2.7.6.6.2.3 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 2.7.6.6-8 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。NuLYTELY 群では、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。

有害事象は大部分が“胃腸障害”の事象であった。また、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。

表 2.7.6.6-8 有害事象一覧（MedDRA 器官別大分類及び基本語別）（ITT 集団）
（BLI800-303 試験）

器官別大分類/基本語 [a] MedDRA ver. 9.0	BLI800 (N=63)	NuLYTELY (N=67)
有害事象発現例数（%）	6 (9.5)	8 (11.9)
有害事象発現件数	7	11
胃腸障害 [b]	3 (4.8)	8 (11.9)
腹部膨満	0 (0.0)	2 (3.0)
腹痛 [c]	0 (0.0)	1 (1.5)
空嘔吐	0 (0.0)	1 (1.5)
胃腸出血	0 (0.0)	1 (1.5)
血便排泄	1 (1.6)	0 (0.0)
悪心	1 (1.6)	6 (9.0)
肛門周囲痛	1 (1.6)	0 (0.0)
臨床検査	2 (3.2)	0 (0.0)
リン酸塩増加	2 (3.2)	0 (0.0)
血中カリウム増加	1 (1.6)	0 (0.0)
神経系障害	1 (1.6)	0 (0.0)
頭痛	1 (1.6)	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。
b：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に有害事象に含めた。
c：1 例に当該事象が報告されたが質問票の記入が未完了であった。
5.3.5.1-3 BLI800-303 試験 Table 303-11 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、全体的な不快感）の被験者評価の結果を表 2.7.6.6-9 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、いずれの症状でも両群間に統計的に有意な差は認められなかった。重症度別でも「かなりの苦痛を伴う」と評価された症例数に有意な差はなかった。また、嘔吐については、被験者の記録から、投与群による差はみられなかった。

表 2.7.6.6-9 処置に起因すると予想された症状の被験者評価（BLI800-303 試験）

Mean Patient Symptom Ratings at Visit 2

Symptom[1]	BLI800 (n=63)	NuLYTELY (n=67)	P[2]	P[3]
Cramping (SD)	1.33 (0.60)	1.21 (0.45)	0.116	0.422
Bloating (SD)	1.33 (0.54)	1.62 (0.84)	0.078	0.624
Nausea (SD)	1.54 (0.71)	1.82 (1.08)	0.262	0.303
Overall Discomfort (SD)	1.65 (0.70)	1.77 (0.94)	0.668	0.584

(1) 1=None; 2=Mild; 3=Bothersome; 4=Distressing; 5=Severely distressing
(2) p-value for difference between treatments by ANOVA
(3) p-value for treatment by site interaction by ANOVA
(reference table 14.3.4 in Section 14)

5.3.5.1-3 BLI800-303 試験 Table 303-12 を引用

高齢者では BLI800 群で 1 例、NuLYTELY 群で 3 例に有害事象が報告された（5.3.5.1-3 BLI800-303 試験、Table 303-15）。報告された有害事象はすべて“胃腸障害”の事象であり、処置に起因すると予想される有害事象であった。

（2）臨床検査

血液生化学的検査及び血液学的検査の結果（5.3.5.1-3 BLI800-303 試験、Table 303-18～303-20）では、スクリーニング時と Visit 2 の臨床検査値の変化量を両群間で比較したところ、いくつかの電解質（重炭酸塩、塩化物及びマグネシウム）に関して統計的に有意な差が認められたが、いずれも基準値内の変動であり、臨床的に重要な差ではないと考えられた。血清クレアチニン値の変化に関しても両群間に差はなく、いずれの来院時についても基準値内であり、両群とも腎機能に影響を与えないことが示唆された。

2.7.6.6.3 結論

2.7.6.6.3.1 有効性の結論

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（$p = 0.038$）。

2.7.6.6.3.2 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。NuLYTELY 群では、死亡は認められなかった。重篤な有害事象は 1 例で認められたが、治験薬との因果関係は否定された。有害事象は大部分が“胃腸障害”の事象であった。また、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、両群で全体的に良好な結果が得られ、両群間に統計的に有意な差は認められなかった。また、腸管洗浄剤の投与により予想される症

状（悪心、腹部膨満、上腹部痛など）において「かなりの苦痛を伴う」と評価された症例数にも有意な差は認められなかった。嘔吐については、被験者の記録から、投与群による差はみられなかった。

高齢者ではBLI800群で1例、NuLYTELY群で3例に有害事象が報告された。

スクリーニング時とVisit 2の臨床検査値の変化量を両群間で比較したところ、いくつかの電解質（重炭酸塩、塩化物及びマグネシウム）に関して統計的に有意な差が認められたが、いずれも基準値内の変動であり、臨床的に重要な差ではないと考えられた。血清クレアチニン値の変化に関しても両群間に差はなく、いずれの来院時についても基準値内であり、両群とも腎機能に影響を与えないことが示唆された。

2.7.6.6.3.3 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NuLYTELYとの非劣性が認められただけでなく、NuLYTELYより優れた腸管洗浄効果も認められた。また、安全性についても両群間に臨床的に重要な差は認められなかった。

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）］

資料番号：5.3.5.2-2（参考資料）

65歳以上の高齢者にBLI800（経口硫酸塩溶液）を投与したときの安全性、臨床検査値及び心電図への影響を評価した。

2.7.6.7.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.7-1に示した。

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要（BLI800-430試験）

項目	内容
治験の目的	65歳以上の高齢者を対象にBLI800（経口硫酸塩溶液）を投与したときの安全性、臨床検査値及び心電図への影響を評価する。
治験デザイン	非盲検、単施設試験
対象	【対象】 65歳以上の高齢者を対象とした。 【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) 男性又は女性の成人 (2) 65歳以上の高齢者 (3) 身体所見、臨床検査プロファイル、既往歴、及び心電図に基づき治験責任医師が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者 (4) 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1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 ・禁欲（禁欲中の者は試験期間中も同様に継続しなければならない） ・6ヵ月以上前に精管切除を行ったパートナー (5) 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者 【除外基準】 下記の基準のいずれかに該当する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者、又はそれらの疑いがある者 (2) 過去6ヵ月に重度の痛風又は痛風再燃の既往歴がある者 (3) 誤嚥性肺炎の危険因子となる意識障害のある者 (4) 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者 (5) ニューヨーク心臓学会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を有する者

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要（BLI800-430 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項 目</th><th>内 容</th></tr>
<tr><td>対象（続き）</td><td>(6) 妊娠中若しくは授乳中の者、又は本試験中に妊娠する意思のある者
(7) 妊娠可能な女性で、妊娠検査の実施を拒否した者
(8) 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者
(9) マグネシウム、硫酸、若しくはスクラロースに対してアレルギー又は有害反応の既往歴がある者
(10) 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者
(11) 試験開始前の 7 日以内に、血漿供血を行った者
(12) 試験開始前の 30 日以内に、異常な食事制限を行った者、又は食習慣に大きな変化があった者
(13) 過去 1 ヵ月間に腸管洗浄処置を受けた者、治験薬投与前の 5 日（120 時間）以内に下剤を服用した者、又は下剤を毎日服用する必要がある者
(14) 臨床的に重大な心電図又はその他の異常がある、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 12 例とした。
【症例数設定の根拠】
本種類の試験に設定される典型的な症例数とした。</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 7 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 時間かけて約 480 mL カップ 2 杯の水を投与した。
・午前 9 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 時間かけて約 480 mL カップ 2 杯の水を投与した。
追加での水又は Clear Liquid Diet の摂取は自由とし、その量を記録した。
食事制限
・投与前日は、午後 8 時までに夕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 6 時まで、食事は不可とし、水又は Clear Liquid Diet の摂取のみ可とした。</td></tr>
<tr><td>併用禁止薬及び併用禁止療法</td><td>対象症例の選択基準及び除外基準ごとに前治療及び併用治療の制限を設けた。治験薬初回投与の 7 日前から試験終了までの間に被験者が服用したすべての前治療薬及び併用治療薬を症例報告書に記録した。更に、試験期間中に被験者が服用した治験薬以外のすべての薬剤を記録した。服用する必要がある経口併用治療薬は、便に排出されないようにするために投与 1 回目の 2 時間以上前及び投与 2 回目の 2 時間以上後に被験者に投与した。</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 2.7.6.7-2 に示した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要（BLI800-430 試験）（続き）

項 目	内 容
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/又は試験関係者に報告するように被験者に指示した。初回来院時から試験終了来院時までの期間中、有害事象について被験者をモニタリングした。報告された又は認められた有害事象は記録され、その後回復まで追跡された。 (2) 薬物濃度測定 スクリーニング時、治験薬投与日（Day 1）の投与 1 回目の約 10～20 分前、投与 1 回目の 2 時間後、投与 2 回目の 2、4 及び 6 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。 (3) 臨床検査 スクリーニング時、並びに Day 1、Day 3 及び Day 6 に、血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査を実施した。スクリーニング時、投与 1 回目の約 10～20 分前、投与 1 回目の 2 時間後、投与 2 回目の 2、4 及び 6 時間後、並びに Day 3 及び Day 6 の正午前に血液を採取し、血液生化学的検査用、血液学的検査用とした。血清学的検査はスクリーニング時に実施した。 無尿ではない被験者に対して、1 回目の投与前、投与 2 回目の 6 時間後、並びに Day 3 及び Day 6 の正午前に排泄尿を 1 回採取した。 (4) 心電図 スクリーニング時、治験薬投与日（Day 1）の投与 1 回目の約 10～20 分前、投与 1 回目の 2 時間後、投与 2 回目の 2 及び 6 時間後、並びに Day 3 及び Day 6 の正午前に心電図検査を実施した。 試験期間中の各測定時点において、Global Instrumentation 社製 M12R 12 誘導心電図連続デジタル記録装置によりデジタル心電図を記録した。コンピューター支援方法により心電図の間隔を測定し、T 波の形態を定性的に評価した。各時点で測定した心電図のうち、1 つは診断解釈のために循環器医が確認した。なお、心電図を診断解釈する循環器医に対して、被験者情報及び心電図検査の実施時期を盲検化した。更に、臨床現場で安全性を評価するために、治験施設で同じ測定記録から心電図データを 1 つ選出して印刷し、それを治験責任医師が確認した。 各 5 分間の心電図測定から得られた心電図データから下記のパラメーターを算出して報告した。 ・ QT、QTcF、HR、RR、PR、QRS ・ T 波の分類 ・ U 波の有無 ・ QTcF のカテゴリー分析 ・ 診断解釈 (5) バイタルサイン スクリーニング時、治験薬投与日（Day 1）の投与 1 回目の約 10～20 分前、投与 1 回目の 2 時間後、投与 2 回目の 2 及び 6 時間後、並びに Day 3 及び Day 6 の正午前にバイタルサイン（体重、座位血圧、座位で 5 分間安静後の脈拍、その後立位で 2 分間保持後の脈拍）測定を行った。

表 2.7.6.7-1 試験方法の概要（BLI800-430 試験）（続き）

項 目	内 容
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。組み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。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。 (1) 有害事象 統計学的解析は行わなかった。 (2) 臨床検査 スクリーニング時、治験薬投与日（Day 1）の投与 1 回目の約 10～20 分前（ベースライン）、投与 1 回目の 2 時間後、投与 2 回目の 2、4、及び 6 時間後、並びに Day 3 及び Day 6 の正午前に採取した検体について、血液生化学的検査、血清中硫酸イオン濃度測定、血液学的検査、及び尿検査の分析結果を表に示した。分析結果のデータは記述的統計量（数、平均値、標準偏差、変動係数%、標準誤差、最小値、及び最大値）と共に表にまとめた。投与前と、投与 1 回目の 2 時間後、並びに投与 2 回目の 2、4、及び 6 時間後の分析対象物質量の差について反復測定分散分析を行った。スクリーニング時と投与前の分析対象物質量の差についても反復測定分散分析を行った。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、被験者リストの該当する分析結果に目印をつけて示した。 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スクリーニング時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。
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 2.7.6.7-2 観察・検査・調査スケジュール（BLI800-430 試験）

Procedure	Screening (Day -15 to -4)[1]	Day 1[2]	Day3 and 6
Informed Consent	X		
Medical History	X		
Physical Exam[3]	X		
Vital Signs[4]	X	X	X
HBV, HCV, HIV	X		
Urine Drug Screen	X	X	
Pregnancy Test[5]	X	X	
Study Drug Administration[6]		X	
Blood[7] and Urine Samples[8]	X	X	X
Discharge[9]		X	

1：スクリーニング来院時の臨床検査結果の受け入れと評価のため、Visit 1 は Day 1 の 4 日前までに実施することとした。

2：被験者は、Day 1 の午前 6 時までに施設に入院した。全被験者は、評価が完了するまで入院し、Day 1 の午後 6 時に退院した。

3：身体検査には、身長（インチ）/体重（ポンド）及びバイタルサインの測定が含まれ、治験責任医師又は治験責任医師が指名した医師、医師の助手（PA-C）、又は訓練された登録看護師（RN）によって実施された。

