

## 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

経口末梢性 $\mu$ オピオイド受容体拮抗薬

ナルデメジントシル酸塩錠

スインプロイク<sup>®</sup>錠0.2mgSymproic<sup>®</sup> Tablets

剤形	フィルムコーティング錠
製剤の規制区分	処方箋医薬品 <sup>注)</sup> 注) 注意－医師等の処方箋により使用すること
規格・含量	1錠中 ナルデメジントシル酸塩 0.2604 mg (ナルデメジンとして 0.2 mg に相当)
一般名	和名：ナルデメジントシル酸塩 (JAN) 洋名：Naldemedine Tosilate (JAN)
製造販売承認年月日 薬価基準収載・ 販売開始年月日	製造販売承認年月日：2017年3月30日 薬価基準収載年月日：2017年5月24日 販売開始年月日：2017年6月7日
製造販売（輸入）・ 提携・販売会社名	製造販売元：塩野義製薬株式会社
医薬情報担当者の連絡先	
問い合わせ窓口	塩野義製薬株式会社 医薬情報センター TEL 0120-956-734 FAX 06-6202-1541 医療関係者向けホームページ <a href="http://www.shionogi.co.jp/med/">http://www.shionogi.co.jp/med/</a>

本IFは2021年1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。

## 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

(<http://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。

IFの提供は電子データを基本とし、製薬企業での製本は必須ではない。

## 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、I Fの原点を踏まえ、医療現場に不足している情報やI F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、I F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、I Fが改訂されるまでの間は、製薬企業が提供する改訂内容を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、I F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

I F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。I F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I F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、I Fを活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

<b>I. 概要に関する項目</b> .....	<b>3</b>	8. トランスポーターに関する情報	80
1. 開発の経緯	3	9. 透析等による除去率	80
2. 製品の治療学的特性	3	10. 特定の背景を有する患者	80
3. 製品の製剤学的特性	4	11. その他	82
4. 適正使用に関して周知すべき特性	4	<b>VIII. 安全性（使用上の注意等）に関する項目</b> .....	<b>83</b>
5. 承認条件及び流通・使用上の制限事項	5	1. 警告内容とその理由	83
6. RMPの概要	5	2. 禁忌内容とその理由	83
<b>II. 名称に関する項目</b> .....	<b>6</b>	3. 効能又は効果に関連する注意とその理由	83
1. 販売名	6	4. 用法及び用量に関連する注意とその理由	83
2. 一般名	6	5. 重要な基本的注意とその理由	83
3. 構造式又は示性式	6	6. 特定の背景を有する患者に関する注意	84
4. 分子式及び分子量	6	7. 相互作用	87
5. 化学名（命名法）又は本質	6	8. 副作用	92
6. 慣用名，別名，略号，記号番号	6	9. 臨床検査結果に及ぼす影響	95
<b>III. 有効成分に関する項目</b> .....	<b>7</b>	10. 過量投与	95
1. 物理化学的性質	7	11. 適用上の注意	96
2. 有効成分の各種条件下における安定性	7	12. その他の注意	96
3. 有効成分の確認試験法，定量法	8	<b>IX. 非臨床試験に関する項目</b> .....	<b>97</b>
<b>IV. 製剤に関する項目</b> .....	<b>9</b>	1. 薬理試験	97
1. 剤形	9	2. 毒性試験	100
2. 製剤の組成	9	<b>X. 管理的事項に関する項目</b> .....	<b>105</b>
3. 添付溶解液の組成及び容量	9	1. 規制区分	105
4. 力価	10	2. 有効期間	105
5. 混入する可能性のある夾雑物	10	3. 包装状態での貯法	105
6. 製剤の各種条件下における安定性	10	4. 取扱い上の注意	105
7. 調製法及び溶解後の安定性	10	5. 患者向け資材	105
8. 他剤との配合変化（物理化学的変化）	10	6. 同一成分・同効薬	105
9. 溶出性	10	7. 国際誕生年月日	105
10. 容器・包装	10	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	106
11. 別途提供される資材類	11	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	106
12. その他	11	10. 再審査結果，再評価結果公表年月日及びその内容	106
<b>V. 治療に関する項目</b> .....	<b>12</b>	11. 再審査期間	106
1. 効能又は効果	12	12. 投薬期間制限に関する情報	106
2. 効能又は効果に関連する注意	12	13. 各種コード	106
3. 用法及び用量	12	14. 保険給付上の注意	106
4. 用法及び用量に関連する注意	13	<b>XI. 文献</b> .....	<b>107</b>
5. 臨床成績	15	1. 引用文献	107
<b>VI. 薬効薬理に関する項目</b> .....	<b>63</b>	2. その他の参考文献	108
1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群	63	<b>XII. 参考資料</b> .....	<b>109</b>
2. 薬理作用	63	1. 主な外国での発売状況	109
<b>VII. 薬物動態に関する項目</b> .....	<b>70</b>	2. 海外における臨床支援情報	110
1. 血中濃度の推移	70	<b>XIII. 備考</b> .....	<b>112</b>
2. 薬物速度論的パラメータ	75	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	112
3. 母集団（ポピュレーション）解析	75	2. その他の関連資料	112
4. 吸収	76		
5. 分布	76		
6. 代謝	78		
7. 排泄	80		

