析を行った。更に、シフトテーブルを作成し、治験薬投与後の各時点におけるベースラインからの臨床検査値の変化量を基準範囲のカテゴリー分類表示（低、正常、高）で示した。副次解析では年齢群（65 歳未満、65 歳以上、75 歳以上）ごとに分析した。
施設名及び施設数	[redacted] 他 計 10 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.5-2　観察・検査・調査スケジュール（BLI800-302 試験）

Procedures	**Visit 1 Baseline**	**Day before colonoscopy**	**Visit 2 - Day of colonoscopy**	**30 Day Follow-up**
Informed Consent	X			
Inclusion/Exclusion Criteria Review	X			
Medical History	X			
Physical Examination	X		X	
Review of Concomitant Medication	X		X	
Blood collection for chem./hematology testing	X		X	X
Urine Pregnancy Test (if applicable)[1]	X			
Randomization[2]	X			
Dispense Drug[2]	X			
Instruct Subject	X			
Subject takes the first dose of preparation		X		
Subject takes the second dose of preparation			X	
Subject Completes Treatment Questionnaire		X	X	
Subject Completes Symptom Scale			X	
Review of Subject Questionnaires			X	
Drug Accountability[2]			X	
Perform Colonoscopy			X	
Assess Safety			X	X

1：BLI800-302 試験　16.1.1　4.6 項を参照
2：非盲検の担当者のみが実施することとした

2.7.6.5.2 試験成績

2.7.6.5.2.1 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

症例の内訳を図 2.7.6.5-1 に示した。

スクリーニングが実施された 379 例が登録され、各群に無作為に割り付けられた。登録症例のうち BLI800 群で 9 例、MOVIPREP 群で 6 例が治験薬投与前に試験を中止した。その内訳は、BLI800 群では、6 例が同意撤回、2 例が治験実施計画書不遵守、1 例が選択基準に不適合/除外基準に抵触であった。MOVIPREP 群では、4 例が治験実施計画書不遵守、1 例が同意撤回、1 例が追跡不能であった。治験薬が投与された症例のうち、BLI800 群で 1 例が大腸内視鏡検査前に試験を中止した。両群とも有害事象により中止した症例は認められなかった。ITT 集団には 364 例（BLI800 群：181 例、MOVIPREP 群：183 例）が含まれ、そのうち 81 例（BLI800 群：43 例、MOVIPREP 群：38 例）が高齢者（65 歳以上）であった。

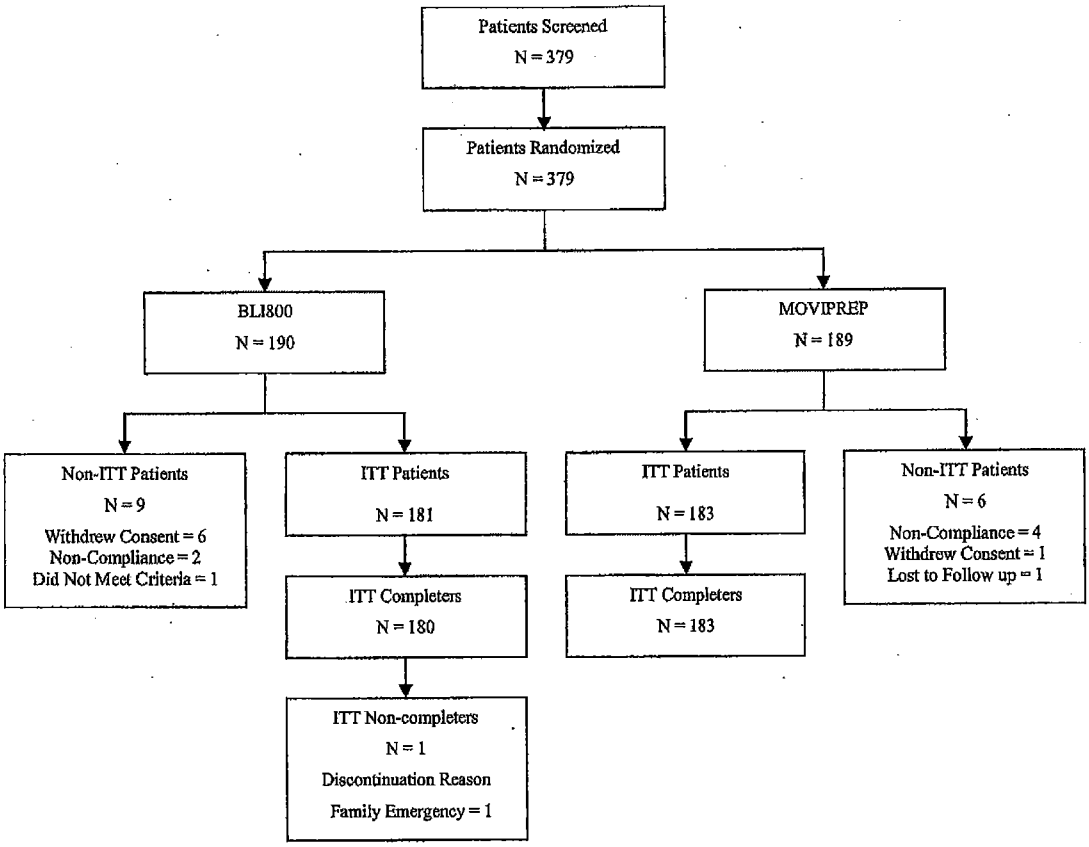


図 2.7.6.5-1 症例の内訳（BLI800-302 試験）

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的データを表 2.7.6.5-3 に示した。

患者背景に関して投与群間に統計的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.5-3 人口統計学的データ（ITT 集団）（BLI800-302 試験）