4：バイタルサインには、血圧及び座位 5 分間安静後及び立位 2 分間保持後の脈拍の測定が含まれた。心電図及びバイタルサインは、スクリーニング時、投与 1 回目の約 10～20 分前（ベースライン）、投与 1 回目の 2 時間後、投与 2 回目の 2、及び 6 時間後、並びに Day 3 及び Day 6 の正午前に測定した。

5：スクリーニング時及びチェックイン時に、すべての女性に対して血清妊娠検査を実施した。

6：治験薬は、「1 日投与」として 2 回に分けて投与し、Day 1 の午前 7 時（1 回目の投与）及び午前 9 時（2 回目の投与）に投与した。

7：Day 1 での投与 1 回目の約 10～20 分前、投与 1 回目の 2 時間後、投与 2 回目の 2、4 及び 6 時間後、並びに Day 3 及び Day 6 の正午前に採血を行った。

8：無尿ではない被験者に対して、Day 1 の 1 回目の投与前、投与 2 回目の 6 時間後、並びに Day 3 及び Day 6 の正午前に排泄尿を 1 回採取した。

9：心電図、最後の血液及び尿の採取、並びに他の試験手順の完了後、被験者は Day 1 の午後 6 時に退院した。

2.7.6.7.2 試験成績

2.7.6.7.2.1 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

12 例が本試験に登録され、全員が試験を完了した。ITT 集団には 12 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 2.7.6.7-3 に示した。

12 例（男性 4 例、女性 8 例）の症例が試験に組み入れられた。年齢は、65～75 歳であった。

表 2.7.6.7-3 人口統計学的データ（ITT 集団）（BLI800-430 試験）

	BLI-800 (N= 12)
Age (years)	
N	12
Mean	68.42
Std Dev	3.059
Median	68.00
Min, Max	65-75
Gender (n %)	
Male	4 (33.3)
Female	8 (66.7)
Ethnicity (n %)	
Hispanic or Latino	2 (16.7)
Not Hispanic or Latino	10 (83.3)
Race (n %)	
White	12 (100.0)
Height (in)	
N	12
Mean	65.18
Std Dev	4.218
Median	65.35
Min, Max	56-71
Weight (lbs)	
N	12
Mean	163.11
Std Dev	21.485
Median	159.85
Min, Max	131-194

5.3.5.2-2 BLI800-430 試験 Table 14.1.3 を引用

2.7.6.7.2.2 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 2.7.6.7-4 に、因果関係が否定できない有害事象の一覧を表 2.7.6.7-5 に示した。

死亡、重篤な有害事象及び有害事象による試験中止は認められなかった。有害事象は 12 例中 6 例（50.0%）に 8 件発現し、軽度及び中等度（各 4 件）であった（5.3.5.2-2 BLI-800-430 試験、Table 14.3.3）。最も多く認められた有害事象は、腹痛であった。なお、嘔吐の発現は認められなかった。

表 2.7.6.7-4 有害事象一覧（MedDRA 器官別大分類及び基本語別）（ITT 集団）
（BLI800-430 試験）

器官別大分類/基本語 a) MedDRA ver 15.0	BLI800 (N=12)
有害事象発現例数（%）	6 (50.0)
有害事象の件数	8
胃腸障害	4 (33.3)
腹痛	2 (16.7)
肛門直腸不快感	1 (8.3)
下痢	1 (8.3)
悪心	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	1 (8.3)
感染性嚢腫	1 (8.3)
筋骨格系および結合組織障害	1 (8.3)
筋痙縮	1 (8.3)
神経系障害	1 (8.3)
浮動性めまい	1 (8.3)

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。
5.3.5.2-2 BLI800-430 試験 Table 14.3.1.1 を改変

表 2.7.6.7-5 因果関係が否定できない有害事象一覧（MedDRA 基本語別）（ITT 集団）
（BLI800-430 試験）

基本語 a) MedDRA ver 15.0	BLI800 (N=12)
有害事象発現例数（%）	4 (33.3)
有害事象の件数	6
腹痛	2 (16.7)
下痢	1 (8.3)
浮動性めまい	1 (8.3)
筋痙縮	1 (8.3)
悪心	1 (8.3)

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。
5.3.5.2-2 BLI800-430 試験 Table 14.3.2 を改変

（2）薬物濃度測定

血清中硫酸イオン濃度の推移を表 2.7.6.7-6 に示した。

投与前から 1 回目の投与の 2 時間後までにおいて、硫酸イオン濃度の平均値は 0.05 mM から 0.33 mM まで有意に上昇し、2 回目の投与の 2 及び 4 時間後に最高値の 0.53 mM に上昇した。その後、2 回目の投与の 6 時間後にわずかに低下し、0.51 mM となった。スクリーニング時、投与前、Day 3 及び Day 6 では、多くの症例で測定可能下限値を下回っていた。以上から、硫酸イオン濃度は投与後に上昇し、Day 3 までに投与前の値に戻った。

表 2.7.6.7-6 血清中硫酸イオン濃度の平均値（SD）（ITT 集団）
（BLI800-430 試験）

スクリーニング時 (mM)	投与前 (mM)	1回目の投与2時間後 (mM)	2回目の投与2時間後 (mM)	2回目の投与4時間後 (mM)	2回目の投与6時間後 (mM)	Day 3 (mM)	Day 6 (mM)
0.03 (0.060)	0.05 (0.091)	0.33[a)] (0.068)	0.53[a)] (0.084)	0.53[a)] (0.120)	0.51[a)] (0.167)	0.03 (0.064)	0.03 (0.067)

N=12、2回目の投与2時間後のみ N=11
a：投与前値に対して $p < 0.01$
5.3.5.2-2 BLI800-430 試験 Table 14.2.1 を改変

(3) 臨床検査

血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査の結果について、多くの検査値は基準値内のものであり、基準値外の検査値もみられたが、臨床的に重要なものはないと考えられた。

マグネシウムは 1 日目の投与後に有意に高値であったが、いずれも基準値内の値であり、3 日目にはスクリーニング時の値に戻った。

カルシウムは、スクリーニング時から投与前において有意に低下したが、その後はスクリーニング時の値に戻った。

カリウムは2回目の投与の2時間後及び3日目において、投与前値からの上昇が認められたが、いずれの値も基準値内であった。

尿酸は、試験全体を通じて変化は小さく、常に基準値内であった。

クレアチンキナーゼは、1例でスクリーニング時、2回目の投与の4時間後及び6時間後、並びに Day 3 に基準値を上回る高値を示したが、統計的に有意な差はなかった。また、Day 6 までにすべての症例の値が基準値内となった。

(4) 心電図

心電図のいずれの項目においても臨床的に重要な変化はなかった。投与前からの心拍数の変化（ΔHR）は常に-2～2 bpm の間であった。BLI800 投与による QTcF 間隔への影響は小さく、臨床的に重要なものではなかった。また、QTcF 間隔が 450 ms を超える、又は投与前に比べて ΔQT 間隔が 30 ms を超えることはいずれの時期においても認められず、T 波異常も観察されなかった。PR 間隔においては、1 回目の投与及び 2 回目の投与の 2 時間後に統計的に有意な 5 ms ほどの短縮が認められたが、この変化は臨床的に意義がないと判断された。BLI800 投与は QRS 間隔へ影響は及ぼさず、ΔQRS はすべての時点で 0～-1 ms の間にあった。以上から、2 時間の間隔を置いて BLI800 を投与した場合、BLI800 が心電図に対する臨床的に重要な影響を及ぼすことはないと考えられた。

2.7.6.7.3 結論

死亡、重篤な有害事象及び有害事象による試験中止は認められなかった。硫酸イオン濃度は投与後に上昇し、Day 3 までに投与前の値に戻った。様々な臨床検査値で変動が認められたが、その多くは基準値内であり、臨床的に重要なものではないと考えられた。心電図において、BLI800 が臨床的に重要な影響を及ぼすことはないと考えられた。

結論として、高齢者にBLI800を投与したとき、臨床的に重要な所見や変動は認められず、使用は妥当であると考えられた。

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）]

資料番号：5.3.5.2-3（参考資料）

中等度の腎疾患患者、及び軽度～中等度の肝疾患患者にBLI800（経口硫酸塩溶液）を投与したときの安全性、臨床検査値及び心電図への影響を評価した。

2.7.6.8.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.8-1 に示した。

表 2.7.6.8-1 試験方法の概要（BLI800-431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を対象にBLI800（経口硫酸塩溶液）を投与したときの安全性、臨床検査値及び心電図への影響を評価する。
治験デザイン	非盲検、多施設共同試験
対　象	【対象患者】 50歳以上の中等度腎疾患患者（MRD：FDA Group 3の中等度腎機能障害）及び軽度～中等度肝疾患患者（M/MHD：Child-Pugh分類A又はB）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) 男性又は女性で、以下のいずれかの条件に適合した50歳以上の患者 ・ 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30-59 mL/min/1.732）腎疾患患者 (2) 身体所見、臨床検査プロファイル、既往歴、及び心電図に基づき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1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 ・ 禁欲（禁欲中の患者は試験期間中も同様に継続しなければならない） ・ 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 【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) 過去6ヵ月に重度の痛風又は痛風再燃の既往歴がある患者 (3) 誤嚥性肺炎の危険因子となる意識障害のある患者 (4) 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

表 2.7.6.8-1 試験方法の概要（BLI800-431 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項 目</th><th>内 容</th></tr>
<tr><td>対 象
（続き）</td><td>(5) ニューヨーク心臓学会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を有する患者
(6) 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
(7) 妊娠可能な女性で、妊娠検査の実施を拒否した患者
(8) 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
(9) マグネシウム、硫酸、若しくはスクラロースに対してアレルギー又は有害反応の既往歴がある患者
(10) 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
(11) 試験開始前の7日以内に血漿供血を行った患者
(12) 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
(13) 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
(14) 臨床的に重大な心電図又はその他の異常がある、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】
中等度腎疾患患者：約12例
軽度～中等度肝疾患患者：約12例
【症例数設定の根拠】
本種類の試験に設定される典型的な症例数とした。</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7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時間かけて約480 mLカップ2杯の水を投与した。
・午前9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時間かけて約480 mLカップ2杯の水を投与した。
追加での水又はClear Liquid Dietの摂取は自由とし、その量を記録した。
食事制限
・投与前日は、午後8時までに夕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6時まで、食事は不可とし、水又はClear Liquid Dietの摂取のみ可とした。</td></tr>
<tr><td>併用禁止薬及び併用禁止療法</td><td>対象患者の選択基準及び除外基準ごとに前治療及び併用治療の制限を設けた。治験薬初回投与の7日前から試験終了までの間に患者が服用したすべての前治療薬及び併用治療薬を症例報告書に記録した。更に、試験期間中に患者が服用した治験薬以外のすべての薬剤を記録した。服用する必要がある経口併用治療薬は、便に排出されないようにするために投与1回目の2時間以上前及び投与2回目の2時間以上後に患者に投与した。</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 2.7.6.8-2 に示した。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.8-1 試験方法の概要（BLI800-431 試験）（続き）

項 目	内 容
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/又は試験関係者に報告するように患者に指示した。初回来院時から試験終了来院時までの期間中、有害事象について患者をモニタリングした。報告された又は認められた有害事象は記録され、その後回復まで追跡された。 (2) 薬物濃度測定 スクリーニング時、治験薬投与日（Day 1）の投与 1 回目の約 10～20 分前、投与 1 回目の 2 時間後、投与 2 回目の 2、4 及び 6 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。 (3) 臨床検査 スクリーニング時、並びに Day 1、Day 3 及び Day 6 に、血液学的検査、血液生化学的検査、及び尿検査を実施した。スクリーニング時、投与 1 回目の約 10～20 分前、投与 1 回目の 2 時間後、投与 2 回目の 2、4 及び 6 時間後、並びに Day 3 及び Day 6 の正午前に血液を採取し、血液生化学的検査用、血液学的検査用とした。血液学的検査はスクリーニング時に治験施設で実施した。 無尿ではない患者に対して、1 回目の投与前、投与 2 回目の 6 時間後、並びに Day 3 及び Day 6 の正午前に排泄尿を 1 回採取した。 (4) 心電図 スクリーニング時、治験薬投与日（Day 1）の投与 1 回目の約 10～20 分前、投与 1 回目の 2 時間後、投与 2 回目の 2 及び 6 時間後、並びに Day 3 及び Day 6 の正午前に心電図検査を実施した。 試験期間中の各測定時点において、Global Instrumentation 社製 M12R 12 誘導心電図連続デジタル記録装置によりデジタル心電図を記録した。コンピューター支援方法により心電図の間隔を測定し、T 波の形態を定性的に評価した。各時点で測定した心電図のうち、1 つは診断解釈のために循環器医が確認した。なお、心電図を診断解釈する循環器医に対して、被験者情報及び心電図検査の実施時期を盲検化した。更に、臨床現場で安全性を評価するために、治験施設で同じ測定記録から心電図データを 1 つ選出して印刷し、それを治験責任医師が確認した。 各 5 分間の心電図測定から得られた心電図データから、下記のパラメーターを算出して報告した。 ・ QT、QTcF、HR、RR、PR、QRS ・ T 波の分類 ・ U 波の有無 ・ 診断解釈 (5) バイタルサイン スクリーニング時、治験薬投与日（Day 1）の投与 1 回目の約 10～20 分前、投与 1 回目の 2 時間後、投与 2 回目の 2 及び 6 時間後、並びに Day 3 及び Day 6 の正午前にバイタルサイン（体重、座位血圧、座位で 5 分間安静後の脈拍、その後立位で 2 分間保持後の脈拍）測定を行った。

