

# 医薬品インタビューフォーム

日本病院薬剤師会のIF記載要領2018（2019年更新版）に準拠して作成

経口腸管洗浄剤

## サルプレップ® 配合内用液 SULPREP®

剤形	液剤
製剤の規制区分	処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）
規格・含量	1本480mL中： 無水硫酸ナトリウム 17.51g、日局 硫酸カリウム 3.13g、 日局 硫酸マグネシウム水和物 3.276g
一般名	無水硫酸ナトリウム・硫酸カリウム・硫酸マグネシウム水和物配合剤
製造販売承認年月日 薬価基準収載年月日 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2021年 1月22日 薬価基準収載年月日：2021年 4月21日 販売開始年月日：2021年 5月19日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：富士製薬工業株式会社
医薬情報担当者の連絡先	担当者氏名： 所 属： 連 絡 先：
問い合わせ窓口	富士製薬工業株式会社 学術情報課 TEL：0120-956-792、FAX：076-478-0336（電話受付時間 9:00～17:00、土 日祝日および当社休業日を除く） 医療関係者向けホームページ <a href="https://www.fuji-pharma.jp/home">https://www.fuji-pharma.jp/home</a>

本IFは2023年3月改訂の添付文書の記載に基づき改訂した。

最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

# 医薬品インタビューフォーム利用の手引きの概要

－ 日本病院薬剤師会－

(2020年4月改訂)

## 1. 医薬品インタビューフォーム作成の経緯

医療用医薬品の基本的な要約情報として、医療用医薬品添付文書（以下、添付文書）がある。医療現場で医師・薬剤師等の医療従事者が日常業務に必要な医薬品の適正使用情報を活用する際には、添付文書に記載された情報を裏付ける更に詳細な情報が必要な場合があり、製薬企業の医薬情報担当者（以下、MR）等への情報の追加請求や質疑により情報を補完してきている。この際に必要な情報を網羅的に入手するための項目リストとして医薬品インタビューフォーム（以下、IFと略す）が誕生した。

1988年に日本病院薬剤師会（以下、日病薬）学術第2小委員会がIFの位置付け、IF記載様式、IF記載要領を策定し、その後1998年に日病薬学術第3小委員会が、2008年、2013年に日病薬医薬情報委員会がIF記載要領の改訂を行ってきた。

IF記載要領2008以降、IFはPDF等の電子的データとして提供することが原則となった。これにより、添付文書の主要な改訂があった場合に改訂の根拠データを追加したIFが速やかに提供されることとなった。最新版のIFは、医薬品医療機器総合機構（以下、PMDA）の医療用医薬品情報検索のページ（<https://www.pmda.go.jp/PmdaSearch/iyakuSearch/>）にて公開されている。日病薬では、2009年より新医薬品のIFの情報を検討する組織として「インタビューフォーム検討会」を設置し、個々のIFが添付文書を補完する適正使用情報として適切か審査・検討している。

2019年の添付文書記載要領の変更に合わせ、IF記載要領2018が公表され、今般「医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン」に関連する情報整備のため、その更新版を策定した。

## 2. IFとは

IFは「添付文書等の情報を補完し、医師・薬剤師等の医療従事者にとって日常業務に必要な、医薬品の品質管理のための情報、処方設計のための情報、調剤のための情報、医薬品の適正使用のための情報、薬学的な患者ケアのための情報等が集約された総合的な個別の医薬品解説書として、日病薬が記載要領を策定し、薬剤師等のために当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業に作成及び提供を依頼している学術資料」と位置付けられる。

IFに記載する項目配列は日病薬が策定したIF記載要領に準拠し、一部の例外を除き承認の範囲内の情報が記載される。ただし、製薬企業の機密等に関わるもの及び利用者自らが評価・判断・提供すべき事項等はIFの記載事項とはならない。言い換えると、製薬企業から提供されたIFは、利用者自らが評価・判断・臨床適用するとともに、必要な補完をするものという認識を持つことを前提としている。

### 3. IFの利用にあたって

電子媒体のIFは、PMDAの医療用医薬品情報検索のページに掲載場所が設定されている。

製薬企業は「医薬品インタビューフォーム作成の手引き」に従ってIFを作成・提供するが、IFの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やIF作成時に記載し難い情報等については製薬企業のMR等へのインタビューにより利用者自らが内容を充実させ、IFの利用性を高める必要がある。また、随時改訂される使用上の注意等に関する事項に関しては、IFが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容が明らかにした文書等、あるいは各種の医薬品情報提供サービス等により薬剤師等自らが整備するとともに、IFの使用にあたっては、最新の添付文書をPMDAの医薬品医療機器情報検索のページで確認する必要がある。

なお、適正使用や安全性の確保の点から記載されている「V. 5. 臨床成績」や「XII. 参考資料」、「XIII. 備考」に関する項目等は承認を受けていない情報が含まれることがあり、その取り扱いには十分留意すべきである。

### 4. 利用に際しての留意点

IFを日常業務において欠かすことができない医薬品情報源として活用していただきたい。IFは日病薬の要請を受けて、当該医薬品の製造販売又は販売に携わる企業が作成・提供する、医薬品適正使用のための学術資料であるとの位置づけだが、記載・表現には薬機法の広告規則や医療用医薬品の販売情報提供活動に関するガイドライン、製薬協コード・オブ・プラクティス等の制約を一定程度受けざるを得ない。販売情報提供活動ガイドラインでは、未承認薬や承認外の用法等に関する情報提供について、製薬企業が医療従事者からの求めに応じて行うことは差し支えないとされており、MR等へのインタビューや自らの文献調査などにより、利用者自らがIFの内容を充実させるべきものであることを認識しておかなければならない。製薬企業から得られる情報の科学的根拠を確認し、その客観性を見抜き、医療現場における適正使用を確保することは薬剤師の本務であり、IFを利用して日常業務を更に価値あるものにしていただきたい。

# 目次

I. 概要に関する項目	1	VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目	39
1. 開発の経緯	1	1. 警告内容とその理由	39
2. 製品の治療学的特性	1	2. 禁忌内容とその理由	39
3. 製品の製剤学的特性	1	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	39
4. 適正使用に関して周知すべき特性	2	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	40
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	2	5. 重要な基本的注意とその理由	40
6. RMPの概要	2	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	42
II. 名称に関する項目	3	7. 相互作用	44
1. 販売名	3	8. 副作用	44
2. 一般名	3	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	46
3. 構造式又は示性式	3	10. 過量投与	46
4. 分子式及び分子量	3	11. 適用上の注意	46
5. 化学名（命名法）又は本質	3	12. その他の注意	46
6. 慣用名、別名、略号、記号番号	3	IX. 非臨床試験に関する項目	47
III. 有効成分に関する項目	4	1. 薬理試験	47
1. 物理化学的性質	4	2. 毒性試験	47
2. 有効成分の各種条件下における安定性	4	X. 管理的事項に関する項目	48
3. 有効成分の確認試験法、定量法	5	1. 規制区分	48
IV. 製剤に関する項目	6	2. 有効期間	48
1. 剤形	6	3. 包装状態での貯法	48
2. 製剤の組成	6	4. 取扱い上の注意	48
3. 添付溶解液の組成及び容量	6	5. 患者向け資材	48
4. 力価	6	6. 同一成分・同効薬	48
5. 混入する可能性のある夾雑物	6	7. 国際誕生年月日	48
6. 製剤の各種条件下における安定性	7	8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準 収載年月日、販売開始年月日	48
7. 調製法及び溶解後の安定性	7	9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等 の年月日及びその内容	49
8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）	7	10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその 内容	49
9. 溶出性	7	11. 再審査期間	49
10. 容器・包装	7	12. 投薬期間制限に関する情報	49
11. 別途提供される資材類	7	13. 各種コード	49
12. その他	7	14. 保険給付上の注意	49
V. 治療に関する項目	8	XI. 文献	50
1. 効能又は効果	8	1. 引用文献	50
2. 効能又は効果に関連する注意	8	2. その他の参考文献	50
3. 用法及び用量	8	XII. 参考資料	51
4. 用法及び用量に関連する注意	9	1. 主な外国での発売状況	51
5. 臨床成績	9	2. 海外における臨床支援情報	53
VI. 薬効薬理に関する項目	33	XIII. 備考	55
1. 薬理学的に関連ある化合物又は化合物群	33	1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うに あたったの参考情報	55
2. 薬理作用	33	2. その他の関連資料	55
VII. 薬物動態に関する項目	34		
1. 血中濃度の推移	34		
2. 薬物速度論的パラメータ	34		
3. 母集団（ポピュレーション）解析	35		
4. 吸収	35		
5. 分布	35		
6. 代謝	36		
7. 排泄	36		
8. トランスポーターに関する情報	36		
9. 透析等による除去率	36		
10. 特定の背景を有する患者	36		
11. その他	38		

## 略語表

略語	略語英語	略語日本語
ALT	Alanineaminotransferase	アラニンアミノ基転移酵素
AST	Aspartateaminotransferase	アスパラギン酸アミノ基転移酵素
AUC	Area under the blood concentration time curve	血中濃度曲線下面積
AUC <sub>0-∞</sub>	Area under the blood concentration time curve from 0 to infinity	0時間から無限大時間までの血中濃度曲線下面積
AUC <sub>0-t</sub>	Area under the blood concentration time curve from 0 to t	0時間からt時間までの血中濃度曲線下面積
AUC <sub>0-tau</sub>	Area under the blood concentration time curve during a dosing interval (tau)	投与間隔 (tau) における血中濃度曲線下面積
BMI	Body mass index	体格指数
CL/F	Apparent clearance	見かけのクリアランス
C <sub>max</sub>	Maximum serum concentration	最高血清中濃度
C <sub>peak</sub>	Peak concentration	ピーク濃度
Cum % Dose	Cumulative % dose	投与量あたりの累積尿中排泄率
Cum. Ae	Cumulative Amount excreted	累積尿中排泄量
FAS	Full analysis set	最大の解析対象集団
ITT	intent-to-treat	-
Kel	Terminal elimination rate constant	消失速度定数
PPS	Per-protocol set	治験実施計画書に適合した対象集団
SAS	Safety analysis set	安全性解析対象集団
SD	Standard Deviation	標準偏差
T <sub>1/2</sub>	Elimination half-life	消失半減期
T <sub>max</sub>	Time of the maximum serum concentration	最高血清中濃度到達時間
T <sub>peak</sub>	Peak time	ピーク濃度に到達する時間
λ <sub>z</sub>	Lambda Z	消失速度定数

# I. 概要に関する項目

## 1. 開発の経緯

近年、大腸がん患者の増加に伴い、大腸がん検診及び大腸精密検査の実施頻度が増加しており、大腸精密検査の主流である大腸内視鏡検査の精度を高めるためには、観察の妨げになる腸管内容物を取り除くための良好な前処置が不可欠となり、医療機関や被験者の背景に応じて種々の腸管洗浄剤が使用されている。

SUPREP Bowel Prep Kit（以下、SUPREP）はBraintree社によって開発され、現在米国で最も多く使用されている腸管洗浄剤である。有効成分として硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウムを配合する製剤であり、海外臨床試験においてナトリウム・カリウム・アスコルビン酸配合剤に対して非劣性が確認されている。

日本製薬は、サルプレップ配合内用液として2017年より開発に着手し、ナトリウム・カリウム・アスコルビン酸配合剤との比較臨床試験を行った結果、本剤の腸管洗浄効果がナトリウム・カリウム・アスコルビン酸配合剤に対して非劣性であることが検証され安全性においても忍容性が認められた。

以上の結果より、「大腸内視鏡検査時の前処置における腸管内容物の排除」を効能又は効果として2021年1月に製造販売承認を取得した。その後、2022年10月より、富士製薬工業株式会社が製造販売承認を承継し、販売している。

なお、海外においては、2010年8月5日に米国でBraintree社が承認を取得し、SUPREP Bowel Prep Kit（SUPREP）として販売されており、欧州、中南米の一部においてもSUPREPと同量の有効成分を含有する製剤がIZINOVA、EZICLENとして22カ国で承認されている。（2020年9月現在）

SUPREP（SUPREP Bowel Prep Kit）：米国で承認された高張性腸管洗浄剤（国内未承認）。

有効成分・含有量はサルプレップ配合内用液と同一。

## 2. 製品の治療学的特性

1. 国内第Ⅲ相臨床試験における全般的腸管洗浄効果の有効率は、本剤の当日1日投与群で97.0%（194/200例）、2日間分割投与群で92.1%（186/202例）、対照群<sup>※</sup>で95.0%（190/200例）であり、本剤当日1日投与群及び2日間分割投与群の対照群に対する非劣性が検証された。

※ナトリウム・カリウム・アスコルビン酸配合剤当日1日投与群

（「Ⅳ. 5. 臨床成績」の項参照）

2. 重大な副作用として、ショック、アナフィラキシー、腸管穿孔、腸閉塞、単径ヘルニア嵌頓、低ナトリウム血症、虚血性大腸炎、マロリー・ワイス症候群、失神、意識消失、高マグネシウム血症が報告されている。主な副作用（2.0%以上）は、悪心、嘔吐であった。

（「Ⅷ. 8. 副作用」の項参照）

## 3. 製品の製剤学的特性

1. 本剤は高張の製剤であり、薬液の服用量が原則480mL～960mLである。

（「Ⅳ. 1. 剤形」の項参照）

2. 本剤はそのまま服用でき、調製が不要である。

（「Ⅳ. 2. 製剤の組成」の項参照）

#### 4. 適正使用に関して周知すべき特性

適正使用に関する資料、最適使用推進ガイドライン等	有無	タイトル、参照先
RMP	有	(「I. 6. RMPの概要」の項参照)
追加のリスク最小化活動として作成されている資料	有	○医療従事者向け資料：適正使用ガイド ○患者向け資料： ・サルプレップを服用される方へ 【検査当日に服用する場合≪標準法≫】 ・サルプレップを服用される方へ 【検査当日に服用する場合≪1杯2杯法≫】 ・サルプレップを服用される方へ 【検査前日と当日に分けて服用する場合≪標準法≫】 ・サルプレップを服用される方へ 【検査前日と当日に分けて服用する場合≪1杯2杯法≫】
最適使用推進ガイドライン	無	
保険適用上の留意事項通知	無	

#### 5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項

##### (1) 承認条件

医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。

##### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

#### 6. RMPの概要

##### 医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

安全性検討事項		
【重要な特定されたリスク】	【重要な潜在的リスク】	【重要な不足情報】
<ul style="list-style-type: none"> <li>ショック、アナフィラキシー</li> <li>腸管穿孔、腸閉塞、単径ヘルニア嵌頓及び虚血性大腸炎等の胃腸障害</li> <li>脱水、電解質異常</li> <li>マロリー・ワイス症候群</li> <li>失神、意識消失</li> </ul>	該当なし	該当なし
有効性に関する検討事項		
<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>		

##### ↓上記に基づく安全性監視のための活動

医薬品安全性監視計画
通常 of 医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>副作用に関する症例報告、文献・学会情報及び外国措置報告等の収集・確認・分析に基づく安全対策の検討（及び実行）</li> </ul>
追加の医薬品安全性監視活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査</li> <li>一般使用成績調査</li> </ul>
有効性に関する調査・試験の計画
<ul style="list-style-type: none"> <li>該当なし</li> </ul>

##### ↓上記に基づくリスク最小化のための活動

リスク最小化計画
通常 of リスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>添付文書及び患者向医薬品ガイドによる情報提供</li> </ul>
追加のリスク最小化活動
<ul style="list-style-type: none"> <li>市販直後調査による情報提供</li> <li>患者向け資料の作成と提供</li> <li>医療従事者向け資料（適正使用ガイド）の作成と提供</li> </ul>

※最新の情報は、独立行政法人 医薬品医療機器総合機構の医薬品情報検索ページで確認してください。

## II. 名称に関する項目

### 1. 販売名

(1) 和名

サルプレップ®配合内用液

(2) 洋名

SULPREP。

(3) 名称の由来

Sulfate (硫酸塩) + Preparation (前処置)

### 2. 一般名

(1) 和名 (命名法)

該当しない

(2) 洋名 (命名法)

該当しない

(3) ステム

該当しない

### 3. 構造式又は示性式

該当しない

### 4. 分子式及び分子量

該当しない

### 5. 化学名 (命名法) 又は本質

該当しない

<参考>

	一般名	構造式・分子式	分子量
無水ボウショウ	Anhydrous Sodium Sulfate	$\text{Na}_2\text{SO}_4$	142.04
硫酸カリウム	Potassium Sulfate	$\text{K}_2\text{SO}_4$	174.26
硫酸マグネシウム水和物	Magnesium Sulfate Hydrate	$\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	246.47

### 6. 慣用名、別名、略号、記号番号

開発記号：NPF-08



### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

無水硫酸ナトリウム：白色の粉末で、味はやや苦く、塩辛い。

硫酸カリウム：無色の結晶又は白色の結晶性の粉末で、僅かに塩味及び苦みがある。

硫酸マグネシウム水和物：無色又は白色の結晶で、味は苦く、清涼味及び塩味がある。

##### (2) 溶解性

無水硫酸ナトリウム：水に溶けやすく、エタノール（95）又はジエチルエーテルにほとんど溶けない。

硫酸カリウム：水にやや溶けやすく、エタノール（95）にほとんど溶けない。

硫酸マグネシウム水和物：水に極めて溶けやすく、エタノール（95）にほとんど溶けない。本品は希塩酸に溶ける。

##### (3) 吸湿性

該当資料なし

##### (4) 融点（分解点）、沸点、凝固点

該当資料なし

##### (5) 酸塩基解離定数

該当資料なし

##### (6) 分配係数

該当資料なし

##### (7) その他の主な示性値

該当資料なし

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

##### 無水硫酸ナトリウム

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	ポリエチレン袋/ クラフト紙袋	36ヵ月	規格内
加速試験	40℃ 75%RH		6ヵ月	規格内