	BLI800	MoviPrep	p[1]
Age (years)[2]			
n	181	183	0.998
Mean (SD)	55.8 (12.4)	55.8 (10.8)	
Gender			
Female	98 (54%)	98 (54%)	0.917
Male	83 (46%)	85 (46%)	
Race[3]			
Caucasian	154 (85%)	160 (87%)	0.080
A. Am.	16 (9%)	16 (9%)	
Other	11 (6%)	3 (2%)	
Ethnicity			
Hispanic	6 (3%)	13 (7%)	0.156
Non Hispanic	175 (97%)	170 (93%)	
Weight (lbs)			
Mean (SD)	184 (44)	184 (42)	0.968

(1) P-value from exact Chi-Square test for the categorical variables and from an ANOVA with term for treatment for the continuous variables
(2) Age is calculated using of date of birth and Visit 1 date.
(3) Percentage for race does not equal 100% since Hispanic or Latino patients may not have reported a race.
SD = standard deviation; A. Am. = African American

5.3.5.1-2 BLI800-302 試験 Table 302-3 を引用

2.7.6.5.2.2 有効性の解析

各被験者の大腸内視鏡検査時における腸管洗浄度を、表 2.7.6.5-4 に示した 4 段階のスコア［1＝「不良（poor）」～4＝「極めて良好（excellent）」］で内視鏡実施者が評価した。

表 2.7.6.5-4 大腸内視鏡検査における洗浄度の評価基準（BLI800-302 試験）

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

BLI800 群及び MOVIPREP 群の腸管洗浄剤の洗浄度スコアを表 2.7.6.5-5 に示した。
各スコアの分布は類似していたものの、BLI800 群の方が「Excellent」と評価された症例の割合が高かった(BLI800 群:63.3%、MOVIPREP 群:52.5%)。BLI800 群のスコアの平均値は MOVIPREP 群よりも高く（BLI800 群：3.59、MOVIPREP 群：3.47)、これは主に「Excellent」が多いことによるものであった。

表 2.7.6.5-5　大腸内視鏡検査時における腸管洗浄度（BLI800-302 試験）

Score	BLI800 n (%)	MoviPrep n (%)
4 Excellent	114 (63.3%)	96 (52.5%)
3 Good	61 (33.9%)	79 (43.2%)
2 Fair	3 (1.7%)	6 (3.3%)
1 Poor	2 (1.1%)	2 (1.1%)
Mean Score	3.59	3.47

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

有効症例の割合を表 2.7.6.5-6 に示した。
有効性の主要評価項目として、3 又は 4 のスコアを「有効」、1 又は 2 を「無効」と定義して「有効」の症例数を解析した場合、ITT 集団の BLI800 群の有効症例の割合は 97.2%（175/180 例)、MOVIPREP 群では 95.6%（175/183 例）であった。BLI800 群及び MOVIPREP 群の両群の差の 95%信頼区間は-2.2～5.4 であり、あらかじめ規定していた非劣性マージン（±15%）の範囲内であることから、結論として、MOVIPREP との非劣性が検証された。

表 2.7.6.5-6　大腸内視鏡検査時における腸管洗浄度の有効症例の割合（ITT 集団）
（BLI800-302 試験）

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

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

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

2.7.6.5.2.3 安全性の解析

(1) 有害事象

ITT 集団における有害事象の一覧を表 2.7.6.5-7 に、因果関係が否定できない有害事象の一覧を表 2.7.6.5-8 に示した。

BLI800 群では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

MOVIPREP 群では、死亡が 1 例で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 2 例で認められ、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。