表 2.7.6.8-1 試験方法の概要（BLI800-431 試験）（続き）

項 目	内 容
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。組み入れ後に治験薬の投与を受けたすべての患者を 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。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。 (1) 有害事象 統計学的解析は行わなかった。 (2) 臨床検査 スクリーニング時、治験薬投与日（Day 1）の投与 1 回目の約 10～20 分前（ベースライン：Hour 0）、投与 1 回目の 2 時間後、投与 2 回目の 2、4、及び 6 時間後、並びに Day 3 及び Day 6 の正午前に採取した検体について、血液生化学的検査、血清中硫酸イオン濃度測定、血液学的検査、及び尿検査の分析結果を表に示した。分析結果のデータは記述的統計量（数、平均値、標準偏差、変動係数%、標準誤差、最小値、及び最大値）と共に表にまとめた。投与前（Hour 0）と投与 1 回目の 2 時間後、並びに投与 2 回目の 2、4、及び 6 時間後の分析対象物質量の差について反復測定分散分析を行った。スクリーニング時と投与前（Hour 0）の分析対象物質量の差についても反復測定分散分析を行った。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、患者リストの該当する分析結果に目印をつけて示した。 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スクリーニング時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。
施設名及び施設数	[redacted] 計 2 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.8-2 観察・検査・調査スケジュール（BLI800-431 試験）

Procedure	Screening (Day -15 to -4)[1]	Day 1[2]	Day3 and 6
Informed Consent	X		
Medical History	X		
Physical Exam[3]	X		
Vital Signs[4]	X	X	X
HBV, HCV, HIV	X		
Urine Drug Screen	X	X	
Pregnancy Test[5]	X	X	
Study Drug Administration[6]		X	
Blood[7] and Urine Samples[8]	X	X	X
Discharge[9]		X	

1：スクリーニング来院時の臨床検査結果の受け入れと評価のため、Visit 1 は Day 1 の 4 日前までに実施することとした。

2：被験者は、Day 1 の午前 6 時までに施設に入院した。全被験者は、評価が完了するまで入院し、Day 1 の午後 6 時に退院した。

3：身体検査には、身長（インチ）/体重（ポンド）及びバイタルサインの測定が含まれ、治験責任医師又は治験責任医師が指名した医師、医師の助手（PA-C）、又は訓練された登録看護師（RN）によって実施された。

4：バイタルサインには、血圧及び座位 5 分間安静後及び立位 2 分間保持後の脈拍の測定が含まれた。心電図及びバイタルサインは、スクリーニング時、投与 1 回目の約 10～20 分前（ベースライン）、投与 1 回目の 2 時間後、投与 2 回目の 2、及び 6 時間後、並びに Day 3 及び Day 6 の正午前に測定した。

5：スクリーニング時及びチェックイン時に、すべての女性に対して血清妊娠検査を実施した。

6：治験薬は、「1 日投与」として 2 回に分けて投与し、Day 1 の午前 7 時（1 回目の投与）及び午前 9 時（2 回目の投与）に投与した。

7：Day 1 での投与 1 回目の約 10～20 分前、投与 1 回目の 2 時間後、投与 2 回目の 2、4 及び 6 時間後、並びに Day 3 及び Day 6 の正午前に採血を行った。

8：無尿ではない被験者に対して、Day 1 の 1 回目の投与前、投与 2 回目の 6 時間後、並びに Day 3 及び Day 6 の正午前に排泄尿を 1 回採取した。

9：心電図、最後の血液及び尿の採取、並びに他の試験手順の完了後、被験者は Day 1 の午後 6 時に退院した。

2.7.6.8.2 試験成績

2.7.6.8.2.1 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

26 例が本試験に登録されたが、目標症例数に達したため、治験依頼者の決定により 1 例は治験薬投与前に試験を中止することとした。25 例に治験薬が投与され、全員が試験を完了した。治験薬投与後に中止した被験者はおらず、ITT 集団には 25 例（腎疾患患者 12 例及び肝疾患患者 13 例）が含まれた。

(2) 人口統計学的及び他の基準値の特性

腎疾患患者群及び肝疾患患者群の人口統計学的データをそれぞれ表 2.7.6.8-3 及び表 2.7.6.8-4 に示した。

ITT 集団の中等度腎疾患患者 12 例（うち女性は 6 例）及び軽度～中等度肝疾患患者 13 例（うち女性は 5 例）の年齢は、それぞれ 57～71 歳及び 50～69 歳であった。

表 2.7.6.8-3 人口統計学的データ（ITT 集団）（腎疾患患者群）（BLI800-431 試験）

	BLI-800 (N= 12)
Age (years)	
N	12
Mean	62.17
Std Dev	5.024
Median	60.50
Min, Max	57-71
Gender (n %)	
Male	6 (50.0)
Female	6 (50.0)
Ethnicity (n %)	
Hispanic or Latino	1 (8.3)
Not Hispanic or Latino	11 (91.7)
Race (n %)	
American Indian	1 (8.3)
Black or African-American	4 (33.3)
White	7 (58.3)
Height (in)	
N	12
Mean	66.76
Std Dev	3.987
Median	67.50
Min, Max	59-72
Weight (lbs)	
N	12
Mean	190.23
Std Dev	37.961
Median	178.00
Min, Max	144-263

5.3.5.2-3 BLI800-431 試験 Table 14.1.3 を引用

表 2.7.6.8-4 人口統計学的データ（ITT 集団）（肝疾患患者群）（BLI800-431 試験）

	BLI-800 (N= 13)
Age (years)	
N	13
Mean	56.54
Std Dev	4.926
Median	57.00
Min, Max	50-69
Gender (n %)	
Male	8 (61.5)
Female	5 (38.5)
Ethnicity (n %)	
Not Hispanic or Latino	13 (100.0)
Race (n %)	
Black or African-American	5 (38.5)
White	8 (61.5)
Height (in)	
N	13
Mean	68.35
Std Dev	3.103
Median	69.00
Min, Max	62-72
Weight (lbs)	
N	13
Mean	192.75
Std Dev	34.608
Median	211.20
Min, Max	130-228

5.3.5.2-3 BLI800-431 試験 Table 14.1.3 を引用

2.7.6.8.2.2 安全性の解析

(1) 有害事象

腎疾患患者群及び肝疾患患者群における有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.6.8-5 及び表 2.7.6.8-6 に、因果関係が否定できない有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.6.8-7 及び表 2.7.6.8-8 に示した。

死亡、重篤な有害事象及び有害事象による試験中止は認められなかった。有害事象は腎疾患患者 12 例中 7 例に 16 件、肝疾患患者 13 例中 7 例に 10 件、両群合計 25 例中 14 例に 26 件が報告された。重症度は、20 件が軽度、6 件が中等度であり、重度の有害事象は認められなかった（5.3.5.2-3 BLI800-431 試験、Table 14.3.3）。因果関係が否定できない有害事象の大部分は“胃腸障害”の事象（腹部膨満、腹痛、鼓腸及び下痢）であった。最も多く認められた有害事象は下痢であった。なお、嘔吐の発現は認められなかった。

表 2.7.6.8-5 有害事象一覧（MedDRA 器官別大分類及び基本語別）
（ITT 集団）（腎疾患患者群）（BLI800-431 試験）

器官別大分類/基本語 a) MedDRA ver.15.0	BLI800 (N=12)
有害事象発現例数	7 (58.3)
有害事象発現件数	16
胃腸障害	6 (50.0)
肛門直腸不快感	2 (16.7)
下痢	4 (33.3)
悪心	1 (8.3)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (8.3)
血管穿刺部位反応	1 (8.3)
感染症および寄生虫症	2 (16.7)
アデノウイルス性上気道感染	1 (8.3)
水痘帯状疱疹	1 (8.3)
神経系障害	1 (8.3)
浮動性めまい	1 (8.3)
頭痛	1 (8.3)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	1 (8.3)
呼吸困難	1 (8.3)

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。
5.3.5.2-3 BLI800-431 試験 Table 14.3.1.1 を改変

表 2.7.6.8-6 有害事象一覧（MedDRA 器官別大分類及び基本語別）
（ITT 集団）（肝疾患患者群）（BLI800-431 試験）

器官別大分類/基本語 a) MedDRA ver.15.0	BLI800 (N=13)
有害事象発現例数	7 (53.8)
有害事象発現件数	10
胃腸障害	6 (46.2)
腹部膨満	1 (7.7)
腹痛	2 (15.4)
下痢	4 (30.8)
鼓腸	1 (7.7)
神経系障害	1 (7.7)
失神寸前の状態	1 (7.7)
血管障害	1 (7.7)
血腫	1 (7.7)

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。
5.3.5.2-3 BLI800-431 試験 Table 14.3.1.1 を改変

表 2.7.6.8-7 因果関係が否定できない有害事象一覧（MedDRA 基本語別）（ITT 集団）（腎疾患患者群）（BLI800-431 試験）

基本語 a) MedDRA ver.15.0	BLI800 (N=12) %
有害事象発現例数	5 (41.7)
有害事象発現件数	8
肛門直腸不快感	1 (8.3)
下痢	4 (33.3)
浮動性めまい	1 (8.3)
頭痛	1 (8.3)
悪心	1 (8.3)

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。
5.3.5.2-3 BLI800-431 試験 Table 14.3.2 を改変

表 2.7.6.8-8 因果関係が否定できない有害事象一覧（MedDRA 基本語別）（ITT 集団）（肝疾患患者群）（BLI800-431 試験）

基本語 a) MedDRA ver.15.0	BLI800 (N=13)
有害事象発現例数	6 (46.2)
有害事象発現件数	8
腹部膨満	1 (7.7)
腹痛	2 (15.4)
下痢	4 (30.8)
鼓腸	1 (7.7)

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。
5.3.5.2-3 BLI800-431 試験 Table 14.3.2 を改変

（2）薬物濃度測定

血清中硫酸イオン濃度の推移を表 2.7.6.8-9 に示した。

腎疾患患者群では、スクリーニング時で 6 例、投与前で 7 例のみが測定可能な値であり、それ以外の症例では検出されなかった。平均硫酸イオン濃度は投与前が 0.191 mM であったのに対して、Day 1 の 2 回目の投与 2 時間後には 0.780 mM まで上昇し、4 時間後には、最大値の 0.870 mM まで上昇した。

肝疾患患者群では、スクリーニング時で 3 例、投与前で 1 例のみが測定可能な値であり、それ以外の症例では検出されなかった。平均硫酸イオン濃度は投与前が 0.026 mM であったのに対して、Day 1 の 2 回目の投与 2 時間後には最大値の 0.467 mM まで上昇した。

両群とも、Day 3 及び Day 6 には、スクリーニング時の値にまで戻った。

腎疾患患者群では、肝疾患患者群と比較して、治験薬投与前から血清中硫酸イオン濃度が一貫して高い傾向があった。

表 2.7.6.8-9 血清中硫酸イオン濃度の平均値（SD）（ITT 集団）（BLI800-431 試験）

	スクリーニング時 (mM)	投与前 (mM)	1回目の投与2時間後 (mM)	2回目の投与2時間後 (mM)	2回目の投与4時間後 (mM)	2回目の投与6時間後 (mM)	Day 3 (mM)	Day 6 (mM)
腎疾患患者 (n=12)	0.191 (0.214)	0.198 (0.201)	0.491[a)] (0.218)	0.780[a)] (0.310)	0.870[a)] (0.371)	0.859[a)] (0.448)	0.237 (0.230)	0.171 (0.222)
肝疾患患者 (n=13)	0.074 (0.124)	0.026 (0.057)	0.278[a)] (0.152)	0.467[a)] (0.155)	0.452[a)] (0.144)	0.454[a)] (0.163)	0.065 (0.134)	0.046 (0.088)

a：投与前値に対して $p < 0.05$

5.3.5.2-3 BLI800-431 試験 Table 14.2.1 及び Table 14.2.1.1 を改変

(3) 臨床検査

基準値外の値は認められたが、担当医師が臨床的に重要な異常と判断したものはなかった。

マグネシウムは腎疾患患者群及び肝疾患患者群では、Day 1 の 2 回目の投与の 2 時間後に有意に上昇したが、いずれも基準値の上限を超えることはなく、Day 3 及び Day 6 にはスクリーニング値まで戻った。

カルシウムは、スクリーニング時から投与前までに、一晩の絶食の影響と考えられる低下が両群で認められた。投与後に値は上昇し、投与後にスクリーニング値と同程度に戻った。