##### 硫酸カリウム

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	ポリエチレン袋/ クラフト紙袋	36ヵ月	規格内
加速試験	40℃ 75%RH		6ヵ月	規格内

##### 硫酸マグネシウム水和物

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	ポリエチレン袋/ クラフト紙袋	36ヵ月	規格内
加速試験	40℃ 75%RH		6ヵ月	規格内

### 3. 有効成分の確認試験法、定量法

#### 有効成分の確認試験法

1. 無水硫酸ナトリウム：  
医薬品添加物規格の医薬品添加物各条の確認試験法による。
2. 硫酸カリウム、硫酸マグネシウム水和物  
日局の医薬品各条の確認試験法による。

#### 有効成分の定量法

1. 無水硫酸ナトリウム：  
医薬品添加物規格の医薬品添加物各条の定量法による。
2. 硫酸カリウム、硫酸マグネシウム水和物  
日局の医薬品各条の定量法による。

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

液剤

#### (2) 製剤の外観及び性状

無色透明の液体で、わずかにレモンの芳香を有する。

#### (3) 識別コード

該当しない

#### (4) 製剤の物性

pH：2.8～3.8

浸透圧比：2～3（生理食塩液に対する比）

#### (5) その他

該当資料なし

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	サルブレップ配合内用液
有効成分	1本（480mL）中 無水硫酸ナトリウム17.51g、日局 硫酸カリウム3.13g、日局 硫酸マグネシウム水和物3.276g
添加剤	安息香酸ナトリウム、タウマチン、スクラロース、サッカリンナトリウム水和物、グリシン、DL-リンゴ酸、クエン酸水和物、香料

#### (2) 電解質等の濃度

該当資料なし

#### (3) 熱量

該当しない

### 3. 添付溶解液の組成及び容量

該当しない

### 4. 力価

該当しない

### 5. 混入する可能性のある夾雑物

該当しない

## 6. 製剤の各種条件下における安定性

試験	保存条件	保存形態	保存期間	結果
長期保存試験	25℃ 60%RH	プラスチック容器 段ボールケース	36ヵ月	規格内
加速試験	40℃ 75%RH		6ヵ月	規格内
苛酷試験 (温度)	50℃	プラスチック容器 段ボールケース	8週間	規格内
	60℃		3週間	規格内
苛酷試験 (光)	30℃ 65%RH 120万lx・hr	プラスチック容器	3000lx 400時間	規格内

## 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当資料なし

## 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当資料なし

## 9. 溶出性

該当しない

## 10. 容器・包装

(1) 注意が必要な容器・包装、外観が特殊な容器・包装に関する情報

該当しない

(2) 包装

480mL×10本

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

プラスチック容器

## 11. 別途提供される資材類

該当資料なし

## 12. その他

該当資料なし

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

大腸内視鏡検査時の前処置における腸管内容物の排除

### 2. 効能又は効果に関連する注意

設定されていない

### 3. 用法及び用量

#### (1) 用法及び用量の解説

##### <検査当日に投与する場合>

通常、成人には本剤 480mL を 30 分かけて経口投与する。本剤 480mL を投与した後、水又はお茶約 1L を 1 時間かけて飲用する。以降、排泄液が透明になるまで本剤 240mL あたり 15 分かけて投与し、投与後に水又はお茶約 500mL を飲用するが、本剤の投与量は合計 960mL までとする。

なお、検査前日の夕食後は絶食（水分摂取は可）とし、検査開始予定時間の約 3 時間以上前から投与を開始する。

##### <検査前日と当日に分けて 2 回投与する場合>

通常、成人には検査前日に、本剤 480mL を 30 分かけて経口投与する。本剤 480mL を投与した後、水又はお茶約 1L を 1 時間かけて飲用する。検査当日は、検査開始予定時間の約 2 時間以上前から、排泄液が透明になるまで本剤 240mL あたり 15 分かけて投与し、投与後に水又はお茶約 500mL を飲用するが、本剤の投与量は前日から合計 960mL までとする。

なお、検査前日の夕食は投与開始の 3 時間以上前に終了し、夕食後は絶食（水分摂取は可）とする。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

本剤と有効成分が同等であり、米国で市販されている SUPREP Bowel Prep Kit の用法・用量は「本剤は経口で 2 日間分割投与として用いること。腸管洗浄に必要な用量は本剤のボトル 2 本である。各ボトルは 16oz の希釈液にしてから投与し、続けて 1 クォート (qt) の水を飲用する。腸管洗浄に必要な総液体量（ボトル 2 本使用）は合計 3qt（約 2.8L）であり、大腸内視鏡検査前に経口摂取する。」と設定されている。

本邦では、米国とは医療環境が異なり、大腸内視鏡検査の前処置のための腸管洗浄剤投与の多くは検査当日に行われているため、国内第 I/II 相臨床試験及び国内第 III 相比較臨床試験において、投与方法については海外で承認されている 2 日間分割投与に加えて、検査の当日 1 日投与についても検討し、さらに本邦の類薬に準じ「排泄液が透明になった時点で投与を終了」する方法で実施した。

国内第 I/II 相臨床試験では、日本人健康成人男性を対象として SUPREP を 2 日間分割投与又は当日 1 日投与し、安全性、薬物動態及び有効性を探索的に検討した。日本人に対する本剤の投与経験は多くないため、安全性及び薬物動態においては、用量を漸増しながら検討を行った結果、2 日間分割投与群及び当日 1 日投与群ともに、本剤の最大用量（SUPREP 2 本）においても忍容性は良好で、有効性についても良好な結果が確認された。

国内第 III 相比較臨床試験では、大腸内視鏡検査受診者を対象として、本剤当日 1 日投与群及び本剤 2 日間分割投与群のナトリウム・カリウム・アスコルビン酸配合剤当日 1 日投与群に対する腸管洗浄効果における非劣性を検証した結果、当日 1 日投与又は 2 日間分割投与した場合の腸管洗浄効果は、ナトリウム・カリウム・アスコルビン酸配合剤に対して非劣性であることが検証された。また、安全性についてもナトリウム・カリウム・アスコルビン酸配合剤と同様の傾向が認められた。本剤の 2 日間分割投与群において、検査前日に嘔吐、悪心が比較的多く発現しており、検査前日の夕食から被験薬投与開始までの時間が影響している可能性を考慮し、ナトリウム・カリウム・アスコルビン酸配合剤の「大腸手術前処置」の用法・用量を参考として、夕食後 3 時間空けて本剤の投与を開始することとし、本剤の用法及び用量を上記のとおり設定した。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法及び用量に関連する注意

7.1 排便、腹痛等の状況を確認しながら慎重に投与すること。

7.2 本剤480mLを投与しても排便がない場合には、腹痛、嘔気、嘔吐のないことを必ず確認した上で次の投与を行い、排便が認められるまで十分観察すること。 [8.1.2参照]

(解説)

本邦の類薬の添付文書記載内容を参考として設定した。

#### 5. 臨床成績

##### (1) 臨床データパッケージ

相	試験番号	試験の概要			有効性	安全性	薬物動態
		対象	目的	デザイン			
評価資料							
国内 I/II相	NPF-08-01/ SE-01	健康成人男性 (日本人90例)	健康成人男性を対象としたSUPREP投与時の安全性、薬物動態及び有効性の検討	単施設、非盲検、非対照、用量漸増	●	●	●
国内 III相	NPF-08-01/ C-01	内視鏡検査実施患者 (日本人602例)	大腸内視鏡検査実施患者を対象とした、本剤とナトリウム・カリウム・アスコルビン酸配合剤投与における有効性及び安全性の比較検討	多施設共同、内視鏡実施者/画像評価者盲検、無作為化、並行群間比較、実薬対照	●	●	
参考資料							
海外 I相	BLI800-430	高齢者 (12例)	高齢者を対象とした、SUPREP投与における安全性の検討	単施設、非盲検		●	
海外 I相	BLI800-431	腎疾患患者 (12例) 肝疾患患者 (13例)	中等度の腎疾患患者、及び軽度～中等度の肝疾患患者を対象とした、SUPREP投与における安全性の検討	多施設共同、非盲検		●	
海外 II相	BLI800-202	健康成人 (6例) 腎疾患患者 (6例) 肝疾患患者 (6例)	健康成人、中等度の腎疾患患者及び軽度又は中等度の肝疾患患者を対象とした、SUPREP投与における安全性及び薬物動態の検討	単施設、非盲検、薬物動態		●	●
海外 III相	BLI800-301	内視鏡検査実施患者 (387例)	大腸内視鏡検査実施患者を対象とした、SUPREPとMOVIPREP投与における有効性及び安全性の比較検討	多施設共同、単盲検、無作為化、並行群間比較、実薬対照	●	●	
海外 III相	BLI800-302	内視鏡検査実施患者 (364例)	大腸内視鏡検査実施患者を対象とした、SUPREPとMOVIPREP投与における有効性及び安全性の比較検討	多施設共同、単盲検、無作為化、並行群間比較、実薬対照	●	●	
海外 III相	BLI800-303	内視鏡検査実施患者 (130例)	大腸内視鏡検査実施患者を対象とした、SUPREPとNuLYTELY投与における有効性及び安全性の比較検討	多施設共同、単盲検、無作為化、並行群間比較、実薬対照	●	●	

相	試験番号	試験の概要			有効性	安全性	薬物動態
		対象	目的	デザイン			
海外 IV相	BLI800-440	内視鏡検査実施患者 (541例) (高齢者及び腎疾患又は 肝疾患患者を含む)	高齢者、腎疾患患者又は肝疾患 患者を含む大腸内視鏡検査 実施患者を対象とした、 SUPREPとGoLYTELY投与にお ける有効性及び安全性の比較 検討	多施設共同、単盲検、無 作為化、並行群間比較、 実薬対照	●	●	
海外 IV相	BLI800-480	内視鏡検査実施患者 (338例)	大腸内視鏡検査実施患者を 対象とした、SUPREPと Prepopik投与における有効 性及び安全性の比較検討	多施設共同、単盲検、無 作為化、並行群間比較、 実薬対照	●	●	

SUPREP (SUPREP Bowel Prep Kit) : 米国で承認された高張性腸管洗浄剤  
NuLYTELY、GoLYTELY : いずれも米国で承認されている腸管洗浄剤 (国内未承認)

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 忍容性試験

#### ① 単回投与試験

日本人健康成人男性を対象とした単施設非盲検用量漸増試験 [NPF-08-01/SE-01 試験、国内第 I/II 相試験] <sup>1)</sup>

日本人健康成人男性を対象に、下部消化管内視鏡検査時における前処置薬として SUPREP (希釈後溶液量 480mL~960mL) を当日 1 日又は 2 日間分割投与し、SUPREP の安全性を検討した。いずれの投与量・投与方法でも良好な腸管洗浄効果が得られた。また、960mL までの投与量において、安全性が懸念される事象はなく、曝露量及び体内蓄積にも問題は認められなかった。

#### ② 反復投与試験

該当資料なし

### 2) 薬力学的試験

該当資料なし

### 3) QT/QTc 評価試験

#### ① 65 歳以上の高齢者を対象とした単施設非盲検試験 [BLI800-430 試験、海外第 I 相試験] (外国人データ) <sup>2)</sup>

高齢者 (65 歳以上) を対象として、SUPREP の当日 1 日投与における心電図への影響を検討した。

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認められず、QTcF 間隔への影響は小さく、臨床的に問題となる変動は認められなかった。また、QTcF 間隔が 450ms を超える、又は投与前に比べて  $\Delta$ QT 間隔が 30ms 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。

#### ② 高齢者、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とした多施設共同実薬対照並行群間比較試験 [BLI800-440 試験、海外第 IV 相試験] (外国人データ) <sup>3)</sup>

腎疾患患者、肝疾患患者及び高齢者を含む大腸内視鏡検査実施患者を対象として、SUPREP を前日 1 日または 2 日間分割投与における心電図への影響を検討した。

QT 及び補正 QC (QTc) 間隔が正常から 450 又は 500msec を超えた被験者はいずれの群でも約 5% の被験者で認められたが、500msec を超えた被験者は BLI800 2 日間分割投与群の 1 例のみであった。いずれの群でも心電図に関連する有害事象は認められなかった。

### (3) 用量反応探索試験

日本人健康成人男性を対象とした単施設非盲検用量漸増試験 [NPF-08-01/SE-01 試験、国内第 I/II 相試験] <sup>1)</sup>

目的	日本人健康成人男性を対象に、下部消化管内視鏡検査時における前処置薬として SUPREP を投与した際の、安全性、薬物動態及び有効性を検討する。					
試験デザイン	単施設、非盲検、非対照、用量漸増試験					
対象	日本人健康成人男性 90 例					
主な選択基準	下記の基準をすべて満たす健康成人男性 1) 20歳以上65歳未満 2) BMI [体重 (kg) /身長 <sup>2</sup> (m)] が17.6以上、26.4以下である者 3) 入所日から退所までの間、喫煙及び飲酒をしない者 4) アルコールを過度に摂取しない者及び過度に喫煙しない者 5) スクリーニング期の身体所見 (12誘導心電図含む)、臨床検査 (血中電解質含む)、免疫学的検査 (B型肝炎検査、C型肝炎検査、エイズ検査、梅毒検査) で異常がないと判断された者					
主な除外基準	次のいずれかの項目に抵触する被験者 1) 消化管の外科的手術の既往歴を有する者 2) 12誘導心電図異常の既往歴を有する者 3) 自覚症状を有する便秘 (排便回数が2回/週以下) を慢性的に繰り返す者 4) 常習性の下痢を呈する者 5) 硫酸塩 (硫酸ナトリウム、硫酸カリウム、硫酸マグネシウム等) に対しショック又は過敏症の既往歴を有する者 6) 薬物アレルギーの既往歴を有する者 7) 被験薬投与開始前4週間以内に200mL又は12週間以内に400mLを超える全血採血、又は2週間以内に成分採血を行った者 8) 同意取得前4ヵ月以内及び登録時に他の臨床試験に参加した者 9) 過去に SUPREP の投与歴を有する者					
試験方法	SUPREP 1 本 (180mL) を水で480mLに希釈し、各ステップで下記のとおり投与することとした。					
	投与群		希釈後被験薬投与量			
	ステップ	投与形態	1日目	2日目	全体	
	ステップ1	当日1日	480mL		480mL	
	ステップ2	2日間分割	(1)	480mL	240mL	720mL
			(2)	480mL	240mL ×2	960mL
	ステップ3	当日1日	(1)	480mL+240mL		720mL
			(2)	480mL+ 240mL×2		960mL
	ステップ4	2日間分割	480mL	240~240mL ×2*	720~960mL	
		当日1日	480mL+ 0~240mL×2*		480~960mL	
	* : 腸管洗浄が完了した時点で被験薬投与を終了することとした。					
	SUPREPの組成 (180mLあたり)					
	主成分		(g)			
	硫酸ナトリウム (Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )		17.51			
	硫酸カリウム (K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )		3.13			
	硫酸マグネシウム (MgSO <sub>4</sub> )		1.60			



<p>評価項目</p>	<p><b>【有効性】</b>  <u>ステップ 1～3</u>  1) 便性状が「1」[ほぼ透明な水様便（大腸内視鏡検査実施可）]になった症例の割合  2) 腸管洗浄終了までの時間及び被験薬投与量  3) 被験者の受容性評価  <u>ステップ 4</u>  &lt;主要評価項目&gt;  全般的腸管洗浄効果の有効率（観察部位の洗浄後）  &lt;副次評価項目&gt;  1) 内視鏡画像評価委員会により評価された全般的腸管洗浄効果の有効率（観察部位の洗浄前）  2) 内視鏡実施者により評価された全般的腸管洗浄効果（観察部位の洗浄前/後）の有効率  3) 部位別腸管洗浄度（観察部位の洗浄前/後）  4) 腸管部位別の気泡の程度  5) 腸管洗浄終了までの時間及び被験薬投与量  6) 被験者の受容性評価  7) 内視鏡画像評価委員間の腸管洗浄度（観察部位の洗浄前/後）の一致率  8) 内視鏡画像評価委員会と内視鏡実施者の腸管洗浄度（観察部位の洗浄前/後）の一致率</p> <p><b>【安全性】</b>  <u>ステップ共通</u>  有害事象、臨床検査値、バイタルサイン（血圧、脈拍数、体温）、内視鏡検査中の循環動態、12誘導心電図</p> <p style="text-align: right;">等</p>
<p>薬物動態評価項目</p>	<p><u>ステップ 1～3</u>  1) 血清中硫酸イオン濃度  2) 尿中硫酸イオン濃度</p>
<p>解析方法</p>	<p><b>【解析対象集団】</b>  有効性の解析については FAS を主解析としたが参考として PPS についても同様の解析を実施、安全性解析については SAS を対象として実施した。</p> <p><b>【有効性の解析】</b>  <u>ステップ 1～3</u>  1) 便性状が「1」になった症例の割合をステップごと、投与方法別に集計した。  2) 腸管洗浄終了までの時間及び被験薬投与量について、ステップごと、投与方法別に要約統計量を算出した。  3) 被験者の受容性評価について、希釈後被験薬の味、量、投与後の水の量、この前処置の受け入れやすさについて、ステップごと、投与方法別に 10 段階で集計した。</p> <p><u>ステップ 4</u>  &lt;主要評価項目&gt;  全般的腸管洗浄効果の有効率（観察部位の洗浄後）  有効性の主要評価項目を、内視鏡画像評価委員会が下記の 5 段階の腸管洗浄度評価スケールに基づき評価した全般的腸管洗浄効果の有効率とした。</p> <div style="border: 1px solid black; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>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</p> </div> <p>観察部位の洗浄後において、内視鏡画像評価委員会が 5 部位すべての部位で「腸管洗浄度の分類」が「1」又は「2」と評価された症例を有効症例として、投与方法別に有効症例の割合を評価した。</p> <p>&lt;副次評価項目&gt;  1) 内視鏡画像評価委員会により評価された全般的腸管洗浄効果の有効率（観察部位の洗浄前）  観察部位の洗浄前において、内視鏡画像評価委員会が 5 部位すべての部位で「腸管洗浄度の分類」が「1」又は「2」と評価された症例を有効症例として、投与方法別に有効症例の</p>