表 2.7.6.5-7 有害事象一覧（MedDRA 器官別大分類及び基本語別）（ITT 集団）
（BLI800-302 試験）

器官別大分類/基本語 a) MedDRA ver. 9.0	BLI800 (N=181)	MOVIPREP (N=183)
有害事象発現例数（%）	4 (2.2)	8 (4.4)
有害事象発現件数	6	10
心臓障害		
徐脈	0 (0.0)	1 (0.5)
洞性頻脈	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害	1 (0.6)	3 (1.6)
虚血性大腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)
悪心	1 (0.6)	2 (1.1)
嘔吐	1 (0.6)	1 (0.5)
全身障害および投与局所様態		
熱感	0 (0.0)	1 (0.5)
非心臓性胸痛	0 (0.0)	1 (0.5)
感染症および寄生虫症		
鼻咽頭炎	1 (0.6)	0 (0.0)
臨床検査		
アラニン・アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	1 (0.6)	0 (0.0)
神経系障害		
頭痛	1 (0.6)	1 (0.5)
呼吸器、胸郭および縦隔障害		
呼吸窮迫	0 (0.0)	1 (0.5)

a：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。

5.3.5.1-2 BLI800-302 試験 Table 302-8 を改変

表 2.7.6.5-8 因果関係を否定できない有害事象一覧（MedDRA 基本語別）（ITT 集団）（BLI800-302 試験）

基本語 a) MedDRA ver. 9.0	BLI800 (N=181)	MOVIPREP (N=183)
有害事象発現例数（%）	0 (0.0)	2 (1.1)
有害事象発現件数	0	2
虚血性大腸炎	0 (0.0)	1 (0.5)
悪心	0 (0.0)	1 (0.5)

a：有害事象は、各基本語の中で症例 1 例につき 1 回計数した。
5.3.5.1-2 BLI800-302 試験 Table 14.3.2 を改変

処置に起因すると予想された症状（腹部膨満、上腹部痛、悪心、嘔吐、全体的な不快感）の被験者評価の結果を表 2.7.6.5-9 に示した。
両群で平均スコアは 1＝「なし」と 2＝「軽度」の間であり、全体的には良好な結果が得られた（5.3.5.1-2 BLI800-302 試験、Table 302-10）。両群を比較すると、腹部膨満においては MOVIPREP 群で、嘔吐においては BLI800 群で苦痛度が高い傾向であったが、それぞれ統計的な有意差は認められなかった。

表 2.7.6.5-9 処置に起因すると予想された症状の被験者評価（BLI800-302 試験）

Mean Patient Symptom Ratings at Final Visit

Symptom[1]	BLI800 (n=180)	MoviPrep (n=183)	p[2]
Cramping (SD)	1.53 (0.83)	1.57 (0.75)	0.687
Stomach Bloating (SD)	1.57 (0.78)	1.74 (0.85)	0.063
Nausea (SD)	1.57 (0.88)	1.45 (0.75)	0.242
Vomiting (SD)	1.13 (0.51)	1.06 (0.40)	0.069
Overall (SD)	1.75 (0.80)	1.86 (0.71)	0.317

(1) 1=None; 2=Mild; 3=Bothersome; 4=Distressing; 5=Severely distressing
(2) p-value for difference between treatments by ANOVA
5.3.5.1-2 BLI800-302 試験 Table 302-9 を引用

高齢者においては MOVIPREP 群の 2 例で有害事象が報告されたが、BLI800 群での有害事象の報告はなかった（5.3.5.1-2 BLI800-302 試験、Table 302-11）。また、心疾患、腎疾患、高血圧及び糖尿病の合併症を持つ高リスク患者（BLI800 群：85 例、MOVIPREP 群：86 例）について、有害事象全体の発現割合は、BLI800 群と MOVIPREP 群の間で統計的に有意な差は認められなかった［BLI800 群：1.2%（1/85 例）、MOVIPREP 群：4.7%（4/86 例）、p＝0.368］（5.3.5.1-2 BLI800-302 試験、Table 302-15）。

（2）臨床検査

血液生化学的検査及び血液学的検査の結果（5.3.5.1-2 BLI800-302 試験、Table 302-16～302-19）では、ベースライン値から Visit 2 の変動について、両群間に臨床的に重要な差はみられなかった。血清クレアチニン値のベースライン値からの変化は、MOVIPREP 群では

Visit 2 で 0.02 mg/dL の減少、1 ヵ月後の追跡調査来院時で 0.01 mg/dL のわずかな上昇がみられたが、BLI800 群では Visit 2 及び 1 ヵ月後の追跡調査来院時のどちらにおいても、血清クレアチニン値の変化は認められなかった。

2.7.6.5.3 結論

2.7.6.5.3.1 有効性の結論

BLI800 群及び MOVIPREP 群の両群の差の 95%信頼区間は-2.2～5.4 であり、あらかじめ規定していた非劣性マージン(±15%)の範囲内であることから、MOVIPREP との非劣性が検証された。

2.7.6.5.3.2 安全性の結論

有害事象の発現に関して、両群間に統計的に有意な差は認められなかった。

BLI800 群では、死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。

MOVIPREP 群では、死亡が 1 例で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。重篤な有害事象は 2 例で認められ、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。処置に起因すると予想された症状の被験者評価について、両群で全体的に良好な結果が得られた。

高齢者においては MOVIPREP 群の 2 例で有害事象が報告されたが、BLI800 群での有害事象の報告はなかった。また、心疾患、腎疾患、高血圧及び糖尿病の合併症を持つ高リスク患者について、有害事象全体の発現割合は、BLI800 群と MOVIPREP 群の間で統計的に有意な差は認められなかった（$p = 0.368$）。