## 略語集

略語	略語内容
ACL	膝前十字靭帯 (anterior cruciate ligament)
ALP	アルカリホスファターゼ (alkaline phosphatase)
ALT (GOT)	アラニンアミノトランスフェラーゼ (alanine aminotransferase)
AST (GPT)	アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (aspartate aminotransferase)
AUC	血漿中薬物濃度-時間曲線下面積 (area under the plasma concentration-time curve)
AUC <sub>0-inf</sub>	無限大時間までの AUC (AUC extrapolated from time zero to infinity)
AUC <sub>0-last</sub>	投与開始から最終測定時点までの AUC (AUC from time zero to the time point of the last quantifiable plasma concentration after dosing)
AUC <sub>0-τ</sub>	投与間隔 τ における AUC (AUC over the dosing interval τ)
BA	バイオアベイラビリティ (bioavailability)
BP	血圧 (blood pressure)
BSS	ブリストル便形状スケール (Bristol stool scale)
CHO	チャイニーズハムスター卵巣 (chinese hamster ovary)
CLCr	クレアチニンクリアランス (creatinine clearance)
CL/F	みかけの全身クリアランス (apparent total clearance)
C <sub>max</sub>	最高血漿中濃度 (maximum plasma concentration)
COWS	退薬症候評価 (clinical opioid withdrawal scale)
CSBM	残便感を伴わない SBM (complete SBM)
CV	変動係数 (coefficient of variation)
CYP	チトクローム P450 (cytochrome P450)
DAMGO	[D-Ala <sup>2</sup> , N-Me-Phe <sup>4</sup> , Gly <sup>5</sup> -ol]-enkephalin
DDI	薬物相互作用 (drug-drug interaction)
DVT	深部静脈血栓症 (deep vein thrombosis)
EC <sub>50</sub>	50%活性化する濃度 (50% effective concentration)
ED <sub>50</sub>	50%有効量 (50% effective dose)
ECG	心電図 (electrocardiogram)
ECOG	米国東海岸がん臨床試験グループ (Eastern Cooperative Oncology Group)
ESRD	末期腎機能不全 (end-stage renal disease)
FAS	最大の解析対象集団 (full analysis set)
FDA	アメリカ食品医薬品局 (Food and Drug Administration)
FE	食事の影響 (food effect)
Feu	尿中排泄率 (fraction of dose excreted in urine)
HB	ヘモグロビン値 (hemoglobin)
HCT	ヘマトクリット値 (hematocrit)
hERG	ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子 (human ether-a-go-go related gene)
HR	心拍数 (heart rate)
IBS	過敏性大腸症候群 (irritable bowel syndrome)
IC <sub>50</sub>	50%阻害濃度 (50% inhibitory concentration)
ICH	医薬品規制調和国際会議 (International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use)
INR	国際標準比 (international normalized ratio)
K <sub>a</sub>	吸収速度定数 (absorption rate constant)
K <sub>b</sub>	結合定数 (binding constant)
K <sub>i</sub>	阻害定数 (inhibition constant)
MedDRA	ICH 国際医薬用語集 (Medical Dictionary for Regulatory Activities)