	<p>割合を評価した。</p> <p>2) 内視鏡実施者により評価された全般的腸管洗浄効果（観察部位の洗浄前/後）の有効率 主要評価項目と、副次評価項目の 1) で実施した腸管洗浄度の評価と同様の評価を内視鏡実施者が実施し、有効性の割合を評価した。</p> <p>3) 部位別腸管洗浄度（観察部位の洗浄前/後） 主要評価項目と副次評価項目の 1)、2) で実施した腸管洗浄度の評価について腸管部位別に集計した。</p> <p>4) 腸管部位別の気泡の程度 内視鏡実施者が評価した 5 部位における部位別の「気泡の程度」を投与方法別に集計した。</p> <p>5) 腸管洗浄終了までの時間及び被験薬投与量 被験薬の投与開始から、排泄液が透明になり腸管洗浄が終了（便性状が「1」）と治験責任（分担）医師が判断した時点までの時間及び被験薬投与量について、投与方法別に要約統計量を算出した。</p> <p>6) 被験者の受容性評価 希釈後被験薬の味、量、投与後の水の量、この前処置の受け入れやすさについて、投与方法別に 10 段階で集計した。</p> <p>7) 内視鏡画像評価委員間の腸管洗浄度（観察部位の洗浄前/後）の一致率 主要評価項目及び副次評価項目の 1) で実施した腸管洗浄度の評価について、3 名の内視鏡画像評価委員間の評価の一致率を算出した。</p> <p>8) 内視鏡画像評価委員会と内視鏡実施者の腸管洗浄度（観察部位の洗浄前/後）の一致率 主要評価項目及び副次評価項目の 1)、2) で実施した腸管洗浄度の評価について、内視鏡画像評価委員会における評価と内視鏡実施者による評価の一致率を算出した。</p> <p><b>【薬物動態の解析】</b> FAS を対象として、血清中・尿中薬物濃度の推移は、硫酸イオンについての血清中及び尿中における濃度を所定の時点で測定し、血清中薬物動態解析パラメータを <math>C_{max}</math>、<math>T_{max}</math>、<math>T_{1/2}</math>、AUC、薬物消失速度定数、尿中薬物動態解析パラメータを Cum.Ae、Cum%Dose、Excretion Rate とし、薬物動態解析を行った。</p> <p><b>【安全性の解析】</b> SAS を対象として、被験薬投与開始から試験終了までに観察された有害事象、副作用を調査し、ステップごと、投与方法別に、重症度分類、因果関係等に関する集計を行った。</p>
試験結果	<p>スクリーニングを受けた 201 例のうち 90 例が被験薬の投与を受けた（ステップ 1：10 例、ステップ 2：720mL 群及び 960mL 群各 10 例、ステップ 3：720mL 群及び 960mL 群各 10 例、ステップ 4：2 日間分割投与及び当日 1 日投与各 20 例）。</p> <p>ステップ 2（960mL 群）の 1 例が、「治験責任（分担）医師の判断」で投与後に中止したが、その他の 89 例は試験を完了した。</p> <p><b>【有効性】</b> <u>ステップ 1～3</u></p> <p>1) 便性状が「1」になった症例の割合 ステップ 1、ステップ 2（720mL 群）及びステップ 3（720mL 群）が 100.0%（10/10 例）、ステップ 2（960mL 群）が 90.0%（9/10 例）、ステップ 3（960mL 群）が 70.0%（7/10 例）であった。</p> <p>2) 腸管洗浄終了までの時間及び被験薬投与量 ステップ 1 では、投与開始から腸管洗浄終了までの時間は 101.6±36.1 分であった。ステップ 2（720mL 群）の 2 日目投与では、2 日目投与開始から腸管洗浄終了までの時間は 84.8±38.1 分であった。ステップ 2（960mL 群）では、2 日目の投与開始から腸管洗浄終了までの時間は 64.8±17.5 分であった。ステップ 3（720mL 群）では、投与開始から腸管洗浄終了までの時間は 114.0±82.6 分であった。ステップ 3（960mL 群）では、投与開始から腸管洗浄終了までの時間は 160.4±56.6 分であった。 腸管洗浄終了までの被験薬投与量は、ステップ 1 が 480.0±0.0mL、ステップ 2（720mL 群）が 720.0±0.0mL、ステップ 2（960mL 群）が 933.3±80.0mL、ステップ 3（720mL 群）が 600.0±126.5mL、ステップ 3（960mL 群）が 845.7±145.0mL であった。</p> <p>3) 被験者の受容性評価 ステップ 1～4 を通した全体での被験者の受容性評価（10 段階評価）は、「希釈後被験薬の味」が 4.8±2.2、「希釈後被験薬の量」が 5.6±1.5、「希釈後被験薬投与後の水の量」が 6.0</p>

±1.8、「この前処置の受け入れやすさ（次回この前処置薬を選ぶか）」が  $6.3 \pm 1.5$  であった。

#### ステップ4

##### <主要評価項目>

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

##### <副次評価項目>

- 1) 内視鏡画像評価委員会により評価された全般的腸管洗浄効果の有効率（観察部位の洗浄前）  
内視鏡画像評価委員会が観察部位洗浄前の腸管洗浄効果において有効と評価した被験者数は、2日間分割投与及び当日1日投与共に全20例で、いずれの投与方法でも有効率は100.0%であった。
- 2) 内視鏡実施者により評価された全般的腸管洗浄効果（観察部位の洗浄前/後）の有効率  
内視鏡実施者が観察部位洗浄前の腸管洗浄効果において有効と評価した被験者数は、2日間分割投与及び当日1日投与共に全20例であった。観察部位洗浄後の腸管洗浄効果においても同様に、2日間分割投与及び当日1日投与共に全20例であり、いずれの投与方法でも観察部位洗浄前及び洗浄後共に有効率は100.0%であった。
- 3) 部位別腸管洗浄度（観察部位の洗浄前/後）  
内視鏡画像評価委員会及び内視鏡実施者のいずれの評価でも、観察部位洗浄前の「腸管洗浄度の分類」は、2日間分割投与及び当日1日投与の全被験者の5部位すべてで「1」又は「2」であり、観察部位洗浄後はすべて「1」となった。
- 4) 腸管部位別の気泡の程度  
気泡の程度は2日間分割投与及び当日1日投与の全被験者の5部位すべてで「1」又は「2」であった。2日間分割投与では、気泡の程度が「1」であった被験者は、盲腸・上行結腸に60.0%（12/20例）、横行結腸及び下行結腸に55.0%（11/20例）、S状結腸に75.0%（15/20例）、直腸に95.0%（19/20例）であった。当日1日投与では、盲腸・上行結腸に50.0%（10/20例）、横行結腸に65.0%（13/20例）、下行結腸に75.0%（15/20例）、S状結腸に90.0%（18/20例）、直腸に95.0%（19/20例）であった。
- 5) 腸管洗浄終了までの時間及び被験薬投与量  
2日間分割投与の2日目投与では、全20例が被験薬投与開始6時間後までに腸管洗浄を終了し、2日目被験薬投与開始から腸管洗浄終了までの時間（平均値±標準偏差）は  $67.2 \pm 16.3$  分であった。当日1日投与では、全20例が被験薬投与開始6時間後までに腸管洗浄を終了し、被験薬投与開始から腸管洗浄終了までの時間は  $114.5 \pm 30.8$  分であった。洗浄終了までの被験薬投与量は、2日間分割投与が  $911.0 \pm 91.0$  mL、当日1日投与が  $733.5 \pm 174.9$  mLであった。
- 6) 被験者の受容性評価  
被験者の受容性評価（10段階評価）は、2日間分割投与では、「希釈後被験薬の味」が  $4.9 \pm 2.4$ 、「希釈後被験薬の量」が  $6.0 \pm 1.6$ 、「希釈後被験薬投与後の水の量」が  $5.3 \pm 1.8$ 、「この前処置の受け入れやすさ」が  $5.9 \pm 1.6$  であった。当日1日投与では、「希釈後被験薬の味」が  $4.5 \pm 1.7$ 、「希釈後被験薬の量」が  $5.0 \pm 1.3$ 、「希釈後被験薬投与後の水の量」が  $5.9 \pm 1.3$ 、「この前処置の受け入れやすさ」が  $6.0 \pm 1.1$  であった。
- 7) 内視鏡画像評価委員間の腸管洗浄度（観察部位の洗浄前/後）の一致率  
内視鏡画像評価委員A-B間の全体の一致率は、2日間分割投与の観察部位洗浄前で78.0%、洗浄後で94.0%、当日1日投与の観察部位洗浄前で87.0%、洗浄後で98.0%であった。B-C間では、2日間分割投与の観察部位洗浄前で96.0%、洗浄後で100.0%、当日1日投与の観察部位洗浄前及び洗浄後で100.0%であった。C-A間では、2日間分割投与の観察部位洗浄前で77.0%、洗浄後で94.0%、当日1日投与の観察部位洗浄前で87.0%、洗浄後で98.0%であった。
- 8) 内視鏡画像評価委員会と内視鏡実施者の腸管洗浄度（観察部位の洗浄前/後）の一致率  
内視鏡画像評価委員と内視鏡実施者の全体の一致率は、2日間分割投与の観察部位洗浄前で87.0%、洗浄後で100.0%、当日1日投与の観察部位洗浄前で98.0%、洗浄後で100.0%であった。

【安全性】

有害事象はステップ1に20.0% (2/10例) 3件、ステップ2 (720mL群) に20.0% (2/10例) 2件、ステップ2 (960mL群) に30.0% (3/10例) 4件、ステップ3 (720mL群) に10.0% (1/10例) 1件、ステップ3 (960mL群) に30.0% (3/10例) 5件、ステップ4 (2日間分割投与) に25.0% (5/20例) 7件、ステップ4 (当日1日投与) に25.0% (5/20例) 10件認められた。2例以上に発現した有害事象は、「C-反応性蛋白増加」5例5件、「尿中血陽性」3例3件、「悪心」「嘔吐」「血中重炭酸塩増加」「血中クレアチンホスホキナーゼ増加」及び「血中トリグリセリド増加」が各2例2件であった。

副作用はステップ1に10.0% (1/10例) 2件、ステップ2 (720mL群) に10.0% (1/10例) 1件、ステップ2 (960mL群) に10.0% (1/10例) 2件、ステップ3 (960mL群) に10.0% (1/10例) 1件、ステップ4 (2日間分割投与) に20.0% (4/20例) 件、ステップ4 (当日1日投与) に10.0% (2/20例) 2件認められた。ステップ3 (720 mL群) では認められなかった。

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

有害事象の程度はステップ4 (2日間分割投与) の「裂肛」及びステップ4 (当日1日投与) の「インフルエンザ」の各1例1件が中等度で、その他の有害事象はすべて軽度であった。「裂肛」及び「インフルエンザ」はいずれも対症療法が必要であり中等度となったが、有害事象に対する薬剤投与により消失・軽快し、被験薬との因果関係は否定された。

死亡、重篤な有害事象及び中止に至った有害事象及び副作用は認められなかった。

臨床検査値及び内視鏡検査中の循環動態 (血圧、脈拍数、SpO<sub>2</sub>) について、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

バイタルサイン (血圧、脈拍、体温) について、ステップ4 (当日1日投与) の1例軽度の「体温上昇」が認められたが、処置なく消失し被験薬との因果関係は否定された。

12誘導心電図について、ステップ4 (当日1日投与) の1例に軽度の「心電図異常 (洞性頻脈)」が認められたが処置なく消失し、被験薬との因果関係は否定された。

【薬物動態の解析】

1) 血清中硫酸イオン濃度

①外因性血清中硫酸イオン濃度

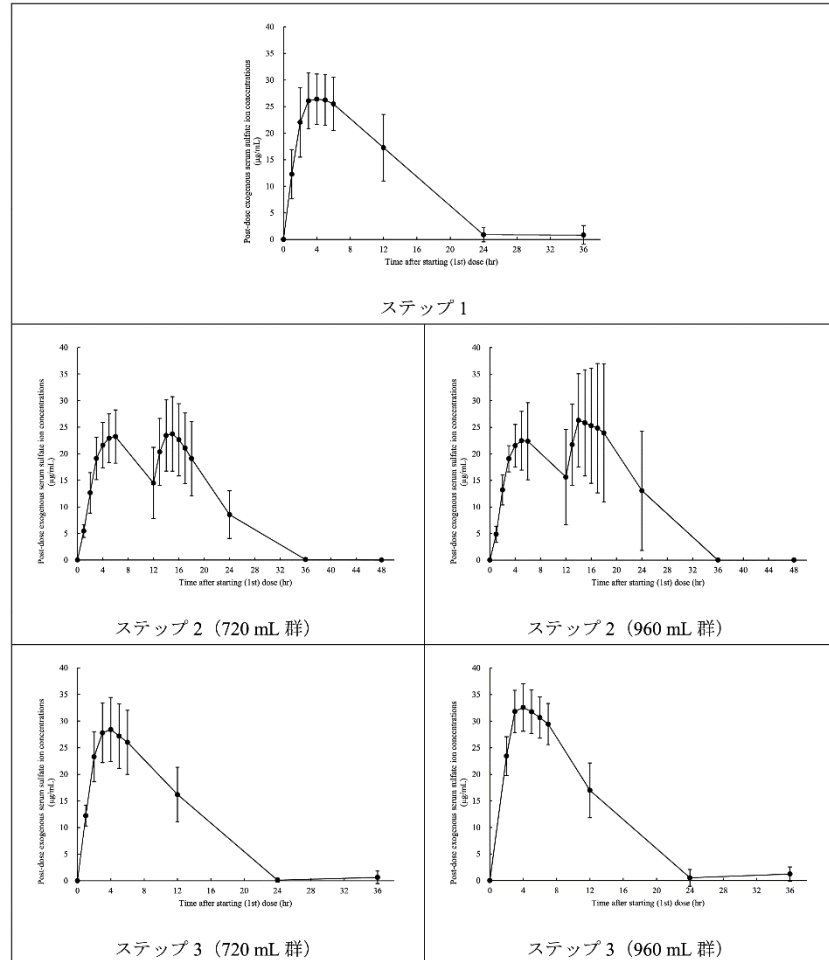
投与後の外因性血清中硫酸イオン濃度は被験薬投与開始後から上昇し、ステップ1及び3では投与4~5時間後 (中央値) にC<sub>max</sub>に達し、ステップ2では投与5~5.5時間後 (中央値) に1日目のC<sub>max</sub> (C<sub>peak, day1</sub>) に達した。

C<sub>max</sub>はステップ1が286.90±50.99µmol/L、ステップ2 (720 mL群) が275.45±64.33µmol/L、ステップ2 (960mL群) が294.03±103.96µmol/L、ステップ3 (720mL群) が301.48±61.49µmol/L、ステップ3 (960mL群) が344.26±42.88µmol/Lであった。

AUC<sub>0-inf</sub>はステップ1が4153.962±653.581hr・µmol/L、ステップ2 (720mL群) が5440.549±1936.121hr・µmol/L、ステップ2 (960mL群) が6712.181±5514.222hr・µmol/L、ステップ3 (720mL群) が5493.174±3343.523hr・µmol/L、ステップ3 (960mL群) が4708.999±970.560hr・µmol/Lであった。

ステップ1及び3ではC<sub>max</sub>に達した後、血清中硫酸イオン濃度は低下し、投与24時間後には投与前とほぼ同じ濃度に復した。ステップ2では、1日目投与14~15時間後 (2日目投与2~3時間後) に2日目の最高血清中濃度に達した後、血清中硫酸イオン濃度は低下し、1日目投与36時間後 (2日目投与24時間後) には投与前とほぼ同じ濃度に復した。T<sub>1/2</sub>はステップ1が6.438時間、ステップ2 (720mL群) が8.266時間、ステップ2 (960mL群) が9.331時間、ステップ3 (720mL群) が11.712時間、ステップ3 (960mL群) が7.066時間であった。

投与後の外因性血清中硫酸イオン濃度の平均値の推移図（線形グラフ）（FAS）



② 血清中薬物動態パラメータの被験薬投与方法間の比較

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

③ 血清中薬物動態パラメータの用量比例性の検討

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

ステップ 2 における 2 用量 (720mL 及び 960mL) の検討では、 $AUC_{0-t}$ 、 $C_{max}$ 、 $C_{peak, day1}$  及び  $C_{peak, day2}$  の傾きの推定値はそれぞれ 0.077、0.122、 $-0.098$  及び 0.317 であった。 $C_{peak, day1}$  の信頼区間は 1 を含んでおらず、用量に比例する増加は認められなかったが、 $AUC_{0-t}$ 、 $C_{max}$ 、 $C_{peak, day2}$  の信頼区間は 1 を含んでおり、用量比例的に増加した。