カリウムでも、スクリーニング時から投与前までに一晩の絶食の影響と考えられる低下が両群で認められたが、投与後にスクリーニング値と同程度に戻った。

尿酸は、両群の各 1 例でわずかに高い値が認められたが、高値を示したのは Day 3 及び Day 6 のみであった。それ以外はすべて基準値内の値であった。

クレアチンキナーゼは、肝疾患患者群ではスクリーニング時から投与前までに約 25%低下し、投与前から Day 1 の 2 回目の投与 4 時間後までに有意な低下が認められた。

クレアチニンでは両群ともに特徴的な変化はなかった。両群とも、GFR 値は投与前と Day 1 のいくつかの時点で上昇し、Day 3 及び Day 6 にはスクリーニング値と同程度に戻った。肝疾患患者群で Day 3 に 1 例で GFR 値が低値となったが、その他はすべて基準値内の値であり、Day 6 にはすべて基準値内の値となった。

(4) 心電図

心拍数、QT 時間又は QRS 幅にわずかな変動は認められたが、認められた所見の多くは洞性徐脈及び左室肥大による電位であり、いずれも臨床的に重要なものではなかった。また、450 ms を超える、及び投与前に比べて QT 時間が 30 ms を超える延長はいずれの時期でも認められず、T 波の異常な波形も観察されなかった。また、QRS 間隔にも BLI800 投与の影響はなかった。PR 間隔の小さな短縮が投与直後に認められたが、Day 3 及び Day 6 にはスクリーニング時の値に回復し、この変化は臨床的に問題となるものではないと判断された。

以上から、2 時間の間隔を置いて BLI800 を投与した場合、BLI800 は心電図に臨床的に有意な影響を及ぼさないと考えられた。

2.7.6.8.3 結論

死亡、重篤な有害事象及び有害事象による試験中止は認められなかった。バイタルサイン及び

臨床検査値から、脱水の兆候はみられなかった。血圧、脈拍、血清尿素、クレアチニン及びGFR値から血管内容積の減少の兆候もみられなかった。
結論として、中等度腎疾患患者、軽度～中等度肝疾患患者にBLI800を投与したとき、臨床的に重要な所見や変動は認められず、使用は妥当であると考えられた。

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）]

資料番号：5.3.5.1-4（参考資料）

高齢者や腎疾患患者又は肝疾患患者を含む大腸内視鏡検査実施患者に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有効性及び安全性をGoLYTELYと比較し評価した。

2.7.6.9.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.9-1 に示した。

表 2.7.6.9-1 試験方法の概要（BLI800-440試験）

項　目	内　容
治験の目的	高齢者や腎疾患患者又は肝疾患患者を含む大腸内視鏡検査実施患者を対象に腸管洗浄剤としてBLI800（経口硫酸塩溶液）を大腸内視鏡検査前に2日間分割投与及び前日1日投与したときの安全性及び有効性をGoLYTELYの前日1日投与と比較し評価する。
治験デザイン	無作為化、単盲検、並行群間比較、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 ・腹痛 ・原因不明の下痢又は便秘 ・原因不明の貧血 ・炎症性腸疾患 ・超音波検査の異常 ・バリウム注腸検査結果の精査 ・レーザー治療 (2) 18歳以上の患者 (3) 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。禁欲中の患者は、試験期間中に性的活動を開始した場合に承認された避妊法を使用することに同意する必要がある。薬剤による避妊法はスクリーニング（Visit 1）の少なくとも1ヵ月前から大腸内視鏡検査の1ヵ月後（Visit 5）まで変更無く使用する必要がある。 (4) 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 (5) 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 2.7.6.9-1 試験方法の概要（BLI800-440 試験）（続き）

項 目	内 容
対象（続き）	【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、胃腸管閉塞、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）を受けた患者 (3) スクリーニング（Visit 1）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) Child-Pugh 分類 C の肝機能障害患者 (5) FDA Group 4 又は 5 に分類される腎機能障害患者 (6) スクリーニング（Visit 1）の心電図検査結果において、臨床的に重大な心電図異常が認められた患者 (7) ニューヨーク心臓学会（NYHA 分類）の心機能分類グレード III 又は IV のうっ血性心不全の既往歴又は現病歴がある患者 (8) 誤嚥の危険因子となる意識障害のある患者 (9) 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 (10) 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 (11) 妊娠可能な女性で、妊娠検査の実施を拒否した患者 (12) 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、GoLYTELY：ポリエチレングリコール 3350、炭酸水素ナトリウム、硫酸ナトリウム、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 (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 (14) 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 (15) スクリーニング（Visit 1）の手順が完了する前に同意を撤回した患者
目標症例数及び設定根拠	【目標症例数】 目標症例数は 540 例とした。 【症例数設定の根拠】 対象となる患者は 3 つの投与群のいずれかに 1 : 1 : 1 の割合で無作為に組み入れられた（各群につき 180 例）。目標症例数は、BLI800 の米国での申請に用いた第 III 相臨床試験と同様に米国食品医薬品局（U.S. Food and Drug Administration：FDA）の推奨に基づき、各投与群につき 180 例を目標症例数とした。注目すべきサブグループ（高齢者、腎疾患患者、及び肝疾患患者）それぞれの安全性を示すのに十分な症例数を各投与群につき 20 例とみなした。本症例数は計画された有効性解析を裏付けできる数である。過去に実施された試験に基づき、BLI800 及び GoLYTELY の前日 1 日投与の有効率はそれぞれ 83%及び 89%と予想した。本試験においても同様の有効率が得られると仮定した場合、投与群間の有効率の差（BLI800 – GoLYTELY）について、Pearson のカイ二乗検定により算出した両側 95%信頼区間の下限値は-15%以上になると想定した。本結果により、BLI800 と GoLYTELY 間の非劣性を 15%の非劣性マージンで実証できることとした。

表 2.7.6.9-1 試験方法の概要（BLI800-440 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項 目</th><th>内 容</th></tr>
<tr><td>使用薬剤
（被験薬）</td><td>SUPREP：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>GoLYTELY
Lot 番号：[redacted]</td></tr>
<tr><td>投与方法
（被験薬）</td><td>【前日 1 日投与】
大腸内視鏡検査の前日：
・午後 6 時頃：
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、全量を投与した。その後 2 時間の間に約 480 mL カップ 2 杯の水を投与した。
・1 回目の投与の約 2 時間後：
1 回目と同様に、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、全量を投与した。その後 2 時間の間に約 480 mL カップ 2 杯の水を投与した。

【2 日間分割投与】
大腸内視鏡検査の前日：
・午後 6 時頃：
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、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：
・少なくとも検査の 3 時間前：
前日と同様に、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、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。
上記の手順にて、大腸内視鏡検査の 2 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。

食事制限：
・大腸内視鏡検査前日の朝食は軽食とし、その後の食事は大腸内視鏡検査時まで Clear Liquid Diet のみとした。</td></tr>
<tr><td>投与方法
（対照薬）</td><td>大腸内視鏡検査の前日夕方：
・GoLYTELY のボトルにぬるま湯を 4 L の印まで加えた。他の成分やフレーバーを加えなかった。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った（ぬるま湯に溶かした後 48 時間以内に使用した）。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 を投与した。

食事制限：
・大腸内視鏡検査の前日から大腸内視鏡検査時までの食事は Clear Liquid Diet とした。</td></tr>
<tr><td>併用禁止薬及び併用禁止療法</td><td>前治療及び併用治療の制限は設けなかった。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.9-1 試験方法の概要（BLI800-440 試験）（続き）

項 目	内 容
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 2.7.6.9-2 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おける腸管洗浄度を内視鏡実施者が表 2.7.6.9-4 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 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 ・ 腸管洗浄度が「極めて良好（excellent)」であった被験者数（%） ・ 結腸部位ごとの残留液及び残留便 ・ 腸管洗浄の適切性及び再処置の必要性 ・ 大腸内視鏡検査の所要時間 ・ 検査中に大腸を洗浄するのに必要な水の量 ・ 内視鏡が盲腸にまで達した被験者数（%） ・ ポリープ及び扁平病変の検出件数 【安全性の評価】 治験薬投与前後の身体所見及びバイタルサイン測定（心電図検査を含む）等により、有害事象のモニタリングを行った。新たな有害事象の確認及び発現した有害事象の追跡確認のため、すべての来院時に分析用の採血及び採尿を行い、評価を実施した。 内視鏡実施日（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、この結果からも有害事象を記録した。
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を対象とした（少しでも治験薬を投与された時点で対象)。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主要評価項目において無効とみなした。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 大腸内視鏡検査を受けた被験者に対して、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。有効率は、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。投与群間の有効性の差に関する正式な仮説検定結果（P 値）を両側 95%信頼区間と共に示した。 治験薬の有効性は、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 前日 1 日投与群、P_2＝GoLYTELY 群（対照群)、D_0＝ 許容可能な非劣性マージン（±15%） 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（$D = P_1 - P_2$）に基づく二回目の非劣性検定が実施された。 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 前日 1 日投与群、P_2＝BLI800 2 日間分割投与群、D_0＝ 許容可能な非劣性マージン（±15%） この 2 つの仮説検定は階層構造を持ち、第二検定は第一検定が棄却された場合のみに考慮されるものであった。階層構造を有する検定結果に伴う第二検定の α 調整は行わなかった。

表 2.7.6.9-1 試験方法の概要（BLI800-440 試験）（続き）

項 目	内 容
解析方法（続き）	(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 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。 【安全性の解析】 治験薬投与を受けた被験者を安全性の解析対象とした（少しでも治験薬を投与された時点で対象）。 (1) 有害事象 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、兆候又は症状が投与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。 報告された有害事象は全投与群及びサブグループごとに 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。有害事象は以下の注目すべき 3 つの期間ごとに示した。 ・ 投与開始～内視鏡実施日（Visit 2） ・ 内視鏡実施翌日～治験薬投与 7 日後（Visit 4） ・ 治験薬投与 7 日後（Visit 4）翌日～治験薬投与 180 日後（Visit 7） 各有害事象が認められた症例の割合を表で示した。有害事象、治験薬との因果関係別に示した有害事象、及び重症度別に示した有害事象についてそれぞれ表で示した。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) 症状の評価データ 症状の評価データは、各症状（全体的な不快感、上腹部痛、腹部膨満、及び悪心）について内視鏡実施日（Visit 2）、治験薬投与 3 日後（Visit 3）、及び治験薬投与 7 日後（Visit 4）の平均スコアを示し、重症度別にカテゴリー分類表示した。 (3) バイタルサイン及び身体所見 スクリーニング（Visit 1）及び内視鏡実施日（Visit 2）で測定したバイタルサイン及び身体所見データを記述的統計量と共に要約した。 (4) 臨床検査 臨床検査の結果について、ベースライン［スクリーニング（Visit 1）］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。また、投与群ごとにサブグループ解析を実施した。 (5) 心電図データ スクリーニング（Visit 1）及び内視鏡実施日（Visit 2）で測定した心電図データについて、心電図変数を表に示した。Fridericia 補正法を用いて補正した QT/QTc 間隔データを示した。心電図データは、各変数に対して記述的統計量（数、平均、標準偏差、変動係数%、標準誤差、最小値、及び最大値）と共に表にまとめた。スクリーニング（Visit 1）と内視鏡実施日（Visit 2）の心電図変数の差について分散分析により評価した。 (6) 大腸内視鏡検査中の所見 大腸内視鏡検査中にアフタ性潰瘍及び/又は虚血性大腸炎が認められた被験者の割合（%）を投与群間で比較し、カイ二乗検定により評価した。

表 2.7.6.9-1 試験方法の概要（BLI800-440 試験）（続き）

項 目	内 容
解析方法（続き）	【サブグループ解析】 対象被験者をグループ 1（肝疾患患者：Child-Pugh 肝機能障害分類 A 又は B）、グループ 2（軽度～中等度の腎疾患患者：FDA group 2 又は 3）、グループ 3（高齢者：65 歳以上）、及びグループ 4（グループ 1～3 に該当しない患者）に分類し、サブグループ解析を実施した。 複数のサブグループ基準に該当する被験者は最も低い番号のグループに分類した。
施設名及び施設数	[redacted] 他 計 17 施設
治験期間	20[redacted]年[redacted]月～20[redacted]年[redacted]月

表 2.7.6.9-2　観察・検査・調査スケジュール（BLI800-440 試験）

Procedures	Visit 1 Screening	Day before colonoscopy	Visit 2 Day of colonoscopy	Visit 3 F/U Day 3 (+/- 1 days)	Visit 4 F/U Day 7 (+/- 1 days)	Visit 5 F/U Day 30 (+/- 7 days)	Visit 6 F/U Day 90 (+/- 14 days).	Visit 7 F/U Day 180 (+/- 14 days)
Informed Consent	X							
Inclusion/Exclusion Criteria Review	X							
Medical History	X							
Physical Examination / Vital Signs	X		X					
Review of Concomitant Medication	X		X	X	X	X	X	X
Blood Collection for Chemistry Testing	X		X	X	X	X	X	X
Blood Collection for Hematology Testing	X		X					
Blood Collection for Sulfate Testing	X		X	X	X			
Urinalysis	X		X	X	X	X	X	X
Urine Pregnancy Test (if applicable) [1]	X							
ECG	X		X					
Randomization [2]	X							
Dispense Drug [2]	X							
Instruct Subject [2]	X							
Subject Takes the 1st Dose of Preparation		X						
Subject Completes Treatment Questionnaire		X	X					
Subject Takes the 2nd Dose of Preparation (SUPREP split-dose only)			X					
Subject Completes Symptom Assessment			X	X	X			
Drug Accountability [2]			X					
Colonoscopy performed with Intra-procedural Safety and Efficacy Grading			X					
Collect and assess adverse event data			X	X	X	X	X	X