略語	略語内容
MMRM	反復測定混合効果モデル (mixed-effects models for repeated measures)
MNTX	メチルナルトレキソン (methylnaltrexone)
NRS	疼痛評価スケール (numerical rating scale)
OAT	有機アニオントランスポーター (organic anion transporter)
OATP	有機アニオントランスポーターポリペプチド (organic anion transporter polypeptide)
OCT	有機カチオントランスポーター (organic cation transporter)
OIC	オピオイド誘発性便秘症 (opioid-induced constipation)
PAC-QOL	便秘に関する生活の質の評価, 患者報告型便秘 QOL 評価 (Patient Assessment of Constipation Quality of Life)
PAC-SYM	便秘の重症度の評価, 患者報告型便秘症状評価 (Patient Assessment Constipation of Symptom)
P-gp	P 糖蛋白質 (P-glycoprotein)
PK	薬物動態 (pharmacokinetic)
PS	パフォーマンスステータス (performance status)
Q/F	みかけのコンパートメント間のクリアランス (apparent inter-compartmental clearance)
QTc	補正 QT 間隔 (QT corrected for heart rate)
QTcF	Fridericia QTc
R <sub>AUC</sub>	AUC <sub>0-t</sub> の蓄積比 (accumulation ratio of AUC <sub>0-t</sub> )
RBC	赤血球数 (red blood cell)
R <sub>Cmax</sub>	C <sub>max</sub> より算出した蓄積比 (accumulation ratio of C <sub>max</sub> )
RMP	医薬品リスク管理計画 (risk management plan)
SaO <sub>2</sub>	動脈血酸素飽和度 (arterial oxygen saturation)
SBM	自発排便 (spontaneous bowel movement)
SD	Sprague-Dawley
S.D.	標準偏差 (standard deviation)
S.E.	標準誤差 (standard error)
[ <sup>35</sup> S]GTP $\gamma$ S	guanosine-5'-O' (3-[ <sup>35</sup> S]thio) triphosphate
SMQ	MedDRA 標準検索式 (Standardised MedDRA Queries)
t <sub>1/2</sub>	消失半減期 (elimination half-life)
t <sub>1/2,z</sub>	終末相消失半減期 (terminal elimination half-life)
t <sub>lag</sub>	吸収ラグタイム (lag time of absorption)
TEAE	治療中に発生した有害反応 (treatment-emergent adverse event)
T <sub>max</sub>	最高血漿中濃度到達時間 (time to maximum plasma concentration)
TSH	甲状腺刺激ホルモン (thyroid stimulating hormone)
UGT	ウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (uridine diphosphate glucuronosyltransferase)
V <sub>c</sub> /F	中央コンパートメントのみかけの分布容積 (apparent volume of distribution of central compartment)
V <sub>p</sub> /F	末梢コンパートメントのみかけの分布容積 (apparent volume of distribution of peripheral compartment)
VT	心室性頻脈 (ventricular tachycardia)
V <sub>z</sub> /F	終末相分布容積 (volume of distribution in terminal phase)
WBC	白血球数 (white blood cell)

## I. 概要に関する項目

### 1. 開発の経緯

オピオイド鎮痛薬は、主に中等度～高度の疼痛管理に広く用いられ、特にがん疼痛治療では中心的役割を果たしているが、多くの副作用が鎮痛効果達成や治療継続の障害となっている。なかでも便秘はオピオイド鎮痛薬治療を受けている患者の 40%～80%に認められ<sup>1)4)</sup>、耐性が生じにくく、患者負担が大きいことから、オピオイド鎮痛薬による疼痛管理の妨げとなっているといわれている<sup>2)5)</sup>。オピオイド誘発性便秘症 (opioid-induced constipation : OIC) の治療薬の開発は、さまざまな医療現場の疼痛管理で重要なオピオイド鎮痛薬の有用性と受容性を高めるものと期待されていた。

オピオイド受容体には $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$ 受容体があり、モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル、トラマドール等、多くのオピオイド鎮痛薬による鎮痛作用は主に中枢の $\mu$ オピオイド受容体を介して発現する。便秘をはじめとする胃腸障害は、主に消化管に存在する末梢の $\mu$ オピオイド受容体へのオピオイドの結合に起因し、消化管運動の抑制（筋緊張、蠕動運動の抑制、胃内容排出の抑制、消化管輸送の抑制）、消化管神経活動の抑制（サブスタンス P やアセチルコリン放出の抑制）及びイオンや腸液分泌の減少等が複合的に起こり、その結果として固形便や排便障害、膨満感、腹痛等を伴う便秘が引き起こされると考えられている<sup>6)</sup>。

塩野義製薬株式会社では、これらのオピオイド鎮痛薬の薬理学的特性に基づき、オピオイド誘発性便秘症の治療薬の開発を開始した。オピオイド鎮痛薬の鎮痛作用に影響を与えず、経口投与可能な便秘改善作用を有する化合物として、末梢の $\mu$ オピオイド受容体拮抗薬を探索し、経口吸収性を保ちかつ血液脳関門の透過性を極めて低くした、末梢性 $\mu$ オピオイド受容体拮抗薬ナルデメジンが開発品として選定された。非臨床試験で、ナルデメジンは腸管でのオピオイドの消化管運動、消化管神経活動の抑制作用に対して強力な拮抗作用を有することにより便秘改善作用を示し、これらの作用を示す用量では中枢神経系を介するオピオイド鎮痛薬の鎮痛作用に影響する可能性は低いことが示された。

OIC を有する患者を対象に行った国内第Ⅲ相臨床試験 (V9236) において、OIC に対する本剤の有効性及び安全性が確認されたことから、2017年3月に「オピオイド誘発性便秘症」を適応として承認された。なお、海外でも米国において2017年3月に「非がん性慢性疼痛成人患者でのオピオイド誘発性便秘症」を適応症として承認された。