血液生化学的検査及び血液学的検査の結果に関しては、ベースライン値から Visit2 の変動について、両群間に臨床的に重要な差はみられなかった。また、1 ヵ月後の追跡調査来院においても、BLI800 群の患者に血清クレアチニン値の変化は認められなかった。

2.7.6.5.3.3 結論

大腸内視鏡検査実施患者に腸管洗浄剤として BLI800 を大腸内視鏡検査前に 2 日間に分けて投与したとき、有効性において MOVIPREP との非劣性が認められた。また、安全性についても両群間に臨床的に重要な差はみられなかった。

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）]

資料番号：5.3.5.1-3（参考資料）

大腸内視鏡検査実施患者にBLI800（経口硫酸塩溶液）を腸管洗浄剤として大腸内視鏡検査前に2日間に分けて投与したときの安全性、有効性及び忍容性を、NuLYTELYと比較し評価した。

2.7.6.6.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.6-1 に示した。

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（BLI800-303試験）

項　目	内　容
治験の目的	大腸内視鏡検査実施患者を対象に腸管洗浄剤としてBLI800（経口硫酸塩溶液）を大腸内視鏡検査前に2日間分割投与したときの安全性、有効性及び忍容性をNuLYTELYと比較し評価する。
治験デザイン	無作為化、単盲検、並行群間比較、実薬対照、多施設共同試験
対象	【対象患者】 大腸内視鏡検査が必要な外来成人患者を対象とした。 【選択基準】 下記の基準をすべて満たす患者を本試験に組み入れた。 (1) 以下に挙げられる通常の承認適応に対して大腸内視鏡検査を実施する男性又は女性の外来患者 ・ルーチンのスクリーニング ・ポリープ又は腫瘍の既往歴 ・直腸出血 ・他の消化管出血 ・原因不明の下痢又は便秘 ・炎症性腸疾患 ・内視鏡下超音波検査 ・バリウム注腸造影検査結果の精査 ・レーザー治療 (2) 18歳以上の患者 (3) 身体診察及び病歴聴取により、上記に示した以外では健康状態が良好であると判断された患者 (4) 妊娠が可能な女性の場合、承認された避妊法（ホルモン剤による避妊法、子宮内避妊用具、二重バリア法、注射用避妊薬、禁欲、又は男性パートナーの精管切除術）を使用する患者 (5) スクリーニング時に尿妊娠検査の対象となった患者で、検査の結果が陰性である患者 (6) 精神機能に問題がなく本試験の参加に対する同意を取得できると治験責任医師が判断した患者 【除外基準】 下記の基準のいずれかに該当する患者を本試験から除外した。 (1) 消化管閉塞、重度の潰瘍性大腸炎、胃内容うっ滞、腸管穿孔、中毒性大腸炎、若しくは中毒性巨大結腸がある患者又はそれらの疑いがある患者 (2) 以前に消化管手術（人工肛門造設術、結腸切除術、胃バイパス術、胃ステープリング術等）を受けたことがある患者

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（BLI800-303 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項 目</th><th>内 容</th></tr>
<tr><td>対 象
（続き）</td><td>(3) 既知の電解質異常（高ナトリウム血症、低ナトリウム血症、高リン酸血症、低カリウム血症、低カルシウム血症、脱水症、又は利尿剤若しくはアンギオテンシン変換酵素阻害剤の使用に起因する二次的影響）が認められる患者又はその疑いがある患者
(4) 来院 1 日目（Visit 1）の臨床検査結果において、臨床的に重大な電解質異常が認められる患者
(5) 誤嚥性肺炎の危険因子となる意識障害のある患者
(6) 異物除去及び減圧処置のために大腸内視鏡検査を実施する患者
(7) 妊娠中若しくは授乳中の患者、又は本試験中に妊娠する意思のある患者
(8) 妊娠可能な女性で、妊娠検査の実施を拒否した患者
(9) 治験薬のいずれかの成分（BLI800：硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウム、及びスクラロース、NuLYTELY：ポリエチレングリコール、炭酸水素ナトリウム、塩化ナトリウム、及び塩化カリウム）にアレルギーがある患者
(10) 試験の実施手順を遵守する能力がないなどの何らかの理由により、治験責任医師が本試験に組み入れられないと判断した患者
(11) 過去 30 日以内に手術、医薬品、又は医療機器の臨床試験に参加した患者</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 120 例とした。
【症例数設定の根拠】
対象となる患者は、2 つの投与群のいずれかに 1：1 の割合で無作為に組み入れられた（各群につき 60 例）。120 例の評価可能な患者が試験を終了するまで患者の組入れを継続した。NuLYTELY を 1 日投与した場合の有効率は過去の臨床試験結果から 85%と仮定した。以前に実施された BLI800 を 2 日間分割投与する第 III 相試験の結果に基づいて、BLI800 の有効率は 88%以上であると仮定し、非劣性の片側カイ二乗検定により、各群の症例数を 60 例とした場合、片側有意水準 0.025、非劣性マージン（群間差の絶対値）を 15%としたときの検出力は 80%になると想定した。</td></tr>
<tr><td>使用薬剤（被験薬）</td><td>BLI800（経口硫酸塩溶液）
<table><tr><th>組成</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>使用薬剤（対照薬）</td><td>NuLYTELY
Lot 番号：[redacted]</td></tr>
<tr><td>投与方法（被験薬）</td><td>2 日間分割投与
下記のとおり、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。
大腸内視鏡検査の前日：
・午後 6 時頃：BLI800 のボトル 1 本（約 180 mL）を提供された混合カップに注いで、これに水を約 480 mL の線まで加えて全体を約 480 mL に希釈し、全量を投与した。その後、2 時間かけて約 480 mL カップ 2 杯の水を投与した。混合カップに水を約 480 mL の線まで加えて全量を投与した。
大腸内視鏡検査の当日：
・午前 6 時頃（遅くとも処置の 3 時間前）：BLI800 のボトル 1 本（約 180 mL）を提供された混合カップに注いで、これに水を約 480 mL の線まで加えて全体を約 480 mL に希釈し、全量を投与した。その後、2 時間かけて約 480 mL カップ 2 杯の水を投与した。混合カップに水を約 480 mL の線まで加えて全量を投与した。
大腸内視鏡検査の 1 時間前までに、すべての前処置と必要量の水の投与を完了させた。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（BLI800-303 試験）（続き）