1：BLI800-440 試験　16.1.1 4.12 項を参照
2：非盲検の担当者のみが実施することとした

2.7.6.9.2 試験成績

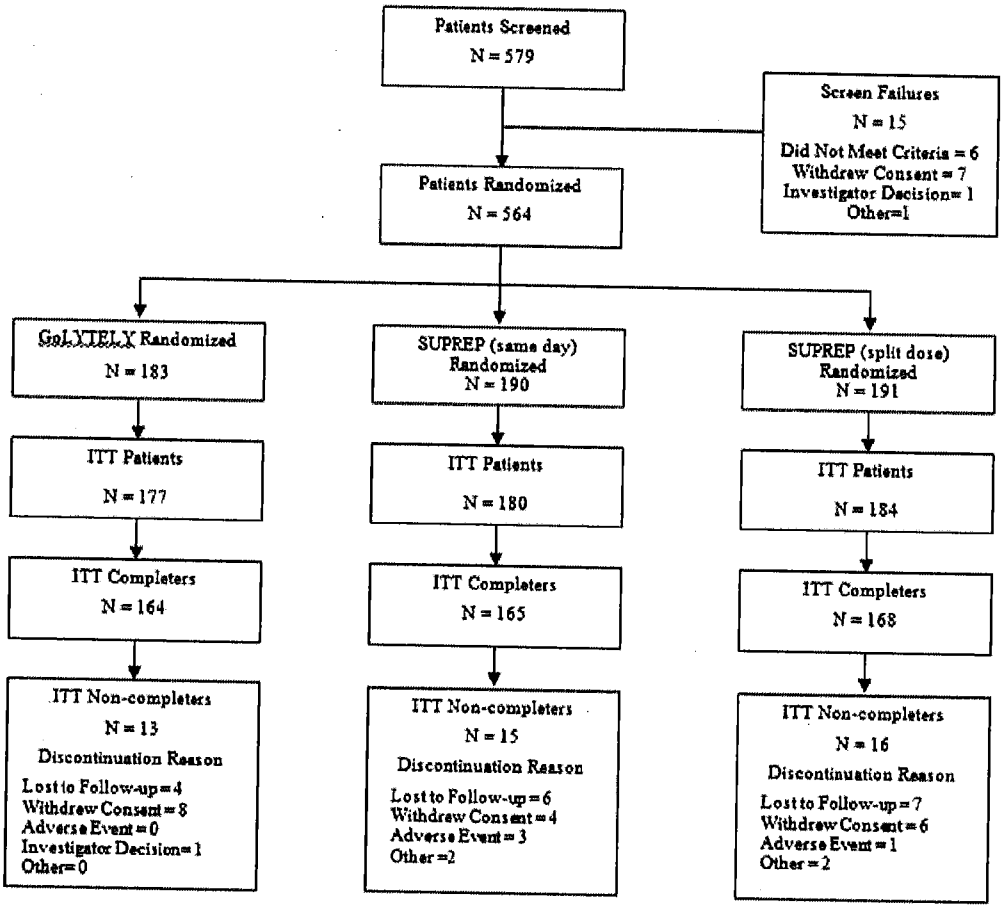
2.7.6.9.2.1 症例の構成及びデータの取扱い

(1) 症例の内訳とその取扱い

症例の内訳を図 2.7.6.9-1 に示した。

スクリーニングが実施された 579 例のうち、564 例が各群に無作為に割り付けられ、541 例が治験薬を投与された。治験薬を投与された症例のうち、GoLYTELY 群で 13 例、BLI800（前日 1 日投与）群で 15 例、BLI800（2 日間分割投与）群で 16 例が試験を中止した。そのうち、有害事象により中止した症例は BLI800（前日 1 日投与）群で 3 例、BLI800（2 日間分割投与）群で 1 例であり、GoLYTELY 群ではみられなかった。ITT 集団には、541 例［GoLYTELY 群：177 例、BLI800（前日 1 日投与）群：180 例、BLI800（2 日間分割投与）群：184 例］が含まれた。

ITT 集団（541 例）のうち、65 歳以上の患者が 136 例、腎疾患患者が 55 例、肝疾患患者が 29 例含まれていた。大腸内視鏡検査実施日より 6 ヵ月間の追跡調査が実施され、実施計画書規定とおりの来院がすべて完了した被験者は 497 例であった。



SUPREP：BLI800

図 2.7.6.9-1 症例の内訳（BLI800-440 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 2.7.6.9-3 に示した。

患者背景に関して投与群間で統計的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.9-3 人口統計学的データ（ITT 集団）（BLI800-440 試験）

	GoLYTELY	SUPREP (same day)	SUPREP (split dose)	p[1]
Age (years)[2]				
n	177	180	184	0.673
Mean (SD)	56.6 (10.9)	57.6 (10.2)	56.8 (11.5)	
Gender				
Female	111 (63%)	107 (59%)	101 (55%)	0.318
Male	66 (37%)	73 (41%)	83 (45%)	
Race				
White	139 (79%)	156 (87%)	156 (85%)	0.237
A. Am.	31 (17%)	20 (11%)	24 (13%)	
Other	7 (4%)	4 (2%)	4 (2%)	
Ethnicity				
Hispanic	18 (10%)	19 (11%)	15 (8%)	0.718
Non Hispanic	159 (90%)	161 (89%)	169 (92%)	
Weight (lbs)				
Mean (SD)	181 (43)	191 (45)	187 (46)	0.106

(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 calculated using of date of birth and screening visit (Visit 1) date.
SD = standard deviation; A. Am. = African American

SUPREP：BLI800

5.3.5.1-4 BLI800-440 試験 Table 440-3 を引用

2.7.6.9.2.2 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 2.7.6.9-4 に示したスコア［1 =「不良（poor）」～4 =「極めて良好（excellent）」］で内視鏡実施者が評価した。

表 2.7.6.9-4 大腸内視鏡検査における洗浄度の評価基準（BLI800-440 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（2 日間分割投与）群、BLI800（前日 1 日投与）群及び GoLYTELY 群の腸管洗浄剤の洗浄度スコアを表 2.7.6.9-5 に示した。

BLI800（2 日間分割投与）群では BLI800（前日 1 日投与）群及び GoLYTELY 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［GoLYTELY 群：25.4%、BLI800（前日 1 日投与）群：23.9%、BLI800（2 日間分割投与）群：63.6%、$p < 0.001$］。

表 2.7.6.9-5 大腸内視鏡検査時における腸管洗浄度（BLI800-440 試験）

Score	GoLYTELY	SUPREP (same day)	SUPREP (split dose)	p[1] (Excellent)
4 Excellent	45 (25.4%)	43 (23.9%)	117 (63.6%)	**<0.001**
3 Good	92 (52.0%)	89 (49.4%)	58 (31.5%)	
2 Fair	32 (18.1%)	35 (19.4%)	5 (2.7%)	
1 Poor	6 (3.4%)	10 (5.6%)	3 (1.6%)	
Missing	2 (1.1%)	3 (1.7%)	1 (0.5%)	
p (GoLYTELY vs SUPREP)		0.806	**<0.001**	
p (SUPREP Split vs Same)			**<0.001**	

1) P-value comparing excellent preps is from an exact Chi-Square

SUPREP：BLI800

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

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、有効症例数を解析した結果を表 2.7.6.9-6 に示した。なお、BLI800（前日 1 日投与）群及び BLI800（2 日間分割投与）群で各 1 例、内視鏡検査を実施しなかったため、解析対象症例から除外した。主要評価項目について、BLI800（前日 1 日投与）群は GoLYTELY 群に対して非劣性が示された（$p < 0.001$）。また、BLI800（2 日間分割投与）群は有効例の割合が BLI800（前日 1 日投与）群及び GoLYTELY 群のいずれに対しても有意に高かった（$p < 0.001$）。

表 2.7.6.9-6 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（BLI800-440 試験）

Responder[1]	GoLYTELY	SUPREP (same day)	SUPREP (split dose)	95% CI[2]	p[3]	p[4]
All Patients	177	179	183		**<0.001**	
Success	137 (77.4%)	132 (73.7%)	175 (95.6%)			
Fail	40 (22.6%)	47 (26.3%)	8 (4.4%)			
% Success Difference						
GoLYTELY - SUPREP (Split)			-18.2%	-25.1 to -11.4	**<0.001**	
GoLYTELY - SUPREP (Same)		3.7%		-5.3 to 12.6	0.384	**<0.001**
SUPREP Same - Split			-21.9%	-29.0 to -14.8	**<0.001**	

(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 CMH, controlling for site.

(4) P-value for non-inferiority for GoLYTELY vs SUPREP-Same Day using an equivalence margin of 15%

SUPREP：BLI800

5.3.5.1-4 BLI800-440 試験 Table 440-5 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残留液の量を評価した。結腸部位ごとの残留便の量について「なし」と評価された割合を表 2.7.6.9-7 に示した。なお、BLI800（前日 1 日投与）群及び BLI800（2 日間分割投与）群で各 1 例、内視鏡検査を実施しなかったため、解析対象症例から除外した。

BLI800（2 日間分割投与）群は結腸 5 部位（盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸/

直腸）すべてで残留便「なし」と評価された割合が GoLYTELY 群と比べて有意に高く、特に上行結腸で、その傾向が顕著であった。BLI800（前日 1 日投与）群では GoLYTELY 群に対して統計的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.9-7　結腸部位ごとの残留便の量について「なし」と評価された割合
（BLI800-440 試験）

Segment	**GoLYTELY (n=177)**	**SUPREP (same day) (n=179)**	**SUPREP (split dose) (n=183)**	**p[1]**
Cecum	88 (49.7%)	73 (40.8%)	136 (74.3%)	**<0.001**
Ascending	103 (58.2%)	91 (50.8%)	146 (79.8%)	**<0.001**
Transverse	113 (63.8 %)	116 (64.8%)	150 (82.0%)	**0.001**
Descending	119 (67.2%)	116 (64.8%)	158 (86.3%)	**<0.001**
Sigmoid	111 (62.7%)	98 (54.7%)	154 (84.2%)	**<0.001**

1)P-value for difference between treatments (analyzing for scores of stool absent vs small, moderate, excess combined) is from an exact Chi-Square;

SUPREP：BLI800

5.3.5.1-4　BLI800-440 試験　Table 440-6 を引用

2.7.6.9.2.3　安全性の解析

（1）有害事象

いずれかの薬剤の投与を実施した 541 例（ITT 集団）で期間ごとに安全性を評価した。

Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）及び Visit 2～4（約 6 日間）の期間に集計した有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.6.9-8 及び表 2.7.6.9-9 に、因果関係が否定できない有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.6.9-10 及び表 2.7.6.9-11 に示した。

有害事象の大部分が“胃腸障害”の事象であった。大部分の事象は軽度から中等度であり、速やかに回復した。また、Visit 1～2 及び Visit 2～4 の両期間で有害事象の発現割合に臨床的に重要な群間差は認められなかった。

表 2.7.6.9-8 Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）に発現した有害事象一覧
（MedDRA 器官別大分類及び基本語別）（ITT 集団）（BLI800-440 試験）

器官別大分類/基本語 a) MedDRA ver. 15.0	GoLYTELY (n=177)	BLI800 前日 1 日投与 (n=180)	BLI800 2 日間分割投与 (n=184)
有害事象発現例数（%）	127 (71.8)	129 (71.7)	143 (80.4)
有害事象発現件数	348	345	398
血液およびリンパ系障害	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
胃腸障害	108 (61.0)	113 (62.8)	125 (67.9)
腹部膨満	83 (46.9)	75 (41.7)	79 (42.9)
腹痛	50 (28.2)	56 (31.1)	65 (35.3)
悪心	54 (30.5)	50 (27.8)	77 (41.8)
嘔吐	13 (7.3)	18 (10.0)	14 (7.6)
一般・全身障害および投与部位の状態	91 (51.4)	92 (51.1)	106 (57.6)
不快感	90 (50.8)	92 (51.1)	105 (57.1)
感染症および寄生虫症	1 (0.6)	2 (1.1)	4 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)
臨床検査	12 (6.8)	13 (7.2)	14 (7.6)
アニオンギャップ増加	4 (2.3)	6 (3.3)	9 (4.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.7)	1 (0.6)	5 (2.7)
血中尿酸増加	0 (0.0)	5 (2.8)	4 (2.2)
代謝および栄養障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物 （嚢胞およびポリープを含む）	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
神経系障害	13 (7.3)	7 (3.9)	7 (3.8)
頭痛	11 (6.2)	7 (3.9)	6 (3.3)
精神障害	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	2 (1.1)	1 (0.6)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.1)	1 (0.6)	2 (1.1)
血管障害	1 (0.6)	0 (0.0)	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。
5.3.5.1-4 BLI800-440 試験 Table 440-11 を改変