	<p>2) 尿中硫酸イオン濃度</p> <p>①尿中硫酸イオン濃度</p> <p>Cum%dose はステップ 1 が <math>8.87 \pm 7.07\%</math> of dose、ステップ 2 (720mL 群) が <math>15.67 \pm 4.28\%</math> of dose、ステップ 2 (960mL 群) が <math>12.37 \pm 3.40\%</math> of dose、ステップ 3 (720mL 群) が <math>4.58 \pm 2.15\%</math> of dose、ステップ 3 (960mL 群) が <math>4.86 \pm 2.66\%</math> of dose であった。</p> <p>CLr はステップ 1 が <math>3.41 \pm 2.07\text{L/hr}</math>、ステップ 2 (720mL 群) が <math>7.63 \pm 2.27\text{L/hr}</math>、ステップ 2 (960mL 群) が <math>7.57 \pm 2.18\text{L/hr}</math>、ステップ 3 (720mL 群) が <math>2.91 \pm 1.34\text{L/hr}</math>、ステップ 3 (960mL 群) が <math>3.51 \pm 1.59\text{L/hr}</math> であった。</p> <p>②尿中薬物動態パラメータの被験薬投与方法間の比較</p> <p>ステップ 2 及び 3 の 720mL 群の比較では、Cum. Ae 及び CLr の幾何平均値の比はそれぞれ 0.273 及び 0.354 であり、960mL 群の比較ではそれぞれ 0.346 及び 0.419 であった。幾何平均値の比の信頼区間は、いずれの群間のいずれのパラメータでも 1 を含んでおらず、投与方法に依存した違いが認められた。</p> <p>③尿中薬物動態パラメータの用量比例性の検討</p> <p>ステップ 1 及び 3 における 3 用量 (480mL、720mL 及び 960mL) の検討では、Cum. Ae の傾きの推定値は 0.304 であり、ステップ 2 における 2 用量 (720mL 及び 960mL) の検討では 0.208 であった。信頼区間はいずれも 1 を含んでおり <math>[-0.615, 1.223]</math> 及び <math>[-0.806, 1.223]</math>、480mL、720mL 及び 960mL の 3 用量並びに 720mL 及び 960mL の 2 用量共に用量比例的に増加した。</p>
--	---

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 日本人大腸内視鏡検査受診者を対象とした多施設共同実薬対照並行群間比較試験 [NPF-08-01/C-01 試験、国内第Ⅲ相試験] <sup>4)</sup>

目的	大腸内視鏡検査受診者を対象とした、本剤の2つの投与方法及びナトリウム・カリウム・アスコルビン酸配合剤との腸管洗浄効果における有効性及び安全性を比較検討する。
試験デザイン	実薬対照、無作為化、内視鏡実施者/画像評価者盲検、多施設共同、並行群間比較試験
対象	日本人大腸内視鏡検査受診者 602 例
主な選択基準	1) 20歳以上 2) 大腸内視鏡検査が必要とされる患者（緊急内視鏡検査を除く）
主な除外基準	次のいずれかの項目に抵触する患者 1) 胃腸管閉塞症、腸管穿孔、中毒性巨大結腸症、胃排出障害（胃不全麻痺）、又はその疑いがある患者 2) 腸管狭窄、又は高度な便秘（排便回数が週に2回以下又は下剤を常用している者）がある患者 3) 嘔吐反射障害の者、又は誤嚥を起こすおそれがある患者 4) 消化管手術の既往歴を有する患者（虫垂切除術は除く） 5) グルコース-6-リン酸脱水素酵素（G-6-PD）欠乏症と判明している患者 6) 腎機能障害（尿素窒素：25mg/dL以上、又はクレアチニン：2mg/dL以上）の患者 7) 肝機能障害（総ビリルビン：3.0mg/dL以上、ALT：100IU/L以上、又はAST：100IU/L以上）の患者 8) 高度な心疾患（狭心症、心筋梗塞等）により治療を行っている者、又は治療が必要な患者 9) 不整脈のリスクが高い患者（QT延長、心筋梗塞、狭心症、心不全又は心筋症の既往又は合併がある者等） 10) 脱水状態の患者 11) スクリーニング期に活動期の炎症性腸疾患であると判断されている患者 12) 大腸内視鏡検査以外の理由で入院している患者 13) 高カロリー輸液又は経腸栄養剤で栄養管理を行っている患者 14) 妊娠中又は妊娠している可能性のある女性、授乳中の女性、及び試験期間中に妊娠を希望している女性 15) けいれん発作の既往歴を有する患者又はけいれん発作のリスクが高い患者 16) 被験薬の有効成分に対してショック又は過敏症の既往歴を有する患者 17) 同意取得前4ヵ月以内に他の治験薬を投与された又は他の臨床試験に参加中の患者

<p>試験方法</p>	<p>被験者を3群に分け、本剤2日間分割投与、本剤当日1日投与及びナトリウム・カリウム・アスコルビン酸配合剤（以下、NPF-08-M0）当日1日投与に無作為に割り付けた。</p> <p><b>【本剤2日間分割投与群】</b></p> <p>&lt;食事制限（検査前日）&gt;</p> <p>投与開始2時間前までに大腸内視鏡検査前日の夕食（通常の食事）を終了することとし、夕食後は検査終了まで絶食とし、水又はお茶の摂取のみ可とした。</p> <p>&lt;投与方法&gt;</p> <p><u>検査前日</u></p> <p>17～21時に本剤1本（480mL）の投与を開始し、その後、投与した本剤の倍量の水（960mL）を投与した。</p> <p>大腸内視鏡検査前日は、規定された投与量は必ず全量を投与し、排泄液が透明となった場合にも必ず翌日の投与を実施することとした。</p> <p><u>検査当日</u></p> <p>大腸内視鏡検査実施予定時刻の2時間以上前から本剤1本（480mL）の投与を開始し、その後、投与した本剤の倍量の水（960mL）を投与した。</p> <p>検査当日の本剤の投与中に排泄液が透明となった場合は、その時点で本剤の投与を終了し、投与した本剤の倍量の水を投与した。</p> <p>なお、水の投与中に排泄液が透明になった場合でも、途中で投与を終了せず、必ず規定量を投与することとした。</p> <p>本剤及び水の投与速度は、10分あたり160mL（30分で480mL）を目安とした。</p>
	<p><b>【本剤当日1日投与群】</b></p> <p>&lt;食事制限（検査前日）&gt;</p> <p>検査前日の夕食は通常の食事とし、21時までには終了することとし、夕食後は検査終了まで絶食とし、水又はお茶の摂取のみ可とした。</p> <p>&lt;投与方法&gt;</p> <p><u>検査当日</u></p> <p>①I期は、大腸内視鏡検査実施予定時刻の3時間以上前から本剤1本（480mL）の投与を開始し、その後、投与した本剤の倍量の水（960mL）を投与した。</p> <p>②II期は、本剤半量（240mL）を投与し、その後、投与した本剤の倍量の水（480mL）を投与した。</p> <p>③III期は、本剤半量（240mL）を投与し、その後、投与した本剤の倍量の水（480mL）を投与した。</p> <p>I期、II期及びIII期の本剤の投与中に排泄液が透明となった場合は、その時点で投与を終了し、各期で投与した本剤の倍量の水を投与した。I期で排泄液が透明となった場合は、II期及びIII期の投与は行わないこととした（同様にII期で排泄液が透明となった場合はIII期の投与は行わないこととした）。</p> <p>なお、水の投与中に排泄液が透明になった場合でも、途中で投与を終了せず、必ず規定量を投与することとした。</p> <p>本剤及び水の投与速度は、10分あたり160mL（30分で480mL）を目安とした。</p> <p><b>【NPF-08-M0当日1日投与群】</b></p> <p>&lt;食事制限（検査前日）&gt;</p> <p>検査前日の夕食は通常の食事とし、21時までには終了することとし、夕食後は検査終了まで絶食とし、水又はお茶の摂取のみ可とした。</p> <p>&lt;投与方法&gt;</p> <p><u>検査当日</u></p> <p>①I期は、検査実施予定時刻の3時間以上前からNPF-08-M0 1Lの投与を開始し、その後、投与したNPF-08-M0の半量の水（500mL）を投与した。</p> <p>②II期は、I期と同様に、NPF-08-M0を1L投与し、その後、投与したNPF-08-M0の半量の水（500mL）を投与した。</p> <p>I期及びII期のNPF-08-M0の投与中に排泄液が透明となった場合は、その時点で投与を終了し、各期で投与したNPF-08-M0の半量の水を投与した。I期で排泄液が透明となった場合は、II期の投与は行わないこととした。</p> <p>なお、水の投与中に排泄液が透明になった場合でも、途中で投与を終了せず、必ず規定量を投与した。</p> <p>NPF-08-M0及び水の投与速度は、1時間あたり1Lを目安とした。</p>



<p>評価項目</p>	<p><b>【有効性】</b>          &lt;主要評価項目&gt;          全般的腸管洗浄効果の有効症例の割合          &lt;副次評価項目&gt;          1) 全般的腸管洗浄効果の有効率          2) 腸管洗浄度評価スケールに基づく部位別腸管洗浄度          3) Ottawa スケールに基づく評価          4) 内視鏡当日の被験薬投与開始から腸管洗浄終了までの時間          5) 被験薬投与量          6) 被験者の受容性評価          7) 画像評価委員間の腸管洗浄度評価スケールに基づく腸管洗浄度の一致率          8) 画像評価委員会と内視鏡実施者の腸管洗浄度評価スケールに基づく腸管洗浄度の一致率</p> <p><b>【安全性】</b>          有害事象及び副作用、臨床検査値、身体所見 [臨床症状、バイタルサイン (血圧、脈拍及び体温)、12 誘導心電図]</p>
-------------	---

解析方法	<p><b>【解析対象集団】</b> 有効性の解析については FAS を主解析としたが参考として PPS についても同様の解析を実施、安全性解析については SAS を対象として実施した。</p> <p><b>【有効性】</b></p> <p>&lt; 主要評価項目 &gt;</p> <p>画像評価委員会の評価により判定されたスコアに基づいて、被験薬投与群別に症例数及び有効率 (%) とその両側 95% 信頼区間を算出した。また、NPF-08-M0 群に対する本剤当日 1 日投与群及び本剤 2 日間分割投与群の有効率の差とその両側 95% 信頼区間を算出した。各本剤群と NPF-08-M0 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である -10% を上回った場合に、非劣性が検証されたと判断した。</p> <p>&lt; 副次評価項目 &gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 内視鏡実施者が腸管洗浄度評価スケールに基づき評価した全般的腸管洗浄効果の有効率 内視鏡実施者の評価により判定されたスコアに基づいて、投与群別に症例数及び有効率 (%) とその両側 95% 信頼区間を算出した。また、NPF-08-M0 群に対する本剤当日 1 日投与群及び本剤 2 日間分割投与群の有効率の差とその両側 95% 信頼区間を算出した。</li> <li>2) 腸管洗浄度評価スケールに基づく部位別腸管洗浄度 画像評価委員会及び内視鏡実施者による各部位の腸管洗浄度スケールの評価について投与群別に集計した。各部位の評価スケールで「腸管洗浄度」が「1」であった症例の割合において各本剤群と NPF-08-M0 群との対比較を評価した。</li> <li>3) Ottawa スケールに基づく評価 内視鏡実施者が実施した評価について、洗浄度を大腸 5 部位の部位別、投与群別に集計した。腸管全体の液体量に関して投与群別に集計した。また、Ottawa スケールの合計スコアは、大腸 3 部位 (盲腸・上行結腸、横行結腸・下行結腸、S 状結腸・直腸) の洗浄度のスコアと腸管全体の液体量のスコアの合計を投与群別に集計した。</li> <li>4) 内視鏡当日の投与開始から腸管洗浄終了までの時間 腸管洗浄終了までの時間について、洗浄が未完了の症例を除いて、投与群別に要約統計量を算出し集計表を作成した。</li> <li>5) 被験薬投与量 腸管洗浄終了までの投与量について、洗浄が未完了の症例を除いて投与群別に要約統計量を算出し集計表を作成した。</li> <li>6) 被験者の受容性評価 各受容性評価項目に対する評価結果について、投与群別に要約統計量を算出し集計表を作成した。</li> <li>7) 画像評価委員間の腸管洗浄度評価スケールに基づく腸管洗浄度の一致率 各画像評価委員の評価について、腸管部位別及び全体で、各画像評価委員間 (A-B、B-C、C-A) の一致例数及び一致率 (%) を算出した。また、<math>\kappa</math> (カッパ) 係数による一致度を評価した。</li> <li>8) 画像評価委員会と内視鏡実施者の腸管洗浄度評価スケールに基づく腸管洗浄度の一致率 画像評価委員会の評価と内視鏡実施者の評価について、一致例数及び一致率 (%) を算出した。</li> </ol> <p><b>【安全性】</b></p> <p>被験薬投与開始後から事後観察期までに観察された有害事象及び副作用の発生を投与群別に比較検討した。なお、安全性の測定又は評価項目は以下のとおりとした。</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) 有害事象及び副作用 有害事象及び副作用については、器官分類、程度、被験薬との因果関係等の情報を含む一覧表を作成し、投与群ごとに程度別又は因果関係別に頻度及び発生率を算出した。有害事象、副作用の有無の割合について、各本剤群と NPF-08-M0 群との対比較を用いて検討した。</li> <li>2) 臨床検査値 被験者ごとに各臨床検査項目の一覧表を作成し、測定時点・投与群ごとに要約統計量を算出した。</li> <li>3) バイタルサイン (血圧/脈拍/体温) の評価 被験者ごとに各所見の一覧表を作成し、測定時点・投与群ごとに要約統計量を算出した。</li> <li>4) 12 誘導心電図 測定時点・投与群ごとに異常変動の有無を集計した。</li> </ol>
------	--

試験結果

602例が被験薬の投与を受けた（NPF-08 2日間分割投与群 202例、NPF-08 当日1日投与群 200例、NPF-08-MO群 200例）。

【有効性】

<主要評価項目>

全般的腸管洗浄効果の有効症例の割合

全般的腸管洗浄効果の有効率（95%信頼区間）は、本剤2日間分割投与群で92.1%（87.5～95.4）、本剤当日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群に対する本剤2日間分割投与群及び本剤当日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。本剤当日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である-10%を上回ったため、本剤2日間分割投与群及び本剤当日1日投与群のNPF-08-MO群に対する非劣性が証明された。

全般的腸管洗浄効果の有効率（FAS）

投与群	有効症例数	有効率 (%)	95% 信頼区間 <sup>1</sup>	有効率の差 (%) <sup>2</sup>	有効性の差の 95%信頼区間 <sup>3</sup>
本剤					
2日間分割投与 (n=202)	186	92.1	87.5～95.4	-2.9	-7.7*～1.9
当日1日投与 (n=200)	194	97.0	93.6～98.9	2.0	-1.8*～5.8
NPF-08-MO					
当日1日投与 (n=200)	190	95.0	91.0～97.6	-	-

1：Clopper-Pearsonの正確法により算出

2：それぞれNPF-08-MO群に対する有効性の差

3：漸近法により算出

\*：有効率の差の95%信頼区間の下限>-10%

<副次評価項目>

1) 全般的腸管洗浄効果の有効率

全般的腸管洗浄効果の有効率（95%信頼区間）は、本剤2日間分割投与群86.1%（80.6～90.6）、本剤当日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群に対する本剤2日間分割投与群及び本剤当日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。

2) 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・上行結腸においては、本剤当日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（ $p=0.002$ 、 $\chi^2$ 検定）。一方で、下行結腸においては、本剤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（ $p=0.045$ 、 $\chi^2$ 検定）。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。

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では、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本剤群とNPF-08-MO群の間に有意差は認められなかった。

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は、本剤2日間分割投与群で4.2±3.74（平均値±標準偏差、以下同様）、本剤当日1日投与群で4.2±3.24、NPF-08-MO群で4.6±3.35であった。

各本剤投与群と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。

- 4) 内視鏡当日の被験薬投与開始から腸管洗浄終了までの時間  
内視鏡当日の被験薬投与開始から腸管洗浄終了までの時間は、本剤 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)、本剤当日 1 日投与群で 170.2±57.44 分、NPF-08-MO 群で 165.2±51.31 分であった。  
投与群間差について、本剤 2 日間分割投与群は本剤当日 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、t 検定) が、本剤当日 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。
- 5) 被験薬投与量  
被験薬と水の合計投与量は本剤 2 日間分割投与群で 2866.9±86.47mL (平均値±標準偏差、以下同様)、本剤当日 1 日投与群で 2384.3±545.24mL、NPF-08-MO 群で 2485.3±571.79 mL であった。  
また、本剤の最大投与量 (2880mL) が投与された症例及び NPF-08-MO 群の最大投与量 (3000mL) が投与された症例の割合は、本剤 2 日間分割投与群で約 95%、本剤当日 1 日投与群及び NPF-08-MO 群で約 50%であった。
- 6) 被験者の受容性評価  
「被験薬の味」においては、本剤 2 日間分割投与群で 4.9±2.43 (平均値±標準偏差、以下同様)、本剤当日 1 日投与群で 5.3±2.37、NPF-08-MO 群で 6.4±2.39 であった。  
「被験薬の量」においては、本剤 2 日間分割投与群で 5.7±1.77、本剤当日 1 日投与群で 6.1±2.15、NPF-08-MO 群で 5.9±2.12 であった。  
「被験薬投与後の水の量」においては、本剤 2 日間分割投与群で 6.7±2.28、本剤当日 1 日投与群で 7.2±2.05、NPF-08-MO 群で 7.6±1.90 であった。  
「この前処置の受け入れやすさ」においては、本剤 2 日間分割投与群で 6.6±2.59、本剤当日 1 日投与群で 7.3±2.26、NPF-08-MO 群で 7.0±2.37 であった。
- 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。