### 2. 製品の治療学的特性

- (1) スインプロイク錠は、国内初の末梢性 $\mu$ オピオイド受容体拮抗薬であり、1日1回1錠投与のOIC治療薬である。
- (2) OIC を有する患者の自発排便 (SBM) \*1 のレスポンド率\*2 及び回数をプラセボと比較し、有意に改善した。（国内第Ⅲ相がん患者対象検証試験）（「V.5.(4) 検証的試験」の項参照）  
\*1：レスキュー緩下薬投与後24時間以内の排便を除く排便  
\*2：SBM回数が3回/週以上かつベースラインから1回/週以上増加した患者の割合
- (3) OIC を有する患者において、いきみや残便感を伴わない排便回数を、プラセボと比較して有意に増加させた。（「V.5.(4) 検証的試験」の項参照）
- (4) オピオイド鎮痛薬の投与量にかかわらず、OIC を改善した。（国内第Ⅲ相がん患者対象検証試

- 験) (「V.5.(4) 検証的試験」の項参照)
- (5) オピオイド鎮痛薬の鎮痛作用に影響する可能性は低いことが示された。(「V.5.(4) 1) ① 国内第Ⅲ相がん患者対象検証試験」及び「V.5.(4) 2) ② 国内第Ⅲ相非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験」参照)
- (6) 長期投与試験において投与 2 週目以降も OIC 改善効果が持続した。(「V.5.(4) 検証的試験」の項参照)
- (7) OIC を有するがん患者を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象症例 224 例中、副作用(臨床検査値異常変動を含む)は 67 例(29.9%)に認められた。  
OIC を有する非がん性慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象症例 53 例中、副作用(臨床検査値異常変動を含む)は 17 例(32%)に認められた。(「Ⅷ. 8. (2) その他の副作用」の項参照)
- (8) 重大な副作用：重度の下痢があらわれることがある。(「Ⅷ. 8. (1) 重大な副作用と初期症状」の項参照)

### 3. 製品の製剤学的特性

スインプロイク錠は、国内初の末梢性  $\mu$  オピオイド受容体拮抗薬であり、1 日 1 回 1 錠投与の OIC 治療薬である。

### 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
医薬品リスク管理計画 (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	無	
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	

参照先：<https://www.shionogi.co.jp/med/products/index.html>



## 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。（「I. 6. RMPの概要」の項参照）

### (2) 流通・使用上の制限事項

該当しない

## 6. RMPの概要

表 I -1 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】
・下痢	・オピオイド離脱症候群 ・オピオイドの鎮痛作用の減弱 ・消化管穿孔 ・心血管系事象	・該当なし
有効性に関する検討事項		
・使用実態下における有効性		
↓上記に基づく安全性監視のための活動		↓上記に基づくリスク最小化のための活動
医薬品安全性監視計画の概要		リスク最小化計画の概要
通常 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動		通常 <small>の</small> リスク最小化活動
・自発報告、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		・添付文書による情報提供
追加 <small>の</small> 医薬品安全性監視活動		追加 <small>の</small> リスク最小化活動
・使用成績調査（がん患者を対象とした調査） ・特定使用成績調査（非がん性慢性疼痛患者を対象とした長期投与に関する調査）		・該当なし
有効性に関する調査・試験の計画の概要		
・使用成績調査（がん患者を対象とした調査） ・特定使用成績調査（非がん性慢性疼痛患者を対象とした長期投与に関する調査）		

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

スインプロイク<sup>®</sup>錠0.2mg

(2) 洋名

Symproic<sup>®</sup> Tablets

(3) 名称の由来

Control Symptoms of OIC

### 2. 一般名

(1) 和名（命名法）

ナルデメジントシル酸塩（JAN）

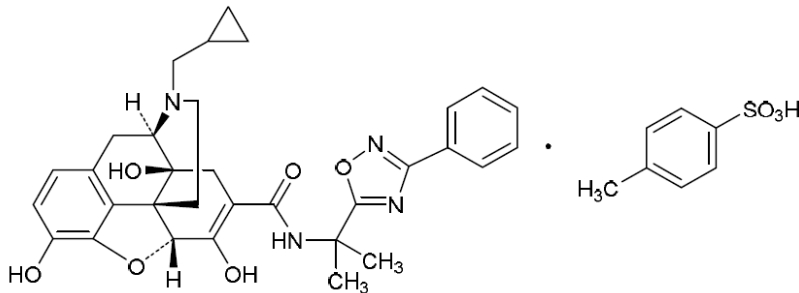
(2) 洋名（命名法）

Naldemedine Tosilate（JAN）, Naldemedine（INN）

(3) ステム

オピオイド受容体拮抗薬：nal-

### 3. 構造式又は示性式



### 4. 分子式及び分子量

分子式：C<sub>32</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>・C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S