表 2.7.6.9-9　Visit 2～4（約 6 日間）に発現した有害事象一覧
（MedDRA 器官別大分類及び基本語別）（ITT 集団）（BLI800-440 試験）

器官別大分類/基本語 a) MedDRA ver. 15.0	GoLYTELY (n=177)	BLI800 前日 1 日投与 (n=180)	BLI800 2 日間分割投与 (n=184)
有害事象発現例数（%）	47 (26.6)	44 (24.4)	39 (21.2)
有害事象発現件数	93	88	63
胃腸障害	37 (20.9)	33 (18.3)	22 (12.0)
腹部膨満	25 (14.1)	18 (10.0)	10 (5.4)
腹痛	10 (5.6)	11 (6.1)	11 (6.0)
悪心	7 (4.0)	11 (6.1)	3 (1.6)
嘔吐	4 (2.3)	4 (2.2)	0 (0.0)
一般・全身障害および投与部位の状態	11 (6.2)	17 (9.4)	11 (6.0)
不快感	10 (5.6)	14 (7.8)	10 (5.4)
感染症および寄生虫症	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (2.2)
傷害、中毒および処置合併症	1 (0.6)	2 (1.1)	0 (0.0)
臨床検査	6 (3.4)	8 (4.4)	7 (3.8)
代謝および栄養障害	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
神経系障害	3 (1.7)	1 (0.6)	1 (0.5)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.1)	0 (0.0)	1 (0.5)
皮膚および皮下組織障害	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血管障害	2 (1.1)	0 (0.0)	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。
5.3.5.1-4　BLI800-440 試験　Table 440-12 を改変

表 2.7.6.9-10 Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）に発現した因果関係が否定できない有害事象一覧（MedDRA 基本語別）（ITT 集団）（BLI800-440 試験）

基本語 a) MedDRA ver. 15.0	GoLYTELY (n=177)	BLI800 前日 1 日投与 (n=180)	BLI800 2 日間分割投与 (n=184)
有害事象発現例数（%）	119 (67.2)	121 (67.2)	136 (73.9)
有害事象発現件数	320	319	361
腹部不快感	1 (0.6)	0 (0.0)	2 (1.1)
腹部膨満	80 (45.2)	75 (41.7)	75 (40.8)
腹痛	47 (26.6)	55 (30.6)	63 (34.2)
上腹部痛	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
アニオンギャップ増加	4 (2.3)	6 (3.3)	7 (3.8)
肛門直腸不快感	1 (0.6)	1 (0.6)	2 (1.1)
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)	0 (0.0)
血中重炭酸塩減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中ビリルビン増加	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.5)
血中カルシウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
血中クロール減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	3 (1.7)	1 (0.6)	4 (2.2)
血中クレアチニン増加	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中マグネシウム減少	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中カリウム減少	2 (1.1)	1 (0.6)	1 (0.5)
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中尿素減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中尿酸増加	0 (0.0)	5 (2.8)	3 (1.6)
悪寒	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
錯乱状態	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中結晶	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
下痢	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
不快感	89 (50.3)	91 (50.6)	100 (54.3)
浮動性めまい	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
消化不良	0 (0.0)	0 (0.0)	2 (1.1)
おくび	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
胃食道逆流性疾患	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
頭痛	9 (5.1)	6 (3.3)	6 (3.3)
肝酵素上昇	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
低カリウム血症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
片頭痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
悪心	54 (30.5)	49 (27.2)	74 (40.2)
口腔咽頭痛	1 (0.6)	1 (0.6)	0 (0.0)
肛門周囲痛	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
製品の異味	0 (0.0)	1 (0.6)	2 (1.1)
レッチング	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
振戦	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ケトン体陽性	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)
嘔吐	13 (7.3)	18 (10.0)	10 (5.4)
尿 pH 低下	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
尿 pH 上昇	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)

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。

5.3.5.1-4 BLI800-440 試験 Table 14.3.3 を改変

表 2.7.6.9-11　Visit 2～4（約 6 日間）に発現した因果関係が否定できない有害事象一覧（MedDRA 基本語別）（ITT 集団）（BLI800-440 試験）

基本語 a) MedDRA ver. 15.0	GoLYTELY (n=177)	BLI800 前日 1 日投与 (n=180)	BLI800 2 日間分割投与 (n=184)
有害事象発現例数（%）	24 (13.6)	21 (11.7)	22 (12.0)
有害事象発現件数	38	40	32
腹部不快感	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
腹部膨満	12 (6.8)	7 (3.9)	6 (3.3)
腹痛	4 (2.3)	6 (3.3)	6 (3.3)
腹部圧痛	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
アニオンギャップ増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中カルシウム増加	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中クロール減少	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
血中クレアチニン増加	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
血中リン減少	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
血中カリウム減少	1 (0.6)	3 (1.7)	1 (0.5)
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	1 (0.6)	1 (0.5)
血中尿酸増加	1 (0.6)	0 (0.0)	1 (0.5)
尿中血陽性	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
尿中結晶陽性	0 (0.0)	2 (1.1)	1 (0.5)
下痢	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
不快感	5 (2.8)	11 (6.1)	7 (3.8)
浮動性めまい	2 (1.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
鼓腸	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
尿中ブドウ糖	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
低カリウム血症	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
低マグネシウム血症	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
過敏性腸症候群	0 (0.0)	1 (0.6)	0 (0.0)
悪心	3 (1.7)	3 (1.7)	0 (0.0)
骨盤痛	0 (0.0)	0 (0.0)	1 (0.5)
処置による悪心	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中蛋白陽性	1 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
嘔吐	3 (1.7)	1 (0.6)	0 (0.0)

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。
5.3.5.1-4　BLI800-440 試験　Table 14.3.3.1 を改変

また、注目すべきサブグループ（高齢者、腎疾患患者、及び肝疾患患者）について、Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）に発現した有害事象の一覧をそれぞれ表 2.7.6.9-12、表 2.7.6.9-13 及び表 2.7.6.9-14 に示した。

高齢者、腎疾患患者、及び肝疾患患者集団において発現した有害事象は、大部分が“胃腸障害”の事象であった。また、これらの集団で有害事象の発現割合に臨床的に重要な群間差は認められなかった。

表 2.7.6.9-12 Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）に発現した有害事象一覧（MedDRA 器官別大分類及び基本語別）（高齢者）（BLI800-440 試験）

器官別大分類/基本語 a) MedDRA ver. 15.0	GoLYTELY (n=33)	BLI800 前日 1 日投与 (n=37)	BLI800 2 日間分割投与 (n=35)
有害事象発現例数（%）	26 (78.8)	27 (73.0)	28 (80.0)
有害事象発現件数	63	72	72
胃腸障害	20 (60.6)	22 (59.5)	25 (71.4)
腹部膨満	16 (48.5)	13 (35.1)	14 (40.0)
腹痛	9 (27.3)	10 (27.0)	14 (40.0)
悪心	7 (21.2)	8 (21.6)	11 (31.4)
嘔吐	3 (9.1)	1 (2.7)	1 (2.9)
一般・全身障害および投与部位の状態（不快感）	19 (57.6)	19 (51.4)	19 (54.3)
感染症および寄生虫症（尿路感染）	0 (0.0)	1 (2.7)	2 (5.7)
臨床検査	3 (9.1)	3 (8.1)	3 (8.6)
アニオンギャップ増加	1 (3.0)	2 (5.4)	3 (8.6)
血中ビリルビン増加	1 (3.0)	2 (5.4)	1 (2.9)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	2 (6.1)	0 (0.0)	0 (0.0)
尿中ケトン体増加	2 (6.1)	2 (5.4)	0 (0.0)
筋骨格系および結合組織障害	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
良性、悪性および詳細不明の新生物（嚢胞およびポリープを含む）	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
神経系障害（頭痛）	2 (6.1)	1 (2.7)	0 (0.0)
生殖系および乳房障害	0 (0.0)	1 (2.7)	0 (0.0)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	0 (0.0)	1 (2.7)	1 (2.9)
血管障害	1 (3.0)	0 (0.0)	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。
31 名の高齢者については、腎疾患患者又は肝疾患患者として層別化された。
5.3.5.1-4 BLI800-440 試験 Table 440-15 を改変

表 2.7.6.9-13 Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）に発現した有害事象一覧（MedDRA 器官別大分類及び基本語別）（腎疾患患者）（BLI800-440 試験）

器官別大分類/基本語 a) MedDRA ver. 15.0	GoLYTELY (n=17)	BLI800 前日 1 日投与 (n=19)	BLI800 2 日間分割投与 (n=19)
有害事象発現例数（%）	14 (82.4)	17 (89.5)	14 (73.7)
有害事象発現件数	33	47	51
胃腸障害	13 (76.5)	15 (78.9)	14 (73.7)
腹部膨満	10 (58.8)	9 (47.4)	10 (52.6)
腹痛	4 (23.3)	9 (47.4)	6 (31.6)
悪心	4 (23.5)	7 (36.8)	10 (52.6)
嘔吐	2 (11.8)	5 (26.3)	4 (21.1)
一般・全身障害および投与部位の状態（不快感）	11 (64.7)	12 (63.2)	13 (68.4)
傷害、中毒および処置合併症	0 (0.0)	1 (5.3)	0 (0.0)
臨床検査	0 (0.0)	1 (5.3)	3 (15.8)
アニオンギャップ増加	0 (0.0)	1 (5.3)	2 (10.5)
神経系障害（頭痛）	1 (5.9)	1 (5.3)	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。
5.3.5.1-4 BLI800-440 試験 Table 440-19 を改変

表 2.7.6.9-14 Visit 1～2（スクリーニング～内視鏡実施日）に発現した有害事象一覧（MedDRA 器官別大分類及び基本語別）（肝疾患患者）（BLI800-440 試験）

器官別大分類/基本語 a) MedDRA ver. 15.0	GoLYTELY (n=12)	BLI800 前日 1 日投与 (n=7)	BLI800 2 日間分割投与 (n=10)
有害事象発現例数（%）	7 (58.3)	5 (71.4)	6 (60.0)
有害事象発現件数	22	9	14
胃腸障害	7 (58.3)	4 (57.1)	5 (50.0)
腹部膨満	6 (50.0)	4 (57.1)	4 (40.0)
腹痛	4 (33.3)	1 (14.3)	2 (20.0)
悪心	3 (25.0)	1 (14.3)	2 (20.0)
一般・全身障害および投与部位の状態（不快感）	6 (50.0)	3 (42.9)	4 (40.0)
神経系障害	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (10.0)

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。
5.3.5.1-4 BLI800-440 試験 Table 440-17 を改変

死亡及びその他の重篤な有害事象に関して、6 ヵ月間の長期追跡調査期間中に 20 例に 25 件の重篤な有害事象が認められ、2 例で死亡が認められた。すべての重篤な有害事象は治験薬との関連はないと判断された。

(2) 心電図

心電図の結果では、BLI800 の 2 日間分割投与群と前日 1 日投与群及び GoLYTELY 群で差は認められなかった。しかし、3 つの群のいずれもベースラインと比較してわずかに QTc 延長が認められた。BLI800 の 2 日間分割投与群と前日 1 日投与群の 95%信頼区間は 10 ms 未満であった。また、GoLYTELY に関しては、安全性に関する長い歴史があることから、これらの結果は臨床的に重要であるとは考えにくいと考えられた。

2.7.6.9.3 結論

2.7.6.9.3.1 有効性の結論

BLI800（前日 1 日投与）群は GoLYTELY 群と同等の腸管洗浄効果を有し、大腸内視鏡検査に適していることが示された。また、BLI800（2 日間分割投与）群は、有効症例の割合が BLI800（前日 1 日投与）群及び GoLYTELY 群のいずれに対しても有意に高かった。部位別の残留便の評価において、BLI800（2 日間分割投与）群は結腸 5 部位（盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 状結腸/直腸）すべてで残留便「なし」と評価された割合が GoLYTELY 群と比べて有意に高く、特に上行結腸で、その傾向が顕著であった。

2.7.6.9.3.2 安全性の結論

有害事象の大部分が“胃腸障害”の事象であった。大部分の事象は軽度から中等度であり、速やかに回復した。すべての被験者集団と高齢者、腎疾患患者、及び肝疾患患者集団で有害事象の発現割合に臨床的に重要な群間差は認められなかった。

6 ヵ月間の追跡調査期間で 20 例の被験者で 2 件の死亡を含む 25 件の重篤な有害事象が認めら

れたが、いずれもBLI800又はGoLYTELYとの因果関係はないと判断された。

2.7.6.9.3.3　結論

腎疾患患者又は肝疾患患者及び高齢者を含む大腸内視鏡検査実施患者の有効性において、GoLYTELY群に対して、BLI800（前日1日投与）群は同等の腸管洗浄効果を有しており、また、BLI800（2日間分割投与）群は腸管洗浄効果が有意に高かった。