#### 【安全性】

##### 有害事象及び副作用

投与群別の有害事象は、本剤 2 日間分割投与群で 9.4% (19/202 例)、本剤当日 1 日投与群で 4.0% (8/200 例)、NPF-08-MO 群で 7.5% (15/200 例) に認められた。  
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、本剤 2 日間分割投与群では「悪心」「嘔吐」各 2.0% (4/202 例)、NPF-08-MO 群では「上咽頭炎」1.5% (3/200 例)、「尿中蛋白陽性」1.0% (2/200 例) であった。本剤当日 1 日投与群では 1%以上に発現した有害事象はなかった。  
有害事象の程度の内訳は、本剤 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)、本剤当日 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 0%、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。  
程度別では、比較的よくみられた軽度の有害事象は、本剤 2 日間分割投与群の「嘔吐」[2.0% (4/202 例)] 及び「悪心」[1.0% (2/202 例)]、並びに NPF-08-MO 群の「尿中蛋白陽性」[1.0% (2/200 例)]、中等度では、本剤 2 日間分割投与群の「直腸炎」「咽頭炎」「血圧低下」各 1 例、本剤当日 1 日投与群の「上咽頭炎」「失神寸前の状態」「蕁麻疹」各 1 例、NPF-08-MO 群の「上咽頭炎」2 例、「脱水」1 例、高度では、本剤 2 日間分割投与群の「悪心」2 例、NPF-08-MO 群の「悪心」「高血圧」各 1 例であった。  
投与群別の副作用は、本剤 2 日間分割投与群で 6.4% (13/202 例)、本剤当日 1 日投与群で 0.5% (1/200 例)、NPF-08-MO 群で 4.5% (9/200 例) に認められた。  
程度別副作用では、軽度は本剤 2 日間分割投与群の「嘔吐」[2.0% (4/202 例)] 及び「悪心」[1.0% (2/202 例)]、NPF-08-MO 群の「尿中蛋白陽性」[1.0% (2/200 例)]、中等度は NPF-08-MO 群の「脱水」1 例、高度は本剤 2 日間分割投与群の「悪心」2 例、NPF-08-MO 群の「悪心」「高血圧」各 1 例であった。  
本試験において、死亡及び重篤な有害事象及び副作用は認められなかった。

	<p>重要な有害事象〔被験薬の中止・減量又は併用療法の追加を含む処置を必要とする事象〕及び中止に至った有害事象は、本剤 2 日間分割投与群で 7 例、本剤当日 1 日投与群で 3 例、NPF-08-MO 群で 5 例に認められた。被験薬投与中止に至った有害事象の内訳は、「悪心」が 4 例（本剤 2 日間分割投与群で 3 例、NPF-08-MO 群で 1 例）、「悪寒」が 1 例（本剤 2 日間分割投与群）で、いずれも被験薬との因果関係が関連ありと判断された。</p> <p><u>臨床検査値</u></p> <p>本剤 2 日間分割投与群で「尿中蛋白陽性」1 例、NPF-08-MO 群で「尿中蛋白陽性」2 例、「白血球数増加」が 1 例に認められたが、いずれも軽度であった。</p> <p>NPF-08-MO 群の「尿中蛋白陽性」の 1 例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、いずれも被験薬との因果関係は関連ありと判断された。本剤当日 1 日投与群での発現はなかった。</p> <p>その他、臨床的に意味のある変動は認められなかった。</p> <p><u>バイタルサイン（血圧、脈拍及び体温）</u></p> <p>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 群で投与終了後に軽度の「脈拍数異常」が 1 例認められ、処置なしで転帰は不変であったが、被験薬との因果関係は関連なしと判断された。</p> <p>その他、臨床的に意味のある変動は認められなかった。</p> <p><u>12 誘導心電図</u></p> <p>本剤 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、本剤当日 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 例に認められたが、いずれも投与終了後の発現で、有害事象の程度はすべて軽度であった。本剤 2 日間分割投与群の「期外収縮」「心電図異常 Q 波」の各 1 例、NPF-08-MO 群の「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。本剤 2 日間分割投与群の「期外収縮」「心電図 ST-T 部分異常」各 1 例、NPF-08-MO 群の「洞性頻脈」「心電図 QT 延長」「心電図 Q 波」各 1 例は被験薬との因果関係が関連ありと判断された</p> <p>その他、臨床的に意味のある変動は認められなかった。</p>
--	---

## 2) 安全性試験

該当資料なし

## (5) 患者・病態別試験

### ①65 歳以上の高齢者を対象とした単施設非盲検試験 [BLI800-430 試験、海外第 I 相試験] (外国人データ)<sup>2)</sup>

目的	65 歳以上の高齢者を対象に、SUPREP 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。
試験デザイン	非盲検、単施設試験
対象	65 歳以上の高齢者 12 例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 65 歳以上</li> <li>2) 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</li> <li>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適切な避妊法を行うことに同意した者</li> </ol>
主な除外基準	<p>下記の基準のいずれかに該当する者</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>2) 過去 6 ヶ月に重度の痛風又は痛風再燃の既往歴を有する者</li> <li>3) 誤嚥性肺炎の危険因子となる意識障害のある者</li> <li>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</li> <li>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</li> </ol>

	<p>又は所見を有する者</p> <p>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</p> <p>7) 妊娠可能な女性で、妊娠検査の実施を拒否した者</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>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</p> <p>11) 試験開始前の 7 日以内に、血漿供血を行った者</p> <p>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</p> <p>13) 過去 1 ヶ月間に腸管洗浄処置を受けた者、被験薬投与前の 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</p> <p>14) 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</p>										
試験方法	<p>&lt;食事制限&gt; 検査前日の 20 時までに夕食を済ませることとし、前日 20 時から投与当日の 18 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。</p> <p>&lt;投与方法&gt; 検査当日の 7 時及び 9 時の 2 回、それぞれ SUPREP ボトル 1 本（約 180mL）に水を加え、全体を約 480mL に希釈し、15 分かけて全量を投与することとした。その後、1 時間かけて約 960mL の水を投与することとした。 追加での水又は Clear Liquid Diet の摂取は自由とし、その量を記録することとした。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">SUPREPの組成（180mLあたり）</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">主成分</th> <th style="text-align: center;">（g）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">硫酸ナトリウム (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)</td> <td style="text-align: center;">17.51</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">硫酸カリウム (K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)</td> <td style="text-align: center;">3.13</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">硫酸マグネシウム (MgSO<sub>4</sub>)</td> <td style="text-align: center;">1.60</td> </tr> </tbody> </table>	SUPREPの組成（180mLあたり）		主成分	（g）	硫酸ナトリウム (Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	17.51	硫酸カリウム (K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	3.13	硫酸マグネシウム (MgSO <sub>4</sub> )	1.60
SUPREPの組成（180mLあたり）											
主成分	（g）										
硫酸ナトリウム (Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	17.51										
硫酸カリウム (K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	3.13										
硫酸マグネシウム (MgSO <sub>4</sub> )	1.60										
評価項目	<p>【安全性】 有害事象、臨床検査値、12 誘導心電図</p> <p style="text-align: right;">等</p>										
薬物動態評価項目	血清中硫酸イオン濃度										
解析方法	<p>本試験では、組み入れ後に被験薬の投与を受けたすべての被験者を Intent-to-Treat (ITT) 解析対象集団とし、ITT 解析対象集団のみを対象として解析を行った。</p> <p>【安全性】 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、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。分析対象物質の差について反復測定分散分析を行った。</p>										

試験結果	<p>登録された 12 例全員が試験を完了し、全例が ITT 集団に含まれた。年齢は、65～75 歳、男性 4 例、女性 8 例が試験に組み入れられた。</p> <p><b>【安全性】</b>  <b>有害事象</b>  有害事象は 50.0% (6/12 例) に 8 件 (軽度 4 件、中等度 4 件) 発現し、その内訳は、「腹痛」2 件、「肛門直腸不快感」「下痢」「悪心」「感染性嚢腫」「筋痙縮」「浮動性めまい」各 1 件で、「肛門直腸不快感」「感染性嚢腫」を除き、因果関係は関連ありと判断された。死亡、重篤な有害事象及び有害事象による投与中止は認められなかった。</p> <p><b>臨床検査値</b>  臨床的に問題となる変動は認められなかった。</p> <p><b>12 誘導心電図</b>  いずれの項目においても臨床的に問題となる変化は認められなかった。投与前からの心拍数の変化 (<math>\Delta</math>HR) は常に -2～2 bpm の間であった。QTcF 間隔が 450 ms を超える、又は投与前に比べて <math>\Delta</math>QT 間隔が 30 ms を超える変化は認められず、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 5 ms ほどの短縮が認められたが、臨床的に問題なしと判断された。QRS 間隔への影響は認められず、<math>\Delta</math>QRS はすべての時点で 0～-1 ms の間であった。</p> <p><b>【薬物動態】</b>  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 0.33mM まで上昇し、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、0.51mM 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。</p> <p style="text-align: center;"><b>血清中硫酸イオン濃度の平均値 (SD) (ITT 集団)</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">スクリーニング時 (mM)</th> <th style="text-align: center;">投与前 (mM)</th> <th style="text-align: center;">1回目の投与2時間後 (mM)</th> <th style="text-align: center;">2回目の投与2時間後 (mM)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">0.03 (0.060)</td> <td style="text-align: center;">0.05 (0.091)</td> <td style="text-align: center;">0.33<sup>a</sup> (0.068)</td> <td style="text-align: center;">0.53<sup>a</sup> (0.084)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">2回目の投与4時間後 (mM)</td> <td style="text-align: center;">2回目の投与6時間後 (mM)</td> <td style="text-align: center;">ay 3 (mM)</td> <td style="text-align: center;">Day 6 (mM)</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0.53<sup>a</sup> (0.120)</td> <td style="text-align: center;">0.51<sup>a</sup> (0.167)</td> <td style="text-align: center;">0.03 (0.064)</td> <td style="text-align: center;">0.03 (0.067)</td> </tr> </tbody> </table> <p>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&lt;0.01</p>	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)	0.03 (0.060)	0.05 (0.091)	0.33 <sup>a</sup> (0.068)	0.53 <sup>a</sup> (0.084)	2回目の投与4時間後 (mM)	2回目の投与6時間後 (mM)	ay 3 (mM)	Day 6 (mM)	0.53 <sup>a</sup> (0.120)	0.51 <sup>a</sup> (0.167)	0.03 (0.064)	0.03 (0.067)
	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)													
	0.03 (0.060)	0.05 (0.091)	0.33 <sup>a</sup> (0.068)	0.53 <sup>a</sup> (0.084)													
	2回目の投与4時間後 (mM)	2回目の投与6時間後 (mM)	ay 3 (mM)	Day 6 (mM)													
0.53 <sup>a</sup> (0.120)	0.51 <sup>a</sup> (0.167)	0.03 (0.064)	0.03 (0.067)														

SUPREP (SUPREP Bowel Prep Kit) : 米国で承認されている高張性腸管洗浄剤 (国内未承認)

②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とした多施設共同非盲検試験 [BLI800-431 試験、海外第 I 相試験] (外国人データ) <sup>5)</sup>

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、SUPREP 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。										
試験デザイン	非盲検、多施設共同試験										
対象	中等度腎疾患患者 12 例 軽度～中等度肝疾患患者 13 例										
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>以下のいずれかの条件に適合した50歳以上の患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>肝機能障害患者 (Child-Pugh分類A又はB)</li> <li>中等度腎機能障害患者 (FDA Group 3の中等度腎機能障害: クレアチニンクリアランス 30-59mL/min/1.73m<sup>2</sup>)</li> </ul> </li> <li>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</li> <li>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適切な避妊法を行うことに同意した患者</li> </ol>										
主な除外基準	<p>下記の基準のいずれかに該当する患者</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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の患者、又はそれらの疑いがある患者</li> <li>過去6ヵ月に重度の痛風又は痛風再燃の既往歴を有する患者</li> <li>誤嚥性肺炎の危険因子となる意識障害のある患者</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>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</li> <li>妊娠可能な女性で、妊娠検査の実施を拒否した患者</li> <li>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</li> <li>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を有する患者</li> <li>試験開始前の30日以内に1ポイント以上の献血を行った患者</li> <li>試験開始前の7日以内に血漿供血を行った患者</li> <li>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</li> <li>過去1ヵ月間に腸管洗浄処置を受けた患者、被験薬投与前の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</li> <li>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</li> </ol>										
試験方法	<p>&lt;食事制限 (検査前日)&gt; 20時までに夕食を済ませることとし、20時から投与当日の18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。</p> <p>&lt;投与方法&gt; 検査当日の7時及び9時の2回、それぞれSUPREPボトル1本 (約180mL) に水を加え、全体を約480mLに希釈し、15分かけて全量を投与することとした。その後、1時間かけて約960mLの水を投与することとした。 追加での水又はClear Liquid Dietの摂取は自由とし、その量を記録することとした。</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th colspan="2" style="text-align: center;">SUPREPの組成 (180mLあたり)</th> </tr> <tr> <th style="text-align: center;">主成分</th> <th style="text-align: center;">(g)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">硫酸ナトリウム (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)</td> <td style="text-align: center;">17.51</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">硫酸カリウム (K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)</td> <td style="text-align: center;">3.13</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">硫酸マグネシウム (MgSO<sub>4</sub>)</td> <td style="text-align: center;">1.60</td> </tr> </tbody> </table>	SUPREPの組成 (180mLあたり)		主成分	(g)	硫酸ナトリウム (Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	17.51	硫酸カリウム (K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	3.13	硫酸マグネシウム (MgSO <sub>4</sub> )	1.60
SUPREPの組成 (180mLあたり)											
主成分	(g)										
硫酸ナトリウム (Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	17.51										
硫酸カリウム (K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> )	3.13										
硫酸マグネシウム (MgSO <sub>4</sub> )	1.60										



評価項目	<p>【安全性】 有害事象、臨床検査値、12誘導心電図</p> <p style="text-align: right;">等</p>																
薬物動態評価項目	血清中硫酸イオン濃度																
解析方法	<p>本試験では、組み入れ後に被験薬の投与を受けたすべての被験者を Intent-to-Treat (ITT) 解析対象集団とし、ITT 解析対象集団のみを対象として解析を行った。</p> <p>【安全性】 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、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。分析対象物質の差について反復測定分散分析を行った。</p>																
試験結果	<p>登録された 25 例全員が試験を完了し、全例が ITT 集団に含まれた。中等度腎疾患患者 12 例は男性 6 例、女性 6 例、年齢 57～71 歳、軽度～中等度肝疾患患者 13 例は男性 8 例、女性 5 例、年齢 50～69 歳であった。</p> <p>【安全性】 <u>有害事象</u> 腎疾患患者において、有害事象は 58.3% (7/12 例) に 16 件認められた。内訳は「下痢」4 例、「肛門直腸不快感」2 例、「悪心」「血管穿刺部位反応」「アデノウイルス性上気道感染」「水痘帯状疱疹」「浮動性めまい」「頭痛」「呼吸困難」各 1 例で、「下痢」4 例、「悪心」「浮動性めまい」「頭痛」各 1 件は因果関係が関連ありと判断された。 肝疾患患者において、有害事象は 53.8% (7/13 例) に 10 件認められた。内訳は「下痢」4 例、「腹痛」2 例、「腹部膨満」「鼓腸」「失神寸前の状態」「血腫」各 1 例で、「下痢」4 例、「腹痛」2 例、「腹部膨満」「鼓腸」各 1 例は因果関係が関連ありと判断された。 全体 26 件中、重症度は軽度 20 件、中等度 6 件であり、重度の有害事象は認められなかった。 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</p> <p><u>臨床検査値</u> 臨床的に問題となる変動は認められなかった。</p> <p><u>12 誘導心電図</u> 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 30ms 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 間隔への影響も認められなかった。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、臨床的に問題ないと判断された。</p> <p>【薬物動態】 腎疾患患者群では、平均硫酸イオン濃度は投与前が 0.191mM であったのに対して、Day 1 の 2 回目の投与 2 時間後には 0.780mM まで上昇し、4 時間後には、最大値の 0.870mM まで上昇した。</p> <p style="text-align: center;"><b>腎疾患患者の血清中硫酸イオン濃度の平均値 (SD) (ITT 集団)</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th>スクリーニング時 (mM)</th> <th>投与前 (mM)</th> <th>1回目の投与2時間後 (mM)</th> <th>2回目の投与2時間後 (mM)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.191 (0.214)</td> <td>0.198 (0.201)</td> <td>0.491<sup>a</sup> (0.218)</td> <td>0.780<sup>a</sup> (0.310)</td> </tr> <tr> <th>2回目の投与4時間後 (mM)</th> <th>2回目の投与6時間後 (mM)</th> <th>Day 3 (mM)</th> <th>Day 6 (mM)</th> </tr> <tr> <td>0.870<sup>a</sup> (0.371)</td> <td>0.859<sup>a</sup> (0.448)</td> <td>0.237 (0.230)</td> <td>0.171 (0.222)</td> </tr> </tbody> </table> <p>n=12、スクリーニング時で6例、投与前で7例のみが測定可能であった a：投与前値に対してp&lt;0.05</p>	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)	0.191 (0.214)	0.198 (0.201)	0.491 <sup>a</sup> (0.218)	0.780 <sup>a</sup> (0.310)	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)	0.870 <sup>a</sup> (0.371)	0.859 <sup>a</sup> (0.448)	0.237 (0.230)	0.171 (0.222)
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)														
0.191 (0.214)	0.198 (0.201)	0.491 <sup>a</sup> (0.218)	0.780 <sup>a</sup> (0.310)														
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)														
0.870 <sup>a</sup> (0.371)	0.859 <sup>a</sup> (0.448)	0.237 (0.230)	0.171 (0.222)														