分子量：742.84

### 5. 化学名（命名法）又は本質

(5*R*)-17-(Cyclopropylmethyl)-6,7-didehydro-4,5-epoxy-3,6,14-trihydroxy-*N*-[2-(3-phenyl-1,2,4-oxadiazol-5-yl)propan-2-yl]morphinan-7-carboxamide mono(4-methylbenzenesulfonate)  
(IUPAC)

### 6. 慣用名，別名，略号，記号番号

治験成分記号：S-297995

### Ⅲ. 有効成分に関する項目

#### 1. 物理化学的性質

##### (1) 外観・性状

白色～微褐色の粉末である。

##### (2) 溶解性

表Ⅲ－1 溶解性

(測定温度 25℃)

溶媒	溶質 1 g を溶かすに要する溶媒量*		日本薬局方による溶解性の用語
ジメチルスルホキシド	1 mL 以上	10 mL 未満	溶けやすい
メタノール	10 mL 以上	30 mL 未満	やや溶けやすい
水	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
エタノール (99.5)	100 mL 以上	1000 mL 未満	溶けにくい
アセトニトリル	1000 mL 以上	10000 mL 未満	極めて溶けにくい

\*：日局 17 通則 30 による

##### (3) 吸湿性

吸湿性はない。

##### (4) 融点（分解点），沸点，凝固点

明確な融点は示さない。

##### (5) 酸塩基解離定数

pKa：5.40 及び 9.46

##### (6) 分配係数

1.02 [1-オクタノール/水]

##### (7) その他の主な示性値

- 1) 旋光度  $[\alpha]_D^{25}$ ：-202°
- 2) 飽和水溶液（24℃）の pH：4.34

#### 2. 有効成分の各種条件下における安定性

表Ⅲ－2 有効成分の安定性

試験の種類		保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験		30℃/65%RH, 遮光	ポリエチレン袋 (二重)	36 ヶ月	変化なし
加速試験		40℃/75%RH, 遮光	ポリエチレン袋 (二重)	6 ヶ月	変化なし
苛酷試験	加温	50℃, 遮光	ガラス瓶・密栓	6 ヶ月	変化なし
	加湿	25℃/85%RH, 遮光	シャーレ	6 ヶ月	変化なし
	加温・加湿	40℃/75%RH, 遮光	ガラス瓶・開栓	6 ヶ月	変化なし
	曝光	25℃, D65 ランプ (4000 lx)	シャーレ+ポリ塩化 ビニリデンフィルム	120 万 lx・hr *	変化なし

\*：総近紫外放射エネルギーとして 200 W・h/m<sup>2</sup> 以上

試験項目：性状，確認試験，旋光度，類縁物質，水分，含量，結晶形，粒子径

### 3. 有効成分の確認試験法，定量法

#### (1) 確認試験法

- 1) 紫外可視吸光度測定法
- 2) 赤外吸収スペクトル測定法

#### (2) 定量法

液体クロマトグラフィー

## IV. 製剤に関する項目

### 1. 剤形

#### (1) 剤形の区別

本剤はフィルムコーティング錠である。

#### (2) 製剤の外観及び性状

表IV-1 剤形, 外観及び性状

販売名	スインプロイク錠 0.2mg		
性状・剤形	黄色の円形のフィルムコーティング錠である。		
外形	 表面	 裏面	 側面
大きさ	直径 約 6.5mm 厚さ 約 3.5mm		
質量	約 0.12g		

#### (3) 識別コード

表IV-2 識別コード

販売名	スインプロイク錠 0.2mg
識別コード	Ⓒ 222 : 0.2
記載場所	錠剤、PTP シート

#### (4) 製剤の物性

該当資料なし

#### (5) その他

該当しない

### 2. 製剤の組成

#### (1) 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

表IV-3 有効成分（活性成分）の含量及び添加剤

販売名	スインプロイク錠 0.2mg
有効成分	1錠中 ナルデメジントシル酸塩 0.2604mg (ナルデメジンとして 0.2mg に相当)
添加剤	D-マンニトール、クロスカルメロースナトリウム、ステアリン酸 マグネシウム、ヒプロメロース、タルク、黄色三二酸化鉄

#### (2) 電解質等の濃度

該当しない

#### (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

有効成分の分解生成物

#### 6. 製剤の各種条件下における安定性

表Ⅳ-4 製剤の安定性

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
長期保存試験	25°C/60%RH, 遮光	PTP+アルミニウム袋	36ヵ月	変化なし
加速試験	40°C/75%RH, 遮光	PTP+アルミニウム袋	6ヵ月	変化なし
苛酷試験 (曝光)	25°C/60%RH, D65ランプ	シャーレ+ポリ塩化ビ ニリデンフィルム	120万lx・hr *	類縁物質が増加