また、安全性において、BLI800（前日1日投与）群、BLI800（2日間分割投与）群、GoLYTELY群で類似した安全性プロファイルをもつことが裏付けられた。

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）]

資料番号：5.3.5.1-5（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有効性及び安全性を、Prepopik と比較し評価した。

2.7.6.10.1 試験方法

試験方法の概要を表 2.7.6.10-1 に示した。

表 2.7.6.10-1 試験方法の概要（BLI800-480 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有効性及び安全性を Prepopik 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 ・腹痛 ・原因不明の下痢又は便秘 ・原因不明の貧血 ・炎症性腸疾患 ・内視鏡下超音波検査の異常 ・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) 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。禁欲中の患者は、試験期間中に性的活動を開始した場合に承認された避妊法を使用することに同意する必要がある。薬剤による避妊法はスクリーニング（Visit 1）の少なくとも 1 ヵ月前から大腸内視鏡検査の 1 ヵ月後まで変更無く使用する必要がある。 (4) 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 (5) 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

表 2.7.6.10-1 試験方法の概要（BLI800-480 試験）（続き）

<table>
<tr><th>項 目</th><th>内 容</th></tr>
<tr><td>対象（続き）</td><td>(2) 以前に重大な消化管手術（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）を受けた患者
(3) スクリーニング（Visit 1）の臨床検査結果に基づき、制御できない既存の電解質異常（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）、又は臨床的に重大な電解質異常を有する患者
(4) 腎不全、肝不全、又は心不全（うっ血性心不全若しくは他の重大な心臓異常を含む）の既往歴がある患者
(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、Prepopik：ピコスルファートナトリウム、酸化マグネシウム、及び無水クエン酸）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
(12) スクリーニング（Visit 1）の手順が完了する前に同意を撤回した患者</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 320 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 160 例）。各投与群の脱落率を約 5%と予想した。Prepopik を 2 日間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。片側カイ二乗検定に基づいて BLI800 の有効率を 95%以上と仮定した場合、各群の症例数を 160 例とすると、片側有意水準 0.05、非劣性マージン（群間差の絶対値）を 8%としたときの検出力は 80%超になると想定した。</td></tr>
<tr><td>使用薬剤（被験薬）</td><td>SUPREP：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>Prepopik
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。
大腸内視鏡検査前日
・ 夕方： BLI800 ボトル 1 本（約 180 mL）を提供された混合カップに注いで、約 480 mL の線まで冷たい水を注いで希釈し、全量を投与した。その後 1～2 時間かけて約 480 mL の水 2 杯を投与した。
大腸内視鏡検査当日
・ 朝（大腸内視鏡検査の 3 時間前まで）：BLI800 ボトル 1 本（約 180 mL）を提供された混合カップに注いで、約 480 mL の線まで冷たい水を注いで希釈し、全量を投与した。その後 1～2 時間かけて約 480 mL の水 2 杯を投与した。少なくとも大腸内視鏡検査の 2 時間前までに BLI800 及び水の投与を完了させた。</td></tr>
</table>

表 2.7.6.10-1 試験方法の概要（BLI800-480 試験）（続き）

項目	内容
投与方法（被験薬）（続き）	食事制限 ・大腸内視鏡検査前日の朝食は軽食とし、その後の食事は大腸内視鏡検査時まで Clear Liquid Diet のみとした。
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。 大腸内視鏡検査前日 ・夕方： 1 包の粉末を約 150 mL の冷たい水に溶解して全量を投与した。続いて就寝前に約 240 mL の透明な飲料を 5 杯投与した。 大腸内視鏡検査当日 ・朝（少なくとも大腸内視鏡検査の 5 時間前まで）：1 包の粉末を約 150 mL の冷たい水に溶解して全量を投与した。続いて大腸内視鏡検査前に約 240 mL の透明な飲料を少なくとも 3 杯投与した。大腸内視鏡検査の少なくとも 2 時間前までに対照薬及び透明な飲料の投与を完了させた。 食事制限 ・大腸内視鏡検査前日から大腸内視鏡検査時までの食事は Clear Liquid Diet のみとした。
併用禁止薬及び併用禁止療法	Prepopik 群に組み入れられた被験者で、テトラサイクリン及びフルオロキノロン系抗生物質、鉄、ジゴキシン、クロルプロマジン、並びにペニシラミンを服用していた被験者に対して、マグネシウムとキレート形成されるのを防ぐために Prepopik 投与の少なくとも 2 時間前及び投与後 6 時間以降にこれらの薬剤を服用するように指示した。
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 2.7.6.10-2 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おける腸管洗浄度を内視鏡実施者が表 2.7.6.10-4 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 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）」であった被験者数（%） ・腸管洗浄の適切性及び再処置の必要性 ・大腸内視鏡検査の所要時間 ・検査中に大腸を洗浄するのに必要な水の量 ・内視鏡が盲腸にまで達した検査の被験者数（%） ・結腸部位ごとの残留液及び残留便 【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。各来院時に血液生化学的検査用の採血を実施した。 内視鏡実施日（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、及び悪心）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、症状に対する処置が必要であった場合、又はこれにより腸管洗浄を中止した場合、有害事象とした。嘔吐については、すべての重症度で有害事象とした。
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を対象とした（少しでも治験薬を投与された時点で対象）。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主要評価項目において無効とみなした。治験薬投与を受けたが有効性又は安全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。

表 2.7.6.10-1 試験方法の概要（BLI800-480 試験）（続き）

項 目	内 容
解析方法（続き）	(1) 主要評価項目 大腸内視鏡検査を受けた被験者に対して、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。有効率は、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。分析上、各施設で適切な被験者数を維持するために必要となった場合には、被験者数が少ない施設を一つにまとめた。投与群間の有効性の差に関する正式な仮説検定結果（P 値）を両側 95%信頼区間と共に示した。 治験薬の有効性は、有効性の群間差（$D = P_1 - P_2$）に基づいて非劣性検定により評価した。 帰無仮説 $H_0 : P_1 - P_2 \leq 0$、対立仮説 $H_1 : P_1 - P_2 = D_1 > 0$ P_1 = BLI800 群、P_2 = Prepopik 群（対照群） (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 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。 【安全性の解析】 治験薬投与を受けた被験者を安全性の解析対象とした（少しでも治験薬を投与された時点で対象）。 (1) 有害事象 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、兆候又は症状が投与 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。 報告された有害事象は全投与群及び年齢群（65 歳未満、65 歳以上、75 歳以上）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、及び重症度別に示した有害事象についてそれぞれ表を作成した。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) バイタルサイン及び身体所見 スクリーニング（Visit 1）及び内視鏡実施日（Visit 2）で測定したバイタルサイン及び身体所見データを記述的統計量と共に要約した。 (3) 臨床検査 臨床検査の結果について、ベースライン（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。 (4) 症状の評価データ 症状の評価データは、各症状（上腹部痛、腹部膨満、及び悪心）の総合評価に対して平均スコアを示し、重症度別にカテゴリー分類表示した。
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 2.7.6.10-2 観察・検査・調査スケジュール（BLI800-480 試験）

Procedures	Visit 1 Screening	Day before colonoscopy	Visit 2 Day of colonoscopy	Day 3 Follow-up Call (+/- 1 days)
Informed Consent	X			
Inclusion/Exclusion Criteria Review	X			
Medical History	X			
Physical Examination / Vital Signs	X		X	
Review of Concomitant Medication	X		X	X
Blood Collection for Chemistry Testing	X		X	
Urine Pregnancy Test (if applicable) [1]	X			
Randomization [2]	X			
Dispense Drug [2]	X			
Instruct Subject [2]	X			
Dispense Preparation Questionnaire	X			
Subject Takes the 1st Dose of Preparation		X		
Subject Completes Preparation Questionnaire		X	X	
Subject Takes the 2nd Dose of Preparation			X	
Subject Completes Symptom Scale [3]			X	
Drug Accountability [2]			X	
Colonoscopy performed with Intra-procedural Safety and Efficacy Grading			X	
Collect and assess adverse event data			X	X

1：BLI800-480 試験　16.1.1　4.8 項を参照

2：非盲検の担当者のみが実施することとした

3：Visit 2 の大腸内視鏡検査前に配布及び完了した

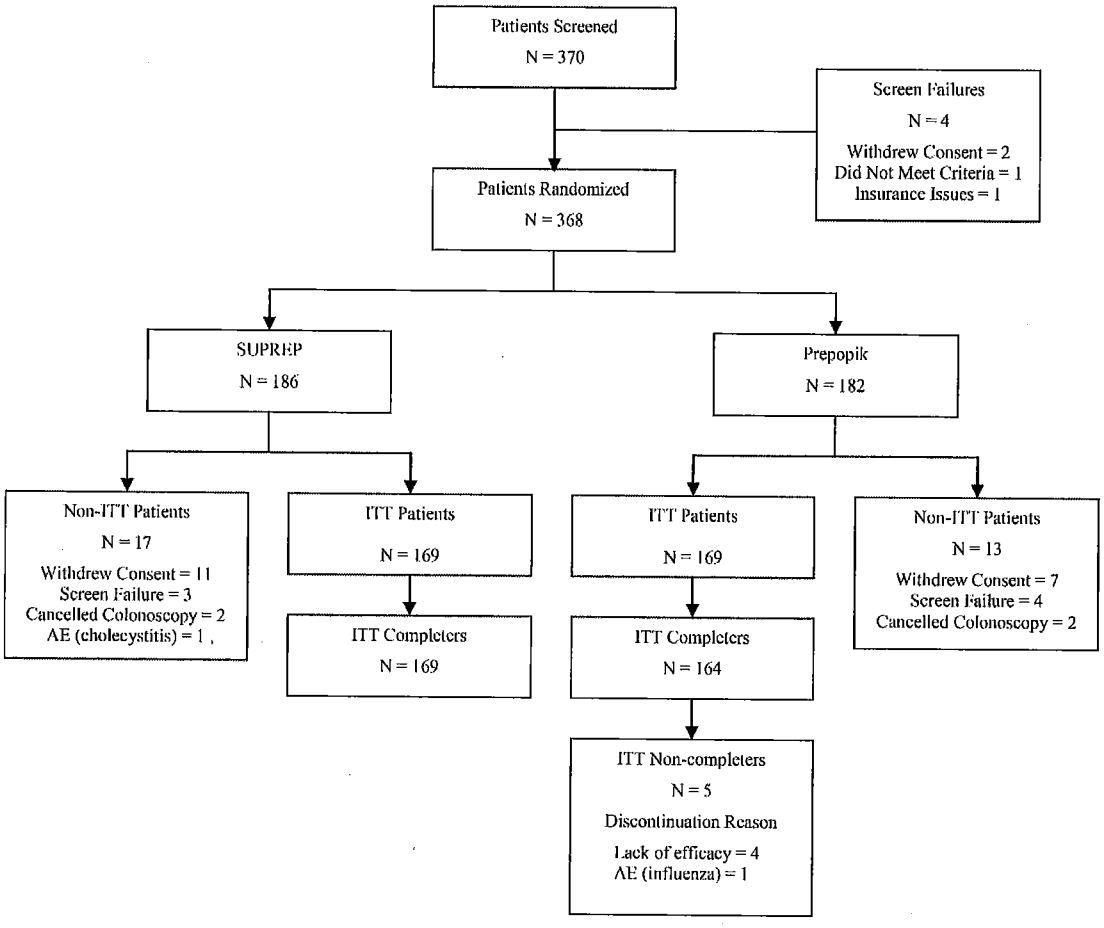
2.7.6.10.2 試験成績

2.7.6.10.2.1 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 2.7.6.10-1 に示した。

スクリーニングが実施された 370 例のうち、368 例が各群に無作為に割り付けられた。登録症例のうち BLI800 群 17 例、Prepopik 群 13 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、11 例が同意撤回、3 例がスクリーニング不適格、2 例が大腸内視鏡検査の取り消し、1 例が有害事象であった。Prepopik 群では、7 例が同意撤回、4 例がスクリーニング不適格、2 例が大腸内視鏡検査の取り消しであった。治験薬が投与された症例のうち、Prepopik 群で 4 例が効果不十分、1 例が有害事象（インフルエンザ）により大腸内視鏡検査前に試験を中止した。BLI800 群では、治験薬が投与された症例の全員が試験を完了した。ITT 集団には 338 例（BLI800 群、Prepopik 群共に 169 例）が含まれ、そのうち 79 例（BLI800 群：40 例、Prepopik 群：39 例）が高齢者（65 歳以上）であった。



SUPREP：BLI800

図 2.7.6.10-1 症例の内訳（BLI800-480 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 2.7.6.10-3 に示した。

患者背景に関して投与群間で統計的に有意な差は認められなかった。

表 2.7.6.10-3 人口統計学的データ (ITT 集団) (BLI800-480 試験)

	SUPREP	Prepopik	p[1]
Age (years)[2]			
n	169	169	0.968
Mean (SD)	57.9 (10.4)	57.8 (9.6)	
Gender			
Female	94 (56%)	93 (55%)	1.000
Male	75 (44%)	76 (45%)	
Race[3]			
White	148 (88%)	151 (89%)	0.783
A. Am.	16 (9%)	15 (9%)	
Asian	5 (3%)	3 (2%)	
Ethnicity			
Hispanic	5 (3%)	9 (5%)	0.414
Non Hispanic	164 (97%)	160 (95%)	
Weight (lbs)			
Mean (SD)	188 (39)	192 (49)	0.419

(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 subjects may not have reported a race.