<p>肝疾患患者群では、平均硫酸イオン濃度は投与前が 0.026mM 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 0.467mM まで上昇した。</p> <p style="text-align: center;"><b>肝疾患患者の血清中硫酸イオン濃度の平均値 (SD) (ITT 集団)</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="width: 25%;">スクリーニング時 (mM)</th> <th style="width: 25%;">投与前 (mM)</th> <th style="width: 25%;">1回目の投与2時間後 (mM)</th> <th style="width: 25%;">2回目の投与2時間後 (mM)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">0.074 (0.124)</td> <td style="text-align: center;">0.026 (0.057)</td> <td style="text-align: center;">0.278<sup>a</sup> (0.152)</td> <td style="text-align: center;">0.467<sup>a</sup> (0.155)</td> </tr> <tr> <th>2回目の投与4時間後 (mM)</th> <th>2回目の投与6時間後 (mM)</th> <th>Day 3 (mM)</th> <th>Day 6 (mM)</th> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0.452<sup>a</sup> (0.144)</td> <td style="text-align: center;">0.454<sup>a</sup> (0.163)</td> <td style="text-align: center;">0.065 (0.134)</td> <td style="text-align: center;">0.046 (0.088)</td> </tr> </tbody> </table> <p>n=13、スクリーニング時で3例、投与前で1例のみが測定可能であった a：投与前値に対してp&lt;0.05</p>				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)	0.074 (0.124)	0.026 (0.057)	0.278 <sup>a</sup> (0.152)	0.467 <sup>a</sup> (0.155)	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)	0.452 <sup>a</sup> (0.144)	0.454 <sup>a</sup> (0.163)	0.065 (0.134)	0.046 (0.088)
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)																
0.074 (0.124)	0.026 (0.057)	0.278 <sup>a</sup> (0.152)	0.467 <sup>a</sup> (0.155)																
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)																
0.452 <sup>a</sup> (0.144)	0.454 <sup>a</sup> (0.163)	0.065 (0.134)	0.046 (0.088)																

③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とした単施設非盲検試験 [BL1800-202 試験、海外第Ⅱ相試験] (外国人データ)<sup>6)</sup>

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とした、SUPREP を投与したときの安全性及び臨床検査値への影響、薬物動態を評価する。
試験デザイン	単施設、非盲検、薬物動態試験
対象	中等度腎疾患患者 6 例 軽度～中等度肝疾患患者 6 例 健康成人 6 例
主な選択基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 成人で、以下のいずれかの条件に適合した患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・肝機能障害患者 (Child-Pugh分類A又はB)</li> <li>・中等度腎疾患患者 (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)</li> <li>・本試験に組み入れられた軽度～中等度肝疾患患者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</li> </ul> </li> <li>2) 肝疾患患者及び中等度腎疾患患者の場合、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</li> <li>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適切な避妊法を行うことに同意した患者</li> </ol>
主な除外基準	<p>下記の基準のいずれかに該当する患者</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>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</li> <li>2) 誤嚥性肺炎の危険因子となる意識障害のある患者</li> <li>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</li> <li>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を有する患者</li> <li>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</li> <li>6) 妊娠可能な女性で、妊娠検査の実施を拒否した患者</li> <li>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</li> <li>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を有する患者</li> <li>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</li> <li>10) 試験開始前の 7 日以内に血漿供血を行った患者</li> <li>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</li> <li>12) 過去 1 ヶ月間に腸管洗浄処置を受けた患者、被験薬投与前の 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</li> <li>13) 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</li> </ol>

試験方法	<p>&lt;食事制限（検査前日）&gt;  検査前日の20時までに夕食を済ませることとし、20時から投与当日の20時まで、食事は不可とし、水又はClear Liquid Dietの摂取のみ可（ミネラルウォーター、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。</p> <p>&lt;投与方法&gt;  検査当日の6時及び18時の2回、それぞれSUPREPボトル1本（約180mL）に水を加え、全体を約480mLに希釈し、15分かけて全量を投与することとした。その後、1～3時間かけて約960mLの水を投与することとした。</p> <table border="1" data-bbox="448 506 1452 707"> <thead> <tr> <th colspan="2">SUPREPの組成（180 mLあたり）</th> </tr> <tr> <th>主成分</th> <th>（g）</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>硫酸ナトリウム（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）</td> <td>17.51</td> </tr> <tr> <td>硫酸カリウム（K<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）</td> <td>3.13</td> </tr> <tr> <td>硫酸マグネシウム（MgSO<sub>4</sub>）</td> <td>1.60</td> </tr> </tbody> </table>	SUPREPの組成（180 mLあたり）		主成分	（g）	硫酸ナトリウム（Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ）	17.51	硫酸カリウム（K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ）	3.13	硫酸マグネシウム（MgSO <sub>4</sub> ）	1.60
SUPREPの組成（180 mLあたり）											
主成分	（g）										
硫酸ナトリウム（Na <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ）	17.51										
硫酸カリウム（K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub> ）	3.13										
硫酸マグネシウム（MgSO <sub>4</sub> ）	1.60										
評価項目	<p>【安全性】  有害事象、バイタルサイン、臨床検査値</p>										
薬物動態評価項目	<p>血清中硫酸イオン濃度</p>										
解析方法	<p>本試験では、組み入れ後に被験薬の投与を受けたすべての被験者をIntent-to-Treat（ITT）解析対象集団とし、ITT解析対象集団のみを対象として解析を行った。</p> <p>【安全性】  有害事象  有害事象は被験者群ごとに一覧表で示し、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被験薬との関連性の評価を示した。</p> <p>臨床検査値  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</p> <p>【薬物動態】  血清中硫酸濃度及び薬物動態パラメータを記述的統計量（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（C<sub>max</sub>、C<sub>min</sub>、T<sub>max</sub>、λ<sub>z</sub>、T<sub>1/2</sub>、AUC<sub>0-t</sub>、AUC<sub>0-∞</sub>、及びAUC<sub>0-tau</sub>）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。健康成人群と各患者群間の薬物動態パラメータの差について、分散分析を行い、体重補正後に対数変換したAUC<sub>0-t</sub>、AUC<sub>0-tau</sub>、C<sub>min</sub>及びC<sub>max</sub>に対して幾何平均比及び90%信頼区間を示した。T<sub>1/2</sub>及びT<sub>max</sub>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。</p> <p>尿中硫酸排泄パラメータ（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。</p>										
試験結果	<p>各群6例ずつ、登録された全18例が試験を完了し、全例がITT集団に含まれた。6例の腎疾患患者は、1回目の投与前の糸球体濾過量（GFR）（42～48mL/min）により、中等度腎疾患と判断された。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。</p> <p>【安全性】  有害事象  有害事象は78%（14/18例）の被験者で24件認められた。有害事象の発現割合は、腎疾患患者群で9件（「腹痛」「悪心」各2件、「頭痛」「便秘」「疲労」「肛門周囲そう痒症」「低血糖症」各1件）、肝疾患患者群で8件（「頭痛」3件、「腹痛」「悪心」「咽喉頭疼痛」「尿検査異常」「血中クレアチニン増加」各1件）、健康成人群で7件（「頭痛」3件、「気道うっ血」「悪寒」「便秘」「嘔吐」「疲労」「血中クレアチニン増加」各1件）であったが、いずれも回復した。</p>										

死亡及び重篤な有害事象は認められなかった。  
 全体の重症度別では、19件は軽度、5件（「頭痛」4件、「腹痛」1件）は中等度であり、重度の有害事象は認められなかった。

バイタルサイン

バイタルサイン及び心電図、身体所見において、臨床的に問題となる変動は認められなかった。

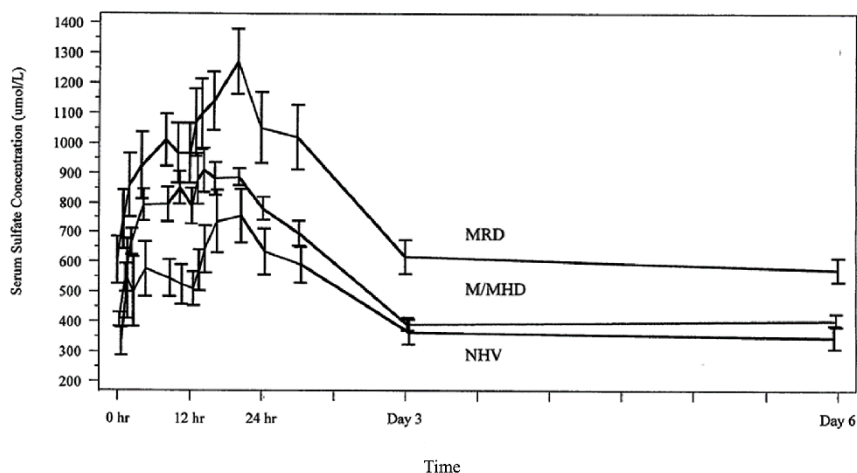
臨床検査値

血液生化学的検査、血液学的検査及び尿検査の値に基準値外が認められたが、担当医師は肝疾患患者群・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、臨床的に問題となる変動ではないと判断した。

**【薬物動態】**

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。SUPREP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<sub>max</sub>に達した後、Day 6までに投与前とほぼ同じ濃度に復した。

血清中硫酸イオン濃度の推移図 (ITT 集団)



MRD=Moderate Renal Disease (中等度の腎疾患患者群) ; M/MHD=Mild or Moderate Hepatic Disease (軽度又は中等度の肝疾患患者群) ; NHV=Normal Healthy Volunteer (健康成人群)

血清中硫酸イオンの薬物動態パラメータ [平均値 (SD)] (ITT 集団)

PK パラメータ	中等度 腎疾患患者	軽度～中等度 肝疾患患者	健康成人
C <sub>max</sub> (µmol/L)	717.0 (270.84)	560.2 (152.75)	499.5 (165.00)
AUC <sub>0-tau</sub> (µmol hr/L)	12332.95 (4193.54)	10751.75 (2878.17)	8029.88 (3424.42)
T <sub>max</sub> (hr)	17.5 (2.95)	14.2 (5.00)	16.8 (8.16)
T <sub>1/2</sub> (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)

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。			
<b>尿中の硫酸イオンの排泄量 [平均値 (SD)] (ITT 集団)</b>			
パラメータ	中等度腎疾患患者	軽度~中等度肝疾患患者	健康成人
Cum. Ae (0-30 h) (mg)	5101.88 (1564.72)	6499.45 (1389.09)	6037.98 (3739.35)
Cum%dose (0-30 h)	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)

SUPREP (SUPREP Bowel Prep Kit) : 米国で承認されている高張性腸管洗浄剤 (国内未承認)。  
有効成分・含有量はサルプレップ配合内用液と同一。

#### (6) 治療的使用

1) 使用成績調査 (一般使用成績調査、特定使用成績調査、使用成績比較調査)、製造販売後データベース調査、製造販売後臨床試験の内容

該当資料なし

2) 承認条件として実施予定の内容又は実施した調査・試験の概要

一般使用成績調査を実施中

#### (7) その他

該当しない

## VI. 薬効薬理に関する項目

### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

無水硫酸ナトリウム（無水ボウシヨウ）、硫酸カリウム及び硫酸マグネシウム水和物

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

本剤の有効成分である無水硫酸ナトリウム、硫酸カリウム及び硫酸マグネシウム水和物に由来する硫酸イオンは、消化管で殆ど吸収されない。この硫酸イオンが消化管内で浸透圧成分として水分を保持することで腸管洗浄作用を示すと考えられる。

#### (2) 薬効を裏付ける試験成績

該当資料なし

#### (3) 作用発現時間・持続時間

該当資料なし

## Ⅶ. 薬物動態に関する項目

### 1. 血中濃度の推移

#### (1) 治療上有効な血中濃度

該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

日本人健康成人男性を対象とした単施設非盲検用量漸増試験 [NPF-08-01/SE-01 試験、国内第 I/II 相試験] <sup>7)</sup>

日本人健康成人男性に、海外で市販されている SUPREP 960mL を 1 日で投与した際の硫酸イオンの  $C_{max}$  (平均値±標準偏差) は  $344.26 \pm 42.88 \mu\text{mol/L}$  であり、 $T_{max}$  (中央値 (最小値, 最大値)) は 4.0 (3, 6) 時間、 $T_{1/2}$  (平均値±標準偏差) は  $7.066 \pm 2.040$  時間であった。

また、同剤 960mL を 12 時間の間隔をあけて 2 日間分割投与した際の 1 回目投与後及び 2 回目投与後の硫酸イオンの  $C_{max}$  (平均値±標準偏差) はそれぞれ  $244.87 \pm 63.77 \mu\text{mol/L}$ 、 $288.71 \pm 109.12 \mu\text{mol/L}$  であり、 $T_{max}$  (中央値 (最小値, 最大値)) はそれぞれ 5.0 (3, 6) 時間、14.0 (14, 18) 時間であった。 $T_{1/2}$  (平均値±標準偏差) は  $9.331 \pm 9.671$  時間であった。

#### (3) 中毒域

該当資料なし

#### (4) 食事・併用薬の影響

該当資料なし

### 2. 薬物速度論的パラメータ

#### (1) 解析方法

硫酸イオンについて、血清中及び尿中における濃度を所定の時点で測定し、各薬物動態パラメータを求めて薬物動態解析を行った。

#### (2) 吸収速度定数

該当資料なし

#### (3) 消失速度定数

日本人健康成人男性を対象とした単施設非盲検用量漸増試験 [NPF-08-01/SE-01 試験、国内第 I/II 相試験] <sup>7)</sup>

日本人健康成人男性に、海外で市販されている SUPREP 960mL を投与時の硫酸イオンの  $K_{el}$  (平均値±標準偏差)

1 日投与時 :  $0.10917 \pm 0.04408$  (/hr)

2 日間分割投与時 :  $0.19128 \pm 0.18018$  (/hr)

#### (4) クリアランス

日本人健康成人男性を対象とした単施設非盲検用量漸増試験 [NPF-08-01/SE-01 試験、国内第 I/II 相試験] <sup>7)</sup>

日本人健康成人男性に、海外で市販されている SUPREP 960mL を投与時の硫酸イオンの  $CL/F$  (平均値±標準偏差)

1 日投与時 :  $68.90 \pm 18.30$  (L/hr)

2 日間分割投与時 :  $62.55 \pm 37.05$  (L/hr)

(5) 分布容積

該当資料なし

(6) その他

該当資料なし

**3. 母集団（ポピュレーション）解析**

(1) 解析方法

該当資料なし

(2) パラメータ変動要因

該当資料なし

**4. 吸収**

該当資料なし

**5. 分布**

該当資料なし

(1) 血液－脳関門通過性

該当資料なし

(2) 血液－胎盤関門通過性

該当資料なし

(3) 乳汁への移行性

該当資料なし

(4) 髄液への移行性

該当資料なし

(5) その他の組織への移行性

該当資料なし

(6) 血漿蛋白結合率

該当資料なし



## 6. 代謝

### (1) 代謝部位及び代謝経路

該当資料なし

### (2) 代謝に関与する酵素 (CYP 等) の分子種、寄与率

該当資料なし

### (3) 初回通過効果の有無及びその割合

該当資料なし

### (4) 代謝物の活性の有無及び活性比、存在比率

該当資料なし

## 7. 排泄

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

該当資料なし

## 9. 透析等による除去率

該当資料なし

## 10. 特定の背景を有する患者

### ① 海外第 I 相試験 [BL1800-430 試験] (外国人データ) <sup>2)</sup>

65 歳以上の高齢者を対象に、SUPREP の当日 1 日投与における薬物動態を検討した。

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 0.05mM から 0.33mM まで上昇し、2 回目の投与の 2 及び 4 時間後に最高値の 0.53mM 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、0.51mM 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。

血清中硫酸イオン濃度の平均値 (SD) (ITT 集団)

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)
0.03 (0.060)	0.05 (0.091)	0.33 <sup>a</sup> (0.068)	0.53 <sup>a</sup> (0.084)
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)
0.53 <sup>a</sup> (0.120)	0.51 <sup>a</sup> (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

注) SUPREP (SUPREP Bowel Prep Kit): 米国で承認されている高張性腸管洗浄剤 (国内未承認)。  
有効成分・含有量はサルプレップ配合内用液と同一。

②海外第 I 相試験 [BL1800-431 試験] (外国人データ) <sup>5)</sup>

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、SUPREP を投与したときの薬物動態を検討した。腎疾患患者群では、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。

腎疾患患者の血清中硫酸イオン濃度の平均値 (SD) (ITT 集団)