\*：総近紫外放射エネルギーとして 200 W・h/m<sup>2</sup>以上

試験項目：性状，確認試験，類縁物質，水分，製剤均一性，溶出性及び含量

表Ⅳ-5 製剤の安定性（苛酷試験：アルミニウム袋開封後の PTP 包装品の安定性）

試験	保存条件	包装形態	保存期間	結果
アルミニウム 袋開封状態で の試験	25°C/60%RH	PTP（遮光）	12ヵ月	変化なし

試験項目：性状，類縁物質，溶出性，含量，水分

社内資料（2016）

#### 7. 調製法及び溶解後の安定性

該当しない

#### 8. 他剤との配合変化（物理化学的变化）

該当しない

#### 9. 溶出性

日局一般試験法「溶出試験法パドル法」により試験を行うとき，これに適合する。

試験液：溶出試験第2液

回転数：50 rpm

界面活性剤：使用せず

分析法：液体クロマトグラフィー

#### 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

スインプロイク錠 0.2 mg：14錠 [14錠（PTP）×1]

50錠 [10錠（PTP）×5]

(3) 予備容量

該当しない

(4) 容器の材質

PTP 包装

PTP シート：ポリプロピレン，アルミニウム

**11. 別途提供される資材類**

該当しない

**12. その他**

該当しない

## V. 治療に関する項目

### 1. 効能又は効果

オピオイド誘発性便秘症

### 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

通常、成人にはナルデメジンとして1回0.2 mgを1日1回経口投与する。

#### (2) 用法及び用量の設定経緯・根拠

##### 1) 用法について

OICを有する患者対象試験では、がん患者・非がん慢性疼痛患者、国内・海外に関わらず投与方法は1日1回で実施し、有効性が確認された。

海外で実施したバイオアベイラビリティ及び食事の影響検討試験(V921A)では、商用製剤0.2 mg錠をFood and Drug Administration (FDA)標準の高脂肪/高カロリー食摂取後に投与した結果、空腹時投与と比較して最高血漿中濃度( $C_{max}$ )は35%減少し、最高血漿中濃度到達時間( $T_{max}$ )は空腹時の0.75時間から2.50時間に延長した。一方、投与開始から最終測定時点までの血漿中薬物濃度-時間曲線下面積( $AUC_{0-last}$ )及び無限大時間までのAUC( $AUC_{0-inf}$ )に顕著な差がなかったことから、食事により吸収速度は低下するが、吸収率は低下しないと考えられた。消失相では、空腹時投与と食後投与において同様な血漿中濃度推移を示した。また、10 mg錠を用いて国内で実施した錠剤のバイオアベイラビリティ及び食事の影響検討試験(V9212)でも、空腹時投与と比較して食後投与において $C_{max}$ 及びAUCは低下したが、その程度は小さかった。これらの結果から、ナルデメジンの薬物動態に及ぼす食事の影響は臨床的には小さく、食事条件の設定は不要と考えた。

##### 2) 用量について

国内のがん患者対象用量設定試験(V9222)の結果から、至適用量として0.2 mgを選択し、がん患者対象検証試験(V9236)でプラセボに対する優越性を検証した。

用量設定試験(V9222)で主要評価項目とした、治療期2週間における1週間あたりのSBM回数のベースラインからの変化量(調整平均±標準誤差)は、主要な有効性解析対象集団とした最大の解析対象集団(FAS)では、0.1 mg群で $3.43 \pm 0.69$ 回、0.2 mg群で $4.75 \pm 0.67$ 回、0.4 mg群で $7.29 \pm 0.68$ 回、プラセボ群で $1.50 \pm 0.68$ 回であり、本剤のいずれの用量群もプラセボ群と比較して有意差が認められた( $p = 0.0465$ ,  $p = 0.0007$ ,  $p < 0.0001$ )。また、0.1 mg群と0.4 mg群との間、及び0.2 mg群と0.4 mg群との間に有意差が認められた( $p < 0.0001$ ,  $p = 0.0083$ )。副次評価項目とした治療期2週間のSBMレスポンス率(1週間あたりのSBM回数が3回以上かつSBM回数のベースラインからの変化量が1以上の被験者の割合)では0.2 mg群と0.1 mg群との間及び0.4 mg群と0.1 mg群との間では有意差が認められたが( $p = 0.0163$ ,  $p = 0.0032$ )、0.2 mg群と0.4 mg群の間では有意差は認められなかった。また、 $C_{max}$ 及びAUCは0.1 ~ 0.4 mgの範囲で用量比例的に