項目	内容
投与方法（被験薬）（続き）	食事制限（大腸内視鏡検査の前日）： ・ Clear Liquid Diet のみ摂取可、大腸内視鏡検査後まで Clear Liquid Diet の摂取は継続した。
投与方法（対照薬）	大腸内視鏡検査の前日： ・ フレーバーパックを 1 つ破り、NuLYTELY のボトルに注いで、これにぬるま湯を 4 L の印まで加えた。他の成分やフレーバーは加えないようにした。ボトルにしっかり蓋をし、粉末が溶解するように数回力強くボトルを振るようにした。嗜好を良くするため冷蔵可とした。 ・ 午後 6 時頃： 排便し固形物がなくなるまで、若しくは全体で 4 L の溶液がなくなるまで、10～15 分に約 240 mL の速度で投与した。 食事制限（大腸内視鏡検査の前日）： ・ Clear Liquid Diet のみ摂取可とした。大腸内視鏡検査後まで Clear Liquid Diet の摂取は継続した。
併用禁止薬及び併用禁止療法	前治療及び併用治療の制限は設けなかった。
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 2.7.6.6-2 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 大腸内視鏡検査時に腸管洗浄度を内視鏡実施者が表 2.7.6.6-4 に示した 4 段階のスコアで評価した。3 又は 4 のスコアを「有効」、1 又は 2 のスコアを「無効」と定義して主要有効性解析を実施した。 (2) 副次評価項目 ・ 腸管洗浄処置が「極めて良好（excellent)」であった症例数（%） ・ 結腸部位ごとの残留便 ・ 結腸部位ごとの残留液 ・ 大腸内視鏡検査の実施状況（完了症例及び未完了症例の割合） ・ 腸管洗浄の適切性（検査に十分な洗浄か否か）及び再処置の必要性 【安全性の評価】 有害事象の発現を調査し、治験薬投与前後に身体診察を行った。また、来院 1 日目（Visit 1）及び内視鏡検査日（Visit 2）にそれぞれ採血を行い、血液生化学的検査を実施した。 内視鏡検査日（Visit 2）の大腸内視鏡検査前に、被験者は症状についての質問票に記入し、処置に起因すると予想された症状（上腹部痛、腹部膨満、悪心、及び全体的な不快感）の全体評価を行った。被験者は各症状について 5 段階の評価尺度（1＝「なし」、2＝「軽度」、3＝「不快」、4＝「苦痛を伴う」、5＝「かなりの苦痛を伴う」）で評価し、「かなりの苦痛を伴う」と評価された場合のみ有害事象として記録した。また、嘔吐は発現時に被験者が記録を作成し、責任医師が重度と判断した場合のみ、有害事象として記録した。