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)
0.191 (0.214)	0.198 (0.201)	0.491 <sup>a</sup> (0.218)	0.780 <sup>a</sup> (0.310)
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)
0.870 <sup>a</sup> (0.371)	0.859 <sup>a</sup> (0.448)	0.237 (0.230)	0.171 (0.222)

n=12、スクリーニング時で6例、投与前で7例のみが測定可能であった

a : 投与前値に対してp<0.05

肝疾患患者群では、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 0.467mM まで上昇した。

肝疾患患者の血清中硫酸イオン濃度の平均値 (SD) (ITT 集団)

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)
0.074 (0.124)	0.026 (0.057)	0.278 <sup>a</sup> (0.152)	0.467 <sup>a</sup> (0.155)
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)
0.452 <sup>a</sup> (0.144)	0.454 <sup>a</sup> (0.163)	0.065 (0.134)	0.046 (0.088)

n=13、スクリーニング時で3例、投与前で1例のみが測定可能であった

a : 投与前値に対してp<0.05

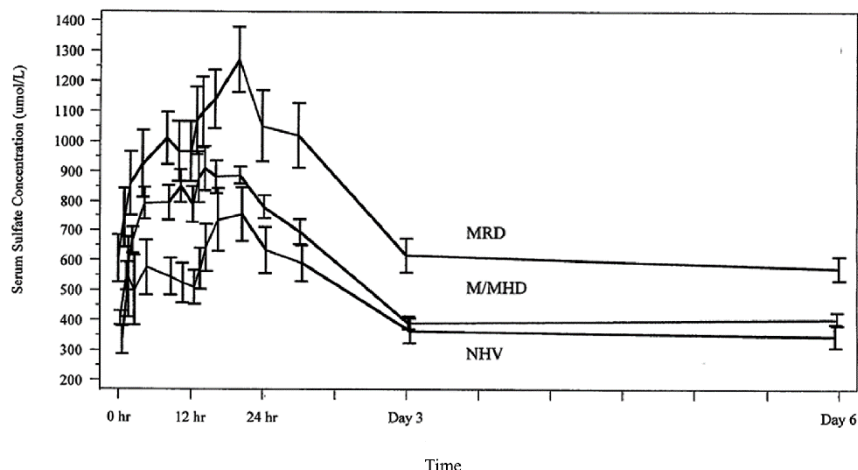
注) SUPREP (SUPREP Bowel Prep Kit) : 米国で承認されている高張性腸管洗浄剤 (国内未承認)。  
有効成分・含有量はサルプレップ配合内用液と同一。

③海外第 II 相臨床試験 [BL1800-202 試験] (外国人データ) <sup>6)</sup>

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対象に、SUPREP を投与したときの薬物動態を検討した。

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。SUPREP 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 回目の被験薬投与後 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<sub>max</sub> に達した後、Day 6 までに投与前とほぼ同じ濃度に復した。

血清中硫酸イオン濃度の推移図 (ITT 集団)



MRD=Moderate Renal Disease (中等度の腎疾患患者群)  
 M/MHD=Mild or Moderate Hepatic Disease (軽度又は中等度の肝疾患患者群)  
 NHV=Normal Healthy Volunteer (健康成人群)

血清中硫酸イオンの薬物動態パラメータ [平均値 (SD)] (ITT 集団)

パラメータ	中等度腎疾患患者	軽度～中等度肝疾患患者
$C_{max}$ ( $\mu\text{mol/L}$ )	717.0 (270.84)	560.2 (152.75)
$AUC_{0-\tau}$ ( $\mu\text{mol hr/L}$ )	12332.95 (4193.54)	10751.75 (2878.17)
$T_{max}$ (hr)	17.5 (2.95)	14.2 (5.00)
$T_{1/2}$ (hr)	10.16 (9.32)	5.58 (2.31)
$Kel$ (1/hr)	0.127 (0.09)	0.141 (0.050)

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 17%～22%であった。

尿中の硫酸イオンの排泄量 [平均値 (SD)] (ITT 集団)

パラメータ	中等度腎疾患患者	軽度～中等度肝疾患患者
Cum. Ae (0-30 h) (mg)	5101.88 (1564.72)	6499.45 (1389.09)
Cum % dose (0-30 h)	17.18 (5.27)	21.90 (4.69)
Excretion Rate (mg/hr)	170.05 (52.18)	216.63 (46.30)

注) SUPREP (SUPREP Bowel Prep Kit) : 米国で承認されている高張性腸管洗浄剤 (国内未承認)。  
 有効成分・含有量はサルプレップ配合内用液と同一。

## 11. その他

該当資料なし

## Ⅷ. 安全性（使用上の注意等）に関する項目

### 1. 警告内容とその理由

#### 1. 警告

1.1 本剤の投与により、腸管内圧上昇による腸管穿孔を起こすことがあるので、排便、腹痛等の状況を確認しながら、慎重に投与するとともに、腹痛等の消化器症状があらわれた場合は投与を中断し、腹部の診察や画像検査（単純X線、超音波、CT等）を行い、投与継続の可否について慎重に検討すること。特に、腸閉塞を疑う患者には問診、触診、直腸診、画像検査等により腸閉塞でないことを確認した後に投与するとともに、腸管狭窄、高度な便秘、腸管憩室のある患者では注意すること。[8.1、8.1.3、8.1.4、9.1.1、9.1.2参照]

1.2 本剤の投与により、ショック、アナフィラキシー等を起こすことがあるので、自宅での服用に際し、特に副作用発現時の対応について、患者に説明すること。[8.5.4参照]

(解説)

本剤の投与により腸管穿孔が起きた場合、重篤な転帰（死亡）に至る可能性があることから、投与中には排便状況及び腹痛等の消化器症状を確認しながら投与し、消化器症状があらわれた場合には速やかに適切な検査等を行うこと、また腸閉塞を疑う患者では、投与前に腸閉塞でないことを十分確認し投与すること、腸管狭窄、高度な便秘、腸管憩室のある患者では注意すること等を1.1に設定した。また、本邦で発売されている類薬についても同様に注意喚起されていることから設定した。

海外市販後の副作用報告において、腸管内圧上昇による腸管穿孔、ショック、アナフィラキシーを引き起こした症例が報告されていることから、本邦の類薬の添付文書記載内容を参考として1.2を設定した。

### 2. 禁忌内容とその理由

#### 2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）

2.1 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

2.2 胃腸管閉塞症又は腸閉塞の疑いのある患者 [腸管穿孔を起こすおそれがある。]

2.3 腸管穿孔のある患者 [腹膜炎その他重篤な合併症を起こすおそれがある。]

2.4 胃排出不全のある患者 [穿孔を起こすおそれがある。]

2.5 中毒性巨大結腸症の患者 [穿孔を引き起こし腹膜炎、腸管出血を起こすおそれがある。]

2.6 重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが30mL/分未満） [吸収されたマグネシウム及びカリウムの排泄が遅延し、血中マグネシウム濃度及び血中カリウム濃度が上昇するおそれがある。また、多量の水分摂取は腎機能に負荷となり、症状が悪化するおそれがある。] [9.2.1参照]

(解説)

有効成分・濃度がサルプレップ配合内用液と同一である SUPREP（米国で承認されている高張性腸管洗浄剤、国内未承認）、IZINOVA（英国で承認されている腸管洗浄剤、国内未承認）の添付文書記載内容及び本邦の類薬の添付文書記載内容を参考として設定した。

胃腸管閉塞症及び腸閉塞の疑いのある患者や中毒性巨大結腸症の患者に投与した場合、腸管内圧の上昇により腸管穿孔を起こすおそれがある。また、既に腸管穿孔のある患者では、穿孔部位から腹腔内に漏出し、腹膜炎その他重篤な合併症を起こす恐れがあるため禁忌として設定した。

### 3. 効能又は効果に関連する注意とその理由

設定されていない

#### 4. 用法及び用量に関連する注意とその理由

「V. 4. 用法及び用量に関連する注意」を参照すること。

#### 5. 重要な基本的注意とその理由

##### 8. 重要な基本的注意

8.1 まれに腸管穿孔、腸閉塞、虚血性大腸炎、マロリー・ワイス症候群及び高マグネシウム血症を起こすことがあり、発症要因として以下が考えられる。

- ・腸管穿孔、腸閉塞及び虚血性大腸炎：腸管内容物の増大、蠕動運動の亢進による腸管内圧の上昇

- ・マロリー・ワイス症候群：胃内圧上昇あるいは嘔吐、嘔気

- ・高マグネシウム血症：腸閉塞等により本剤が腸管内に貯留しマグネシウムの吸収が亢進

投与に際しては次の点に留意すること。〔1.1、11.1.2、11.1.4、11.1.5、11.1.7参照〕

8.1.1 患者の日常の排便状況を確認し、本剤投与前日あるいは投与前にも通常程度の排便があったことを確認した後投与すること。

8.1.2 短時間での投与は避ける（480mL/30分をめどに投与すること）とともに、腸管の狭窄あるいは便秘等で腸管内に内容物が貯留している場合には注意して投与すること。〔7.2参照〕

8.1.3 本剤の投与により排便があった後も腹痛、嘔吐が継続する場合には、腹部の診察や画像検査（単純X線、超音波、CT等）を行い、腸管穿孔等がないか確認すること。〔1.1参照〕

8.1.4 本剤を投与中、重篤な鼓腸、腹部膨満感、腹痛、嘔気、嘔吐等の徴候、あるいは処置の継続を困難にするようなその他の何らかの反応が発現した場合には、投与を中断し、投与継続の可否について慎重に検討すること。〔1.1参照〕

8.2 本剤を投与中、電解質異常を示す何らかの症候を発現した場合は、電解質濃度を測定し、必要に応じて適切に処置すること。特に電解質異常のある患者に投与する場合は、投与前に電解質補正を行うこと。〔9.1.4参照〕

8.3 排便に伴う腸管内圧の変動により、めまい、ふらつき、一過性の血圧低下等が発現することがあるので、十分に観察しながら投与すること。

8.4 脱水を避けるため、口渇時には本剤の投与中でも水又はお茶を飲用してよいことを説明すること。特に脱水を起こすおそれがある患者には、本剤を緩徐に服用し、本剤の投与前や投与後にも、積極的に水分を摂取するよう指導すること。〔9.1.5参照〕

8.5 自宅で本剤を服用させる場合は、次の点に留意すること。

8.5.1 患者の日常の排便状況を確認させるとともに、本剤服用前日、あるいは服用前に通常程度の排便があったことを確認させ、排便がない場合は服用前に医師に相談するよう指導すること。

8.5.2 副作用があらわれた場合、対応が困難になる場合があるので、一人での服用は避けるよう指導すること。

8.5.3 飲み始めは特にゆっくり服用させ、アナフィラキシーの徴候に注意するよう指導すること。

8.5.4 消化器症状（腹痛、嘔気、嘔吐等）やショック、アナフィラキシー等の副作用についての説明をし、このような症状があらわれた場合は、服用を中止し、直ちに受診する旨を伝えること。また、服用後についても、同様の症状があらわれるおそれがあるので、あらわれた場合には、直ちに受診する旨を伝えること。〔1.2参照〕

8.6 薬剤の吸収に及ぼす影響：本剤による腸管洗浄が経口投与された薬剤の吸収を妨げる可能性があるため、投与時間等に注意すること。また、薬剤の吸収阻害が臨床重大な問題となる薬剤を投与中の患者については、院内で十分観察しながら投与すること。

(解説)

有効成分・濃度がサルプレップ配合内用液と同一である SUPREP（米国で承認されている高張性腸管洗浄剤、国内未承認）、IZINOVA（英国で承認されている腸管洗浄剤、国内未承認）の添付文書記載内容及び本邦の類薬の添付文書記載内容を参考として設定した。

本剤は高張製剤であり、薬液を飲用した後に倍量の水分の飲用が必要となる。薬液の飲用後に水分の飲用が困難となった場合、脱水を起こす可能性が高まるため、類薬であるナトリウム・カリウム・アスコルビン酸配合剤の添付文書記載内容と同様に、薬液の飲用途中でも水分を飲用しても良い旨を患者に説明するよう 8.4 に記載した。

本剤は自宅で服用する場合がある。そのため、患者には事前に服用方法、副作用への対処等に関して十分説明・指導すること等を 8.5 に記載した。

## 6. 特定の背景を有する患者に関する注意

### (1) 合併症・既往歴等のある患者

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.1 合併症・既往歴等のある患者

##### 9.1.1 腸管狭窄、高度な便秘の患者

腸閉塞及び腸管穿孔を起こすおそれがある。 [1.1参照]

##### 9.1.2 腸管憩室のある患者

腸管穿孔を起こすおそれがある。 [1.1参照]

##### 9.1.3 腹部手術歴のある患者

腸閉塞を起こすおそれがある。

##### 9.1.4 電解質異常のある患者

[8.2参照]

##### 9.1.5 脱水を起こすおそれのある患者

[8.4参照]

##### 9.1.6 高マグネシウム血症の患者

血中マグネシウム濃度が上昇するおそれがある。

##### 9.1.7 誤嚥を起こすおそれのある患者（高齢者、嚥下が困難な患者、意識障害のある患者等）

嚥下性肺炎、呼吸困難等を起こすおそれがある。

##### 9.1.8 狭心症、陳旧性心筋梗塞のある患者

本剤投与時に電解質変動が起きた場合、不整脈を起こすおそれがある。

##### 9.1.9 うっ血性心不全、心機能障害のある患者

電解質の変動により、心機能を抑制するおそれがある。

##### 9.1.10 重度の活動性の炎症性腸疾患のある患者

症状が悪化するおそれがある。

##### 9.1.11 高尿酸血症の患者

本剤の投与により、一過性の尿酸上昇を起こすことがある。

##### 9.1.12 腎機能に影響を及ぼす薬剤（利尿剤、アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン受容体阻害薬、非ステロイド性抗炎症薬等）を使用している患者

電解質異常を起こすおそれがある。

##### 9.1.13 痙攣発作の既往がある患者及び痙攣発作のリスクが高い患者（三環系抗うつ薬など発作の閾値を低下させる薬剤を使用している患者、アルコールやベンゾジアゼピンの禁断症状がある患者、低ナトリウム血症の既往又は疑いのある患者）

本剤投与時に電解質異常が起きた場合、痙攣発作を起こすおそれがある。

##### 9.1.14 糖尿病用薬を投与中の患者

本剤投与に際して、糖尿病用薬を休薬した患者については、検査当日の食事摂取後より糖尿病用薬を投与すること。食事制限により低血糖を起こすおそれがある。

(解説)

有効成分・濃度がサルプレップ配合内用液と同一である SUPREP（米国で承認されている高張性腸管洗浄剤、国内未承認）、IZINOVA（英国で承認されている腸管洗浄剤、国内未承認）の添付文書記載内容及び本邦の類薬の添付文書記載内容を参考として設定した。

本剤は有効成分にマグネシウム（硫酸マグネシウム水和物）を含有しているため、類薬の中で本剤と同様にマグネシウムを含有している製剤（ピコスルファートナトリウム水和物・酸化マグネシウム・無水クエン酸含有製剤及びクエン酸マグネシウム製剤）の添付文書記載内容と同様に、高マグネシウム血症の患者に注意が必要である旨を 9.1.6 に記載した。

誤嚥を起こしやすい患者（高齢者、嚥下が困難な患者、意識障害のある患者等）では、嚥下反射並びに咳反射が低下するため、気道内への食物や口腔内常在菌の吸引、すなわち誤嚥を起こしやすく、嚥下性肺炎、呼吸障害等を発症することがあるため、注意が必要である旨を 9.1.7 に記載した。

## (2) 腎機能障害患者

### 9.2 腎機能障害患者

#### 9.2.1 重度の腎機能障害のある患者（クレアチニンクリアランスが30mL/分未満）

投与しないこと。マグネシウム及びカリウムの排泄が遅延し、血中マグネシウム濃度及び血中カリウム濃度が上昇するおそれがある。また、多量の水分摂取は腎機能に負荷となり、症状が悪化するおそれがある。 [2.6参照]

(解説)

有効成分・濃度がサルプレップ配合内用液と同一である SUPREP（米国で承認されている高張性腸管洗浄剤、国内未承認）、IZINOVA（英国で承認されている腸管洗浄剤、国内未承認）の添付文書記載内容及び本邦の類薬の添付文書記載内容を参考として設定した。

## (3) 肝機能障害患者

設定されていない

## (4) 生殖能を有する者

設定されていない

## (5) 妊婦

### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

(解説)

妊婦を対象とした臨床試験は行われていないが、医薬品における妊婦に対する一般的な注意として記載した。

## (6) 授乳婦

### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

(解説)

授乳婦を対象とした臨床試験は行われていないが、医薬品における授乳婦に対する一般的な注意として記載した。



(7) 小児等

9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

(8) 高齢者

9.8 高齢者

高齢者では特に時間をかけて投与すること。

一般に、高齢者では生理機能が低下していることが多く、電解質異常が起りやすい。腸管穿孔や腸閉塞を起こした場合は、より重篤な転帰をたどることがある。

(解説)

高齢者に対する一般的注意事項として本邦の類薬の添付文書記載内容を参考として記載した。

7. 相互作用

(1) 併用禁忌とその理由

設定されていない

(2) 併用注意とその理由

10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
テトラサイクリン系抗生物質／フルオロキノロン系抗菌剤、鉄剤、ジゴキシン、クロルプロマジン、ペニシラミン等	各薬剤の効果が減弱するおそれがある。本剤投与の2時間前又は投与後6時間以降に服用するなど、同時には服用しないこと。	マグネシウムイオンが各薬剤との間で難溶性キレートを形成することにより、もしくは本剤の投与により消化管内のpHが上昇することにより、各薬剤の吸収が阻害される。