増大した。これらのことから、十分な有効性を示すには 0.2 mg 以上が必要と考えた。一方、0.4 mg 群の胃腸障害に関連する有害事象、特に下痢の発現頻度が 0.2 mg 群と比較して高かった（下痢の有害事象発現頻度が 0.1 mg 群：26.8%，0.2 mg 群：39.7%，0.4 mg 群：51.8%，プラセボ群：25.0%）。

本剤の薬理作用及び OIC の発症機序から、OIC に対して有効性を示す用量はがん患者と非がん性慢性疼痛患者で同一であると考えられる。海外の非がん性慢性疼痛患者対象用量設定試験（V9221）でも、国内のがん患者対象用量設定試験（V9222）と同様に、C<sub>max</sub> 及び AUC は 0.1 ～ 0.4 mg の範囲で用量比例的に増大し、主要評価項目とした SBM 回数のベースラインからの変化量で、0.2 mg 群及び 0.4 mg 群ではプラセボ群との間に有意差が認められたが（ $p=0.0014$ ， $p=0.0003$ ），0.1 mg 群とプラセボ群との間に有意差が認められなかったことから、国内のがん患者対象用量設定試験（V9222）と同様に、本剤が OIC に対して十分な有効性を示すには 0.2 mg 以上が必要と考えた。一方、海外の用量設定試験（V9221）でも 0.4 mg 群の胃腸障害に関連する有害事象の発現頻度が 0.2 mg 群と比較して高かった（腹痛の有害事象発現頻度が 0.1 mg 群：4.9%，0.2 mg 群：8.3%，0.4 mg 群：14.8%，プラセボ群：1.6%。下痢の有害事象発現頻度が 0.1 mg 群：4.9%，0.2 mg 群：5.0%，0.4 mg 群：18.0%，プラセボ群：4.9%）。

以上の 2 つの用量設定試験（V9222，V9221）から、がん患者、非がん性慢性疼痛患者に関わらず、本剤の至適用量として 0.2 mg を選択した。

本剤 0.2 mg を用いて国内のがん患者対象検証試験（V9236）及び海外の非がん性慢性疼痛患者対象検証試験（V9231，V9232）を実施した結果、主要評価項目とした SBM レスポンダー率において 0.2 mg のプラセボに対する優越性が検証された。

安全性に関しては、本剤の薬理作用に起因する有害事象と考えられる下痢の発現頻度が高かったものの、本剤 0.2 mg の安全性はがん患者・非がん性慢性疼痛患者、国内・海外に関わらず概ね良好であった。また、長期投与時も特別な安全性への懸念はなかった。

なお、国内のがん患者対象継続投与試験（V9237，治療期 12 週間）及び非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験（V9238，V9239，治療期 48 週間）では、胃腸障害の有害事象（目安として中等度以上）等 QOL の低下が懸念される場合には、レスキュー緩下薬及び定時緩下薬を中止後、本剤の休薬又は 0.1 mg への減量を許容した。しかし、これらの 3 試験で 0.1 mg を使用した被験者は 184 例中 5 例（2.7%）であり、このうち 3 例は 0.2 mg へ増量した。このように、がん患者、非がん性慢性疼痛患者のいずれも、ほとんどの被験者で 0.1 mg に減量することなく治療を継続できた、もしくは減量しても 0.2 mg への増量が必要と判断された被験者がみられたことから、0.1 mg への減量規定は不要と判断した。

以上の臨床試験成績から、本剤の用法・用量は「通常、成人にはナルデメジンとして 1 回 0.2 mg を 1 日 1 回経口投与する。」が適切であると判断した。

#### 4. 用法及び用量に関連する注意

##### 7. 用法・用量に関連する注意

オピオイドの投与を中止する場合は本剤の投与も中止すること。

(解 説)