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

SUPREP : BLI800

5.3.5.1-5 BLI800-480 試験 Table 440-3 を引用

2.7.6.10.2.2 有効性の解析

腸管洗浄度の解析対象は、BLI800 群 169 例及び Prepopik 群 168 例であり、BLI800 群では 100%の被験者で大腸内視鏡検査を実施できたが、Prepopik 群では 4 例において追加の腸管洗浄が必要となった。

各被験者の大腸内視鏡検査時における腸管洗浄度を、表 2.7.6.10-4 に示したスコア [1 =「不良 (poor)」 ~4 =「極めて良好 (excellent)」] で内視鏡実施者が評価した。

表 2.7.6.10-4 大腸内視鏡検査における洗浄度の評価基準 (BLI800-480 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 Prepopik 群の腸管洗浄剤の洗浄度スコアを表 2.7.6.10-5 に示した。
BLI800 群では Prepopik 群と比べて「Excellent」と評価された症例数が 2 倍以上であり、有意に多かった（BLI800 群：54.4%、Prepopik 群：26.2%、$p < 0.001$）。更にスコアの平均値においても、BLI800 群で有意に高かった（BLI800 群：3.47、Prepopik 群：3.12、$p < 0.001$）。

表 2.7.6.10-5　大腸内視鏡検査時における腸管洗浄度（ITT 集団）（BLI800-480 試験）

Score	**SUPREP** n (%)	**Prepopik** n (%)	**p**[1]
4 Excellent	92 (54.4%)	44 (26.2%)	< 0.001
3 Good	68 (40.2%)	100 (59.5%)	
2 Fair	6 (3.6%)	13 (7.7%)	
1 Poor	3 (1.8%)	6 (3.6%)	
Missing	0	5 (3.0%)	
Mean Score	3.47	3.12	< 0.001

1)P-value comparing excellent preps is from a one-tailed Fisher's Exact test
Subject 06010 was excluded as non-evaluable for efficacy analysis.

SUPREP：BLI800
5.3.5.1-5　BLI800-480 試験　Table 480-4 を引用

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、有効症例数を解析した結果を表 2.7.6.10-6 に示した。
BLI800 群の有効症例の割合は 94.7%であり、Prepopik 群の 85.7%と比べて統計的に有意（$p = 0.006$）に高く、腸管洗浄効果は、BLI800 が Prepopik よりも優れていることが示された。

表 2.7.6.10-6　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）
（BLI800-480 試験）

Responder[1]	**SUPREP** n (%)	**Prepopik** n (%)	**95% CI**[2]	**p**[3]
All Subjects[4]	169	169		
Success	160 (94.7%)	144 (85.7%)	2.7, 15.2	0.006
Fail	9 (5.3%)	24 (14.3%)		

(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 CMH, controlling for site.
(4) Subject 06010 was excluded as non-evaluable for efficacy analysis.

SUPREP：BLI800
5.3.5.1-5　BLI800-480 試験　Table 480-5 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残留液の量を 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残留液の評価を表 2.7.6.10-7 に示した。内視鏡実施者が評価した結腸部位ごとの残留便の量では、上行結腸を含むすべての部位で BLI800 群では有意に残留便が少なかった。

表 2.7.6.10-7 結腸部位ごとの残留便及び残留液による洗浄度スコア（ITT 集団）
（BLI800-480 試験）

	Residual Stool		**Residual Fluid**	
Symptom (score)	SUPREP (n=169)	Prepopik (n=169)	SUPREP (n=169)	Prepopik (n=169)
Cecum				
Absent	130 (77%)	96 (59%)	42 (25%)	35 (21%)
Small	34 (20%)	45 (28%)	87 (51%)	73 (45%)
Moderate	3 (2%)	16 (10%)	35 (21%)	42 (26%)
Excess	2 (1%)	6 (4%)	5 (3%)	13 (8%)
P[1]	**<0.001**		0.227	
Ascending Colon				
Absent	142 (84%)	106 (65%)	79 (47%)	64 (39%)
Small	23 (14%)	49 (30%)	65 (39%)	74 (45%)
Moderate	2 (1%)	5 (3%)	23 (14%)	22 (14%)
Excess	2 (1%)	3 (2%)	2 (1%)	3 (2%)
P[1]	**<0.001**		0.067	
Transverse Colon				
Absent	145 (86%)	109 (67%)	67 (40%)	66 (41%)
Small	20 (12%)	42 (26%)	76 (45%)	64 (39%)
Moderate	4 (2%)	8 (5%)	24 (14%)	28 (17%)
Excess	0	4 (2%)	2 (1%)	5 (3%)
P[1]	**<0.001**		0.518	
Descending Colon				
Absent	144 (85%)	113 (69%)	78 (46%)	60 (37%)
Small	21 (12%)	36 (22%)	63 (37%)	62 (38%)
Moderate	4 (2%)	11 (7%)	25 (15%)	35 (22%)
Excess	0	3 (2%)	3 (2%)	6 (4%)
P[1]	**<0.001**		**0.033**	
Sigmoid Colon/Rectum				
Absent	138 (82%)	101 (62%)	66 (39%)	63 (39%)
Small	28 (17%)	47 (29%)	84 (50%)	65 (40%)
Moderate	3 (2%)	13 (8%)	19 (11%)	32 (20%)
Excess	0	2 (1%)	0	3 (2%)
P[1]	**<0.001**		0.428	

[1]P-value for difference between treatments is from a one-tailed Fisher's Exact test comparing subjects with stool/fluid rated as Absent
Subjects 06010 was excluded as non-evaluable for efficacy analysis. Subjects 01011, 04002, 04034, 04046, 06010, 07050 did not have intraprocedural data.

SUPREP：BLI800
5.3.5.1-5 BLI800-480 試験 Table 480-7 を引用

更に、Prepopik 群と比較して 5%以上多い被験者が盲腸まで内視鏡を挿入することができた（5.3.5.1-5 BLI800-480 試験、Table 480-8）。

2.7.6.10.2.3 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 2.7.6.10-8 に示した。

“上部腹痛”、“悪心”及び“腹部膨満感”については、その症状により試験を中止した場合又はその症状に対する処置が行われた場合にのみ有害事象として取り上げた。

有害事象は大部分が“胃腸障害”の事象であり、全体の発現割合及びいずれの器官別大分類又は事象においても両群で差は認められず、高齢者における有害事象の発現割合についても同様に差は認められなかった。

重篤な有害事象についてはいずれも薬剤との関連はないものの Prepopik 群において 2 件認められたが、死亡例は両群において認められなかった。

表 2.7.6.10-8 有害事象一覧（MedDRA 器官別大分類及び基本語別）（ITT 集団）（BLI800-480 試験）

器官別大分類/基本語 a) MedDRA ver. 15.0	BLI800 (n=169)	Prepopik (n=169)
有害事象発現例数（%）	20 (11.8)	23 (13.6)
有害事象発現件数	31	41
眼障害	0 (0.0)	1 (0.6)
眼の炎症	0 (0.0)	1 (0.6)
肝胆道系障害	0 (0.0)	1 (0.6)
胆嚢疾患	0 (0.0)	1 (0.6)
胃腸障害	13 (7.7)	8 (4.7)
腹痛	2 (1.2)	1 (0.6)
上腹部痛	1 (0.6)	1 (0.6)
肛門直腸不快感	1 (0.6)	2 (1.2)
便秘	1 (0.6)	0 (0.0)
下痢	2 (1.2)	1 (0.6)
変色便	0 (0.0)	1 (0.6)
悪心	2 (1.2)	1 (0.6)
直腸出血	0 (0.0)	1 (0.6)
レッチング	1 (0.6)	1 (0.6)
嘔吐	6 (3.6)	2 (1.2)
一般・全身障害および投与部位の状態	1 (0.6)	2 (1.2)
胸痛	0 (0.0)	2 (1.2)
発熱	1 (0.6)	0 (0.0)
感染症および寄生虫症	1 (0.6)	4 (2.4)
インフルエンザ	0 (0.0)	2 (1.2)
咽頭炎	0 (0.0)	1 (0.6)
副鼻腔炎	0 (0.0)	1 (0.6)
ウイルス性下痢	1 (0.6)	0 (0.0)

表 2.7.6.10-8 有害事象一覧（MedDRA 器官別大分類及び基本語別）（ITT 集団）（BLI800-480 試験）（続き）

器官別大分類/基本語 a) MedDRA ver. 15.0	BLI800 (n=169)	Prepopik (n=169)
傷害、中毒および処置合併症	3 (1.8)	3 (1.8)
処置後下痢	0 (0.0)	1 (0.6)
処置後不快感	2 (1.2)	2 (1.2)
処置後出血	1 (0.6)	0 (0.0)
処置によるめまい	0 (0.0)	1 (0.6)
処置による悪心	0 (0.0)	1 (0.6)
処置による疼痛	1 (0.6)	0 (0.0)
歯牙破折	0 (0.0)	1 (0.6)
臨床検査	1 (0.6)	6 (3.6)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.6)
血中ナトリウム増加	0 (0.0)	1 (0.6)
血中クレアチンホスホキナーゼ増加	0 (0.0)	2 (1.2)
血中リン減少	1 (0.6)	1 (0.6)
血中カリウム増加	1 (0.6)	0 (0.0)
血中ナトリウム減少	0 (0.0)	1 (0.6)
血中尿酸増加	0 (0.0)	1 (0.6)
腎クレアチニン・クリアランス減少	0 (0.0)	1 (0.6)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.6)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	0 (0.0)	1 (0.6)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.6)	0 (0.0)
筋骨格痛	1 (0.6)	0 (0.0)
神経系障害	2 (1.2)	3 (1.8)
浮動性めまい	1 (0.6)	1 (0.6)
頭痛	1 (0.6)	2 (1.2)
呼吸器、胸郭および縦隔障害	2 (1.2)	1 (0.6)
咳嗽	1 (0.6)	0 (0.0)
呼吸困難	0 (0.0)	1 (0.6)
副鼻腔障害	1 (0.6)	0 (0.0)
上気道うっ血	1 (0.6)	0 (0.0)
皮膚および皮下組織障害	0 (0.0)	1 (0.6)
多汗症	0 (0.0)	1 (0.6)

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。
5.3.5.1-5 BLI800-480 試験 Table 480-9 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）の被験者評価の結果を表 2.7.6.10-9 に示した。

両群でのスコアは大部分が 1＝「なし」又は 2＝「軽度」であったが、BLI800 群は Prepopik 群と比べて腹部膨満及び悪心が多かった（$p < 0.05$）。この差は薬剤の投与完了に影響はなかった。

表 2.7.6.10-9 処置に起因すると予想された症状の被験者評価（ITT 集団）
（BLI800-480 試験）

Symptom	SUPREP (n=169)	Prepopik (n=169)	P[1]
Cramping (SD)	1.50 (0.72)	1.53 (0.70)	0.773
Stomach Bloating (SD)	1.69 (0.77)	1.44 (0.62)	0.009
Nausea (SD)	1.58 (0.78)	1.33 (0.62)	0.026

(1) P-value for difference between treatments is from an ANOVA with terms for treatment, site, and their interaction.

1 = None; 2 = Mild; 3 = Bothersome; 4 = Distressing; 5 = Severely distressing

SUPREP：BLI800

5.3.5.1-5 BLI800-480 試験 Table 480-10 を引用

（2）臨床検査

血液生化学的検査及び血液学的検査の結果（5.3.5.1-5 BLI800-480 試験、Table 480-13～Table 480-15）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。

2.7.6.10.3 結論

2.7.6.10.3.1 有効性の結論

BLI800 群の有効症例の割合が 94.7%であったのに対して、Prepopik 群では 85.7%であった（$p = 0.006$）。また、BLI800 群は腸管洗浄を完遂できた症例数が多く、「Excellent」の割合は Prepopik 群の 2 倍以上であった。以上より、BLI800 は Prepopik と比較して主要評価項目及び主要な副次評価項目で腸管洗浄効果が優れていることが示された。

2.7.6.10.3.2 安全性の結論

有害事象の発現に関して、両群間に差は認められなかった。処置に起因すると予想された症状の患者評価において、両群でのスコアは大部分が「なし」又は「軽度」であったが、BLI800 群は Prepopik 群と比べて腹部膨満及び悪心が多かった（$p < 0.05$）。この差は薬剤の投与完了に影響はなかった。

重篤な有害事象についてはいずれも薬剤との関連はないものの Prepopik 群にのみ 2 例認められたが、死亡例は当該試験において認められなかった。

2.7.6.10.3.3 結論

大腸内視鏡検査実施患者において、BLI800 は Prepopik と比較してより優れた腸管洗浄効果を示すことが裏付けられた。BLI800 では腹部膨満及び悪心がより多く報告されたが、この差は薬剤の投与完了に影響はなかった。