表 2.7.6.6-1 試験方法の概要（BLI800-303 試験）（続き）

項 目	内 容
解析方法	【有効性の解析】 主要解析では intent-to-treat（ITT）解析に基づいて実施され、無作為化され治験薬投与を受けた症例すべてを対象とした。腸管前処置が不十分であった、又は有害事象のために大腸内視鏡検査を実施しなかった症例は無効とみなした。治験薬投与を受けたが安全性又は有効性と関係しない理由により、大腸内視鏡検査実施前に治験を中止した症例は有効性の解析対象集団から除外した。 (1) 主要評価項目 解析対象集団のすべての症例に対し、内視鏡実施者があらかじめ定めた洗浄度スコアにより腸管洗浄度を評価した。有効性の主要解析は、有効症例又は無効症例の割合に基づいて実施した。主要評価項目である治療の有効性は、順次検定（階層的検定）を実施し、第一検定では有効性の群間差（$D = P_1 - P_2$）に基づく非劣性検定により評価した。 帰無仮説 $H_0 : P_1 - P_2 \leq D_0$、対立仮説 $H_1 : P_1 - P_2 = D_1 > D_0$ P_1 = BLI800 群、P_2 = NuLYTELY 群（対照群）、D_0 = 許容可能な非劣性マージン（±15%） 有効症例の割合は、施設の影響を調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）カイ二乗検定により分析した。 第一検定の帰無仮説が棄却された場合、第二検定として有効性の群間差（$D = P_1 - P_2$）に基づく同等性検定が実施された。 帰無仮説 $H_0 : P_1 - P_2 \leq 0$、対立仮説 $H_1 : P_1 - P_2 = D_1 > 0$ この 2 つの仮説検定は階層構造を持ち、第二検定（同等性）は第一検定（非劣性）が棄却された場合のみに考慮されるものであった。同等性検定では $D_1 = \pm 12\%$の差を検出できる検出力を有していた。階層構造を有する検定デザインに伴う第二検定の α 調整は行わなかった。 (2) 副次評価項目 副次評価項目は主要解析と同様に、医師による有効評価数（割合）について、施設の影響を調整した Cochran-Mantel-Haenszel（CMH）カイ二乗検定、並びに要因として治験薬、施設、及び平均有効率に対するそれらの相互作用を備えた二次元配置分散分析により分析した。副次評価項目の多重性検定に対する調整は行わなかった。投与群間の有効性の差に関する結果を P 値及び両側 95%信頼区間で示した。 (3) サブグループによる解析 有効性の主要解析、並びに副次解析及び安全性解析の一部は、年齢（65 歳未満、65 歳以上、75 歳以上）ごとに記述的に要約した。また、これらのサブグループ解析でも投与群間に有意な差があるかどうかを検証した。 【安全性の解析】 (1) 有害事象及び副作用 有害事象は投与群ごとに ICH 国際医薬用語集（MedDRA）の器官別大分類及び基本語別に要約した。各有害事象が認められた症例数及び割合を表で示した。投与群間の有害事象の発現割合の差は、カイ二乗検定又は Fisher の正確検定により評価し、95%信頼区間を算出した。 (2) 臨床検査 臨床検査の結果について、スクリーニング時からの変化量及び投与群間の差を検討するために分散分析を行った。
施設名及び施設数	[redacted] 他 計 5 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.6-2　観察・検査・調査スケジュール（BLI800-303 試験）

Procedures	**Visit 1 Baseline**	**Day before colonoscopy**	**Visit 2 - Day of colonoscopy**
Informed Consent	X		
Inclusion/Exclusion Criteria Review	X		
Medical History	X		
Physical Examination	X		X
Review of Concomitant Medication	X		X
Blood Collection for Chemistry Testing	X		X
Urine Pregnancy Test (if applicable)[a)]	X		
Randomization[b)]	X		
Dispense Drug[b)]	X		
Instruct Subject[b)]	X		
Subject Takes the First Dose of Preparation		X	
Subject Takes the Second Dose of Preparation			X
Subject Completes Treatment Questionnaire		X	X
Subject Completes Symptom Scale			X
Review of Subject Questionnaires			X
Drug Accountability[b)]			X
Perform Colonoscopy and Grade Preparation			X
Assess Safety			X

a：BLI800-303 試験　16.1.1　4.6 項を参照
b：非盲検の担当者のみが実施することとした

2.7.6.6.2 試験成績

2.7.6.6.2.1 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

症例の内訳を図 2.7.6.6-1 に示した。

スクリーニングが実施された 136 例が登録され、各群に無作為に割り付けられた。登録症例のうち BLI800 群で 5 例、NuLYTELY 群で 1 例が同意撤回により、治験薬投与前に試験を中止した。BLI800 群で 63 例、NuLYTELY 群で 67 例が治験薬を投与され、NuLYTELY 群で 1 例が有効性の欠如により大腸内視鏡検査前に試験を中止した。両群とも有害事象により中止した症例は認められなかった。

ITT 集団には 130 例（BLI800 群：63 例、NuLYTELY 群：67 例）が含まれ、そのうち 29 例（BLI800 群：15 例、NuLYTELY 群：14 例）が高齢者（65 歳以上）であった。