(解説)

本剤は有効成分にマグネシウム（硫酸マグネシウム水和物）を含有しているため、類薬の中で本剤と同様にマグネシウムを含有しているピコスルファートナトリウム水和物・酸化マグネシウム・無水クエン酸含有製剤及びクエン酸マグネシウム製剤の添付文書記載内容と同様に、マグネシウムイオンと難溶性キレートを形成する薬剤を併用注意に設定した。

8. 副作用

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。

(1) 重大な副作用と初期症状

11.1 重大な副作用

11.1.1 ショック、アナフィラキシー（頻度不明）

顔面蒼白、血圧低下、嘔吐、嘔気持続、気分不良、眩暈、冷感、蕁麻疹、呼吸困難、顔面浮腫等があらわれた場合には投与を中止し、適切な処置を行うこと。

11.1.2 腸管穿孔、腸閉塞、兎径ヘルニア嵌頓（頻度不明）

異常が認められた場合には投与を中止し、腹部の診察や画像検査（単純X線、超音波、CT等）を行い、適切な処置を行うこと。[8.1参照]

11.1.3 低ナトリウム血症（頻度不明）

意識障害、痙攣等があらわれることがあるので、このような症状があらわれた場合には、電解質補正等の適切な処置を行うこと。

11.1.4 虚血性大腸炎（頻度不明）

[8.1参照]

11.1.5 マロリー・ワイス症候群（頻度不明）

嘔吐、嘔気に伴うマロリー・ワイス症候群を起こすことがあるので、観察を十分に行い、吐血、血便等が認められた場合には、適切な処置を行うこと。[8.1参照]

11.1.6 失神、意識消失（頻度不明）

血圧低下を伴う症例も報告されている。

11.1.7 高マグネシウム血症（頻度不明）

呼吸抑制、意識障害、不整脈があらわれ、心停止に至る場合もあるので、観察を十分に行い、嘔気、嘔吐、筋力低下、傾眠、血圧低下、除脈、皮膚潮紅等の症状が認められた場合には、電解質の測定を行うとともに、適切な処置を行うこと。[8.1参照]

(解説)

本剤の国内臨床試験では重大な副作用は発現していないが、海外において市販後に報告されている副作用並びに本邦の類薬の添付文書に記載されている重大な副作用を参考として設定した。

(2) その他の副作用

11.2 その他の副作用

	0.1～5%未満	頻度不明
過敏症		蕁麻疹、そう痒症、発疹、紅斑、呼吸困難、咽喉絞扼感
精神神経系		頭痛
消化器	悪心、嘔吐、腹部不快感、腹部膨満、胃食道逆流性疾患	腹痛、肛門直腸不快感、口内乾燥
循環器	期外収縮、心電図ST-T部分異常	高ビリルビン血症
肝臓		AST上昇
腎臓	尿中血陽性、尿中蛋白陽性	排尿困難
その他	血中重炭酸塩増加、血中コレステロール増加、尿中ブドウ糖陽性、悪寒、発熱	全身の不快感、CK上昇、LDH上昇、血中リン増加、低カリウム血症、低カルシウム血症、高尿酸血症

(解説)

本剤の国内臨床試験で確認された副作用をもとに記載した。また、頻度不明の副作用として、有効成分・濃度がサルプレップ配合内用液と同一である SUPREP（米国で承認されている高張性腸管洗浄剤、国内未承認）、IZINOVA（英国で

承認されている腸管洗浄剤、国内未承認)の添付文書に記載されている事象を記載した。

## 9. 臨床検査結果に及ぼす影響

設定されていない

## 10. 過量投与

### 13. 過量投与

激しい下痢、重篤な電解質異常が発現するおそれがある。

(解説)

有効成分・濃度がサルプレップ配合内用液と同一である IZINOVA (英国で承認された腸管洗浄剤、国内未承認)の添付文書記載内容と本邦の類薬の添付文書記載内容を参考として設定した。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤投与時の注意

本剤に他成分を添加しないこと。

## 12. その他の注意

### (1) 臨床使用に基づく情報

設定されていない

### (2) 非臨床試験に基づく情報

設定されていない

## IX. 非臨床試験に関する項目

### 1. 薬理試験

#### (1) 薬効薬理試験

「VI. 薬効薬理に関する項目」の項参照

#### (2) 安全性薬理試験

該当資料なし

#### (3) その他の薬理試験

該当資料なし

### 2. 毒性試験

#### (1) 単回投与毒性試験

該当資料なし

#### (2) 反復投与毒性試験

該当資料なし

<参考>

反復投与毒性試験\* (ラット、イヌ)<sup>8)</sup>

動物種/ 系統	性別/ 匹数	投与期間/ 投与経路	投与量 (g/kg/日)	無毒性量	試験結果
ラット/ SD	雌雄各 10/群	28 日間 強制経口	0、1.25、2.5、5	5g/kg/日	死亡例なし、毒性所見なし
イヌ/ ビーグル	雌雄各 3/群	28 日間 強制経口	0、1.25、2.5、5	5g/kg/日	死亡例なし、毒性所見なし

\*BLI800 (本剤と硫酸塩の組成が同一となる様に調製された、硫酸カリウム、硫酸ナトリウム及び硫酸マグネシウムの混合物) の試験結果

#### (3) 遺伝毒性試験

該当資料なし

#### (4) がん原性試験

該当資料なし

#### (5) 生殖発生毒性試験

該当資料なし

#### (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

#### (7) その他の特殊毒性

該当資料なし

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

サルプレップ配合内用液：処方箋医薬品（注意－医師等の処方箋により使用すること）

### 2. 有効期間

有効期間：36 箇月

### 3. 包装状態での貯法

貯法：室温保存

### 4. 取扱い上の注意

該当項目なし

### 5. 患者向け資材

患者向け医薬品ガイド：あり

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材：あり

サルプレップを服用される方へ【検査当日に服用する場合《標準法》】、【検査当日に服用する場合《1 杯 2 杯法》】、  
【検査前日と当日に分けて服用する場合《標準法》】、【検査前日と当日に分けて服用する場合《1 杯 2 杯法》】

（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「X III. 2. その他の関連資料」の項参照）

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分：

なし

同効薬：

モビプレップ配合内用剤

ピコプレップ配合内用剤

ビジクリア配合錠

ニフレック配合内用剤

マグコロールP

### 7. 国際誕生年月日

2010 年 8 月 5 日

### 8. 製造販売承認年月日及び承認番号、薬価基準収載年月日、販売開始年月日

	製造販売承認年月日	承認番号	薬価基準収載年月日	販売開始年月日
サルプレップ 配合内用液	2021年1月22日	30300AMX00014	2021年4月21日	2021年5月19日

**9. 効能又は効果追加、用法及び用量変更追加等の年月日及びその内容**

該当しない

**10. 再審査結果、再評価結果公表年月日及びその内容**

該当しない

**11. 再審査期間**

6年間（2021年1月22日～2027年1月21日）

**12. 投薬期間制限に関する情報**

該当しない

**13. 各種コード**

販売名	厚生労働省薬価基準 収載医薬品コード	個別医薬品コード (YJコード)	HOT（13桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
サルプレップ 配合内用液	7990104S1029	7990104S1029	1284324020101	622843201

**14. 保険給付上の注意**

該当しない

# X I . 文献

## 1. 引用文献

- 1) 社内資料：国内第 I/II 試験（2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.1）
- 2) 社内資料：海外第 I 相試験（BLI800-430 試験）（2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.7）
- 3) 社内資料：海外第IV相試験（BLI800-440 試験）（2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.9）
- 4) 社内資料：国内第III相試験（2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.2）
- 5) 社内資料：海外第 I 相試験（BLI800-431 試験）（2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.8）
- 6) 社内資料：海外第 II 相試験（BLI800-202 試験）（2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.6.3）
- 7) 社内資料：国内第 I/II 相試験（2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.7.2.2）
- 8) 社内資料：反復投与毒性試験（2021 年 1 月 22 日承認、CTD2.6.6.3）

## 2. その他の参考文献

特になし

## X II. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本剤は、2010年8月5日に米国でBraintree社が承認を取得し、SUPREP Bowel Prep Kit（以下、SUPREP）として販売されている腸管洗浄剤と同量の有効成分を含有する製剤である。欧州、中南米の一部においても SUPREP と同量の有効成分を含有する製剤が IZINOVA、EZICLEN として承認されている。

外国での承認状況

国名	販売名	承認年月日
米国	SUPREP Bowel Prep Kit	2010年8月5日
英国	IZINOVA	2013年3月13日
ベルギー	EZICLEN	2013年2月20日
チリ	IZINOVA	2015年4月21日
コロンビア	IZINOVA	2016年8月16日
チェコ	EZICLEN	2013年2月27日
エクアドル	IZINOVA	2017年10月26日
エストニア	EZICLEN	2013年3月4日
フランス	IZINOVA	2013年4月26日
ドイツ	EZICLEN	2013年8月8日
ギリシャ	EZICLEN	2014年7月15日
イタリア	IZINOVA	2013年7月1日
カザフスタン	EZICLEN	2016年2月19日
ラトビア	EZICLEN	2013年3月8日
リトアニア	EZICLEN	2013年4月26日
ルクセンブルク	EZICLEN	2013年8月1日
オランダ	EZICLEN	2013年4月17日
ポーランド	EZICLEN	2013年4月11日
ポルトガル	EZICLEN	2013年8月26日
ルーマニア	EZICLEN	2013年2月28日
ロシア	EZICLEN	2018年7月26日
スペイン	EZICLEN	2013年7月16日
ウクライナ	EZICLEN	2015年11月4日

本邦における効能又は効果、用法及び用量の項の記載は以下のとおりである。

#### 4. 効能又は効果

大腸内視鏡検査時の前処置における腸管内容物の排除

#### 6. 用法及び用量

<検査当日に投与する場合>

通常、成人には本剤480mLを30分かけて経口投与する。本剤480mLを投与した後、水又はお茶約1Lを1時間かけて飲用する。以降、排泄液が透明になるまで本剤240mLあたり15分かけて投与し、投与後に水又はお茶約500mLを飲用するが、本剤の投与量は合計960mLまでとする。

なお、検査前日の夕食後は絶食（水分摂取は可）とし、検査開始予定時間の約3時間以上前から投与を開始する。



<検査前日と当日に分けて2回投与する場合>

通常、成人には検査前日に、本剤 480mL を 30 分かけて経口投与する。本剤 480mL を投与した後、水又はお茶約 1L を 1 時間かけて飲用する。検査当日は、検査開始予定時間の約 2 時間以上前から、排泄液が透明になるまで本剤 240mL あたり 15 分かけて投与し、投与後に水又はお茶約 500mL を飲用するが、本剤の投与量は前日から合計 960mL までとする。

なお、検査前日の夕食は投与開始の 3 時間以上前に終了し、夕食後は絶食（水分摂取は可）とする。

米国の添付文書（2020 年 8 月時点）

販売名	SUPREP Bowel Prep Kit
販売年	2010 年 08 月
剤形・含量	<u>成人用</u> ・ 6 oz の内用液ボトル 2 本（含有量 硫酸ナトリウム 17.5g、硫酸カリウム 3.13g、硫酸マグネシウム 1.6g） <u>12 歳以上の小児用</u> ・ 4.5 oz の内用液ボトル 2 本（含有量 硫酸ナトリウム 13.13g、硫酸カリウム 2.35g、硫酸マグネシウム 1.2g）
禁忌	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 消化管閉塞</li> <li>・ 腸管穿孔</li> <li>・ 胃内容うっ滞</li> <li>・ イレウス</li> <li>・ 中毒性大腸炎又は中毒性巨大結腸</li> <li>・ 本剤の成分に対するアレルギーの既往歴</li> </ul>
警告及び使用上の注意	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ 体液及び電解質異常のリスク <ul style="list-style-type: none"> <li>- 適切な水分補給及び併用薬を使用し、投与前後での臨床検査の実施を検討する</li> </ul> </li> <li>・ 不整脈 <ul style="list-style-type: none"> <li>- リスクが高い患者では、投与前および結腸内視鏡検査後の ECG を検討する</li> </ul> </li> <li>・ てんかん発作 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 発作の既往歴のある患者および発作のリスクが高い患者には、発作の予防薬を投与するなど、注意する</li> </ul> </li> <li>・ 腎機能不全患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 慎重に投与し、適度に水分を摂取させ、検査の実施を検討する</li> </ul> </li> <li>・ 消化管閉塞又は穿孔の疑い <ul style="list-style-type: none"> <li>- 投与前にこれらの疾患でないことを確認する</li> </ul> </li> <li>・ 誤嚥を起こすおそれのある患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>- 十分観察しながら投与すること</li> </ul> </li> </ul>
効能・効果	本剤は成人及び 12 歳以上の小児の大腸内視鏡検査前処置における腸管洗浄を適応とする浸透圧性下剤である。

販売名	SUPREP Bowel Prep Kit
用法・用量	<p>本剤は希釈してから使用すること。用法・用量の詳細の指示については、添付文書(全文)を参照すること。</p> <p><u>成人</u></p> <p>2日間分割投与</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・大腸内視鏡検査前日の夜：本剤のボトル1本を水で希釈して全量16オンス(oz)とし、全量服用する。</li> <li>・続けて32ozの水を1時間かけて飲む。</li> <li>・翌日の朝：上記の手順を繰り返して、本剤2本目を服用する。</li> <li>・大腸内視鏡検査の少なくとも2時間前まで又は医師の指示により、前処置を完了すること。</li> </ul> <p><u>12歳以上の小児</u></p> <p>2日間分割投与</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・大腸内視鏡検査前日の夜：本剤のボトル1本を水で希釈して全量12オンス(oz)とし、全量服用する。</li> <li>・続けて24ozの水を1時間かけて飲む。</li> <li>・翌日の朝：上記の手順を繰り返して、本剤2本目を服用する。</li> <li>・大腸内視鏡検査の少なくとも2時間前まで又は医師の指示により、前処置を完了すること。</li> </ul>

## 2. 海外における臨床支援情報

### 1) 妊婦への投与に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりである。

#### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

##### 9.5 妊婦

妊婦又は妊娠している可能性のある女性には、治療上の有益性が危険性を上回ると判断される場合にのみ投与すること。

##### 9.6 授乳婦

治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。

米国添付文書の記載内容(2020年8月)

特別な患者集団への投与 (USE IN SPECIFIC POPULATIONS)

#### 8.1 Pregnancy

##### Risk Summary

There are no available data on SUPREP Bowel Prep Kit use in pregnant women to evaluate for a drug-associated risk of major birth defects, miscarriage, or adverse maternal or fetal outcomes. Animal reproductive studies have not been conducted with sodium sulfate, potassium sulfate, and magnesium sulfate (SUPREP Bowel Prep Kit).

The estimated background risk of major birth defects and miscarriage for the indicated population is unknown. All pregnancies have a background risk of birth defect, loss, or other adverse outcomes. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.

## 8.2 Lactation

### Risk Summary

There are no data available data on the presence of SUPREP Bowel Prep Kit in human or animal milk, the effects on the breastfed child, or the effects on milk production. The developmental and health benefits of breastfeeding should be considered along with the mother's clinical need for SUPREP Bowel Prep Kit and any potential adverse effects on the breastfed child from SUPREP Bowel Prep Kit or from the underlying maternal condition.

## 2) 小児等への投与に関する情報

本邦における「特定の背景を有する患者に関する注意」の項の記載は以下のとおりである。

### 9. 特定の背景を有する患者に関する注意

#### 9.7 小児等

小児等を対象とした臨床試験は実施していない。

## 米国添付文書の記載内容（2020年8月）

### 特別な患者集団への投与（USE IN SPECIFIC POPULATIONS）

#### 8.4 Pediatric Use

The safety and effectiveness of SUPREP Bowel Prep Kit (two 4.5-ounce doses) have been established for cleansing of the colon as a preparation for colonoscopy in pediatric patients 12 years of age and older. Use of SUPREP Bowel Prep Kit in this age group is supported by evidence from an adequate and well-controlled trial of SUPREP Bowel Prep Kit in adults and a single, dose-ranging, controlled trial in 89 pediatric patients 12 years to 16 years of age [see Clinical Studies (14)]. In the pediatric trial, SUPREP Bowel Prep Kit (two 6-ounce doses) did not demonstrate additional treatment benefit and more patients reported gastrointestinal adverse reactions compared to SUPREP Bowel Prep Kit (two 4.5-ounce doses). Therefore, SUPREP Bowel Prep Kit (two 6-ounce doses) is not recommended for pediatric patients 12 years of age and older [see Dosage and Administration (2.3)]. The safety profile of SUPREP Bowel Prep Kit (two 4.5-ounce doses) in this pediatric population was similar to that seen in adults [see Adverse Reactions (6.1)].

The safety and effectiveness of SUPREP Bowel Prep Kit in pediatric patients less than 12 years of age have not been established.

## **XⅢ. 備考**

### **1. 調剤・服薬支援に際して臨床判断を行うにあたっての参考情報**

#### **(1) 粉碎**

該当しない

#### **(2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性**

該当しない

### **2. その他の関連資料**

医療従事者向け資料：適正使用ガイド（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」の項参照）

患者向け資料：サルプレップを服用される方へ

【検査当日に服用する場合《標準法》】

【検査当日に服用する場合《1杯2杯法》】

【検査前日と当日に分けて服用する場合《標準法》】

【検査前日と当日に分けて服用する場合《1杯2杯法》】

（「I. 4. 適正使用に関して周知すべき特性」、「X. 5. 患者向け資料」の項参照）