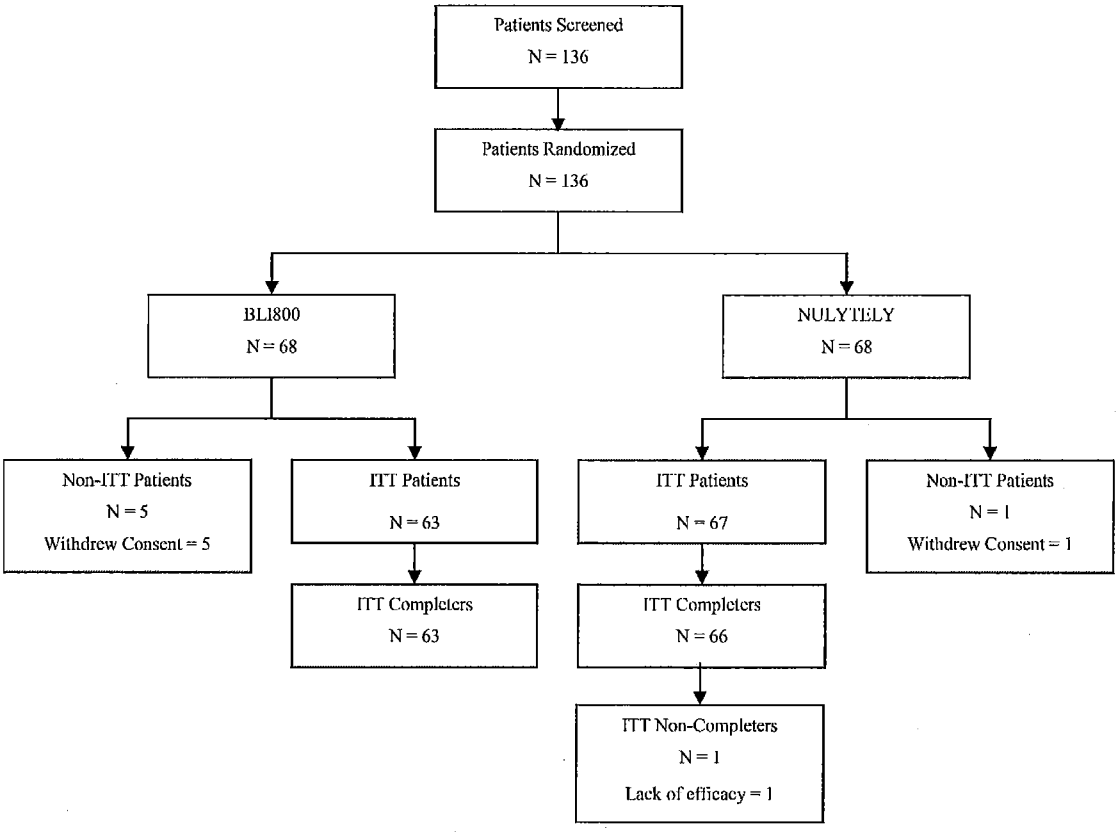


図 2.7.6.6-1 症例の内訳（BLI800-303 試験）

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

人口統計学的データを表 2.7.6.6-3 に示した。

患者背景に関して投与群間に統計的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.6-3 人口統計学的データ（ITT 集団）（BLI800-303 試験）

	BLI800	NuLYTELY	p[1]
Age (years)[2]			
n	63	67	0.602
Mean (SD)	57.7 (10.8)	56.7 (11.0)	
Gender			
Female	33 (52%)	30 (45%)	0.483
Male	30 (48%)	37 (55%)	
Race[3]			
White	58 (92%)	60 (90%)	0.738
A. Am.	3 (5%)	4 (6%)	
Other	2 (3%)	3 (5%)	
Ethnicity			
Hispanic	10 (16%)	10 (15%)	1.000
Non Hispanic	53 (84%)	57 (85%)	
Weight (lbs)			
Mean (SD)	183 (48.0)	182 (38.1)	0.878

(1) P-value from exact Chi-Square test for the categorical variables and from an ANOVA with term for treatment for the continuous variables

(2) Age is calculated using of date of birth and screening visit (Visit 1) date.

(3) Percentage for race does not equal 100% since Hispanic or Latino patients may not have reported a race.

SD = standard deviation; A. Am. = African American

5.3.5.1-3 BLI800-303 試験 Table 303-6 を引用

2.7.6.6.2.2 有効性の解析

各被験者の大腸内視鏡検査時における腸管洗浄度を、表 2.7.6.6-4 に示した 4 段階のスコア［1＝「不良（poor）」～4＝「極めて良好（excellent）」］で内視鏡実施者が評価した。

表 2.7.6.6-4 大腸内視鏡検査における洗浄度の評価基準（BLI800-303 試験）

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

スコア 3 又は 4 の「有効」と定義した、有効症例の割合を表 2.7.6.6-5 に示した。

BLI800 群の有効症例の割合は 98.4% (62/63 例)、NuLYTELY 群では 89.6% (60/67 例) で BLI800 群の方が有効症例の割合が高かった。BLI800 群及び NuLYTELY 群の両群の差の 95%信頼区間は 0.9～16.8 であり、あらかじめ規定していた非劣性マージン (±15%) の範囲内であることから、NuLYTELY 群との非劣性が検証された。非劣性が検証されたため、第二検定を実施したところ、BLI800 群の優越性が検証された (p = 0.038)。

表 2.7.6.6-5 大腸内視鏡検査時における腸管洗浄度の有効症例の割合 (ITT 集団)
(BLI800-303 試験)

Responder[1]	BLI800	NuLYTELY	95% CI[2]	p[3]
All Patients (n)	63	67		
Success	62 (98.4%)	60 (89.6%)	0.9, 16.8	**0.038**
Fail	1 (1.6%)	7 (10.4%)		
Elderly (≥65 y)[4]	15	14		
Success	15 (100.0%)	13 (92.9%)	-6.3, 20.6	0.480
Fail	0	1 (7.1%)		

(1) A successful treatment is defined as bowel cleansing graded either excellent or good by the blinded colonoscopist (grading score = 3 or 4).
(2) Confidence interval (CI) for the difference between treatments was by Chi-Square Test.
(3) P-value for the difference between treatments is from a Cochran-Mantel-Haenzsel Chi-Square.
(4) The analysis is presented in reference table 14.2.1.2 in the subgroup of elderly patients >75 years of age, but as this sample size was small, this is presented here for patients >65 years of age.

5.3.5.1-3 BLI800-303 試験 Table 303-7 を引用

BLI800 群及び NuLYTELY 群の腸管洗浄剤の洗浄度スコアを表 2.7.6.6-6 に示した。
BLI800 群は、NuLYTELY 群と比較して「Excellent」と評価された症例の割合が有意に高かった [BLI800 群:71.4%、NuLYTELY 群:34.3%、p < 0.001 (5.3.5.1-3 BLI800-303 試験、Table 14.2.1.1)]。
BLI800 群のスコアの平均値は、NuLYTELY 群よりも高く (BLI800 群:3.7、NuLYTELY 群:3.2)、これは主に「Excellent」が多いことによるものであった。

表 2.7.6.6-6 大腸内視鏡検査時における腸管洗浄度 (ITT 集団) (BLI800-303 試験)

Score	BLI800 n	NuLYTELY[1] n
4 Excellent	45 (71.4%)	23 (34.3%)
3 Good	17 (27.0%)	37 (55.2%)
2 Fair	1 (1.6%)	4 (6.0%)
1 Poor	0	2 (3.0%)
Missing[1]	0	1 (1.5%)
Mean Score	3.7	3.2

(1) Patient 03005 in the ITT group did not undergo a colonoscopy.

5.3.5.1-3 BLI800-303 試験 Table 303-8 を引用

また、内視鏡実施者が結腸の 5 部位（盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸/直腸）における残留便及び液体の量を 1＝なし、2＝少量、3＝中程度、4＝多量として評価した。結腸部位ごとの残留便及び液体の評価を表 2.7.6.6-7 に示した。

上行結腸及び盲腸に残留便が認められた症例は、BLI800 群の方が明らかに少なかった（それぞれ p＝0.02 及び p＝0.01）。また、残留液の量は、5 部位中 4 部位（上行結腸を含む）で NuLYTELY 群が BLI800 群よりも多かった。

表 2.7.6.6-7　結腸部位ごとの残留便及び液体の評価（ITT 集団）（BLI800-303 試験）

	Residual Stool		Residual Fluid	
Symptom (score)	BLI800 (n=63)	NuLYTELY[2] (n=67)	BLI800 (n=63)	NuLYTELY[2] (n=67)
Cecum				
Absent	57 (91%)	45 (67%)	27 (43%)	10 (15%)
Small	6 (9%)	15 (22%)	28 (44%)	42 (63%)
Moderate	0	3 (5%)	8 (13%)	10 (15%)
Excess	0	0	0	1 (2%)
P[1]	**0.010**		**0.004**	
Ascending (Right) Colon				
Absent	57 (91%)	46 (69%)	40 (64%)	24 (36%)
Small	6 (9%)	16 (24%)	23 (36%)	29 (43%)
Moderate	0	1 (2%)	0	10 (15%)
Excess	0	0	0	0
P[1]	**0.020**		**< 0.001**	
Transverse Colon				
Absent	58 (92%)	55 (82%)	43 (68%)	33 (49%)
Small	5 (8%)	6 (9%)	20 (32%)	20 (30%)
Moderate	0	1 (2%)	0	9 (13%)
Excess	0	1 (2%)	0	1 (2%)
P[1]	0.644		**0.005**	
Descending Colon				
Absent	58 (92%)	56 (84%)	42 (67%)	26 (39%)
Small	5 (8%)	6 (9%)	17 (27%)	32 (48%)
Moderate	0	1 (2%)	4 (6%)	5 (8%)
Excess	0	0	0	0
P[1]	0.763		**0.013**	
Sigmoid Colon/Rectum				
Absent	59 (94%)	54 (81%)	40 (64%)	32 (48%)
Small	3 (5%)	7 (10%)	20 (32%)	28 (42%)
Moderate	1 (1%)	3 (5%)	3 (5%)	5 (8%)
Excess	0	2 (3%)	0	0
P[1]	0.173		0.283	

(1) P-value for difference between treatments

(2) Patient 03005 in the NuLYTELY group did not undergo a colonoscopy. Three patients had one or more segments that could not be evaluated because the procedure was stopped for poor preparation before cecal intubation.

5.3.5.1-3　BLI800-303 試験　Table 303-9 を引用