本剤はオピオイドの末梢性作用に拮抗しオピオイド誘発性便秘症に効果を発揮する薬剤であることから、オピオイド投与中止とともに本剤の投与も中止すること。

## 5. 臨床成績

### (1) 臨床データパッケージ

表V-1 臨床データパッケージ

試験名 (試験番号)	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン	
生物薬剤学試験	錠剤のバイオアベイラビリティ (BA) 及び食事の影響 (FE) 検討試験 (V9212)	日本人 健康成人 15 例	日本	—	◎	◎	オープン, 3 群 3 期クロスオーバー
	商用製剤と治験用製剤との BA/FE 試験 (V921A)	米国人 健康成人 18 例	米国	—	◎	◎	オープン, 3 群 3 期クロスオーバー
臨床薬物動態 (PK) 試験	第 I 相単回投与試験 (V9211)	日本人 健康成人 56 例	日本	—	◎	◎	ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 用量漸増
	第 I 相反復投与試験 (V9213)	日本人 健康成人 36 例	日本	—	◎	◎	ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 用量漸増
	マスバランス試験 (V9215)	米国人 健康成人 12 例	米国	—	◎	◎	オープン
	腎機能障害患者での PK 試験 (V921B)	米国人 健康成人 9 例及び腎機能障害患者 32 例	米国	—	◎	◎	オープン, 並行群間
	肝機能障害患者での PK 試験 (V921C)	米国人 健康成人 8 例及び肝機能障害患者 16 例	米国	—	◎	◎	オープン, 並行群間
	P-gp 阻害薬シクロスポリンとの薬物相互作用 (DDI) 試験 (V9218)	米国人 健康成人 14 例	米国	—	◎	◎	ランダム化, オープン, 2 群 2 期クロスオーバー
	CYP3A 誘導薬リファンピシンとの DDI 試験 (V921D)	米国人 健康成人 14 例	米国	—	◎	◎	オープン, 1 群 2 期上乗せ
	CYP3A 阻害薬イトラコナゾール又はフルコナゾールとの DDI 試験 (V921E)	日本人 健康成人 28 例	日本	—	◎	◎	オープン, 1 群 2 期上乗せ
	Thorough QT/QTc 試験 (V9219)	米国人 健康成人 56 例	米国	—	◎	◎	ランダム化, 二重盲検, プラセボ及び実薬対照, 4 群 4 期クロスオーバー
有効性及び安全性試験	日韓後期第 II 相がん患者対象用量設定試験 (V9222)	オピオイド治療を受けている OIC を有するがん患者 226 例 (韓国人 12 例を含む)	日本 (一部は韓国で実施)	◎	◎	◎	ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間
	国内第 III 相がん患者対象検証試験 (V9236)	オピオイド治療を受けている OIC を有するがん患者 193 例	日本	◎	◎	◎	ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間
	海外第 II 相オピオイド誘発性消化管障害単回投与試験 (V9214)	オピオイド誘発性消化管障害, オピオイド高度耐性の慢性疼痛患者 72 例	米国	○	○	○	ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 用量漸増

試験名 (試験番号)	対象	実施国	有効性	安全性	薬物動態	試験デザイン	
有効性及び安全性試験	海外後期第Ⅱ相非がん性慢性疼痛患者対象用量設定試験 (V9221)	オピオイド治療を受けているOICを有する米国人非がん性慢性疼痛患者 243 例	米国	○	○	○	ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間
	海外第Ⅲ相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験-1 (V9231)	オピオイド治療を受けているOICを有する非がん性慢性疼痛患者 545 例	米国他	○	○	○	ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間
	海外第Ⅲ相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験-2 (V9232)	オピオイド治療を受けているOICを有する非がん性慢性疼痛患者 550 例	米国他	○	○	○	ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間
	海外第Ⅲ相非がん性慢性疼痛患者対象長期投与試験 (V9235)	オピオイド治療を受けているOICを有する非がん性慢性疼痛患者 1241 例	米国他	○	○	—	ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間
	国内第Ⅲ相がん患者対象継続投与試験 (V9237)	OICを有するがん患者 131 例	日本	◎	◎	—	オープンラベル
	国内第Ⅲ相非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238)	日本人のOICを有する非がん性慢性疼痛患者 43 例	日本	◎	◎	◎	オープンラベル
	国内第Ⅲ相非がん性慢性疼痛患者対象オキシコドン併用オープンラベル試験 (V9239)	非がん性の慢性疼痛に対してオキシコドン塩酸塩を使用し, OICが認められた日本人の非がん性慢性疼痛患者 10 例	日本	◎	◎	◎	オープンラベル
海外第Ⅰ相オピオイド誘発性嘔気嘔吐単回投与試験 (V9216)	米国人健康成人 80 例	米国	○	○	○	ランダム化, 二重盲検, プラセボ対照, 並行群間	

◎：評価資料, ○：参考資料, —：非検討若しくは評価の対象とせず

## (2) 臨床薬理試験

### 1) 第 I 相単回投与試験 (V9211 試験) <sup>7)</sup>

健康成人を対象に、ナルデメジン 0.1<sup>\*</sup>, 0.3<sup>\*</sup>, 1<sup>\*</sup>, 3<sup>\*</sup>, 10<sup>\*</sup>, 30<sup>\*</sup>及び 100<sup>\*</sup> mg を各群 8 例 (実薬 6 例, プラセボ 2 例) に空腹時単回経口投与した結果, 死亡, 重篤な副作用は認められなかった。

副作用はナルデメジン投与群では 42 例中 7 例 (17%) に 7 件認められ, 0.1<sup>\*</sup> mg で 6 例中 2 例 (33%) に, 下痢, 腹部不快感各 1 例 (17%), 0.3<sup>\*</sup> mg, 1<sup>\*</sup> mg 及び 3<sup>\*</sup> mg 群の各 6 例では副作用は認められず, 10<sup>\*</sup> mg 群で 6 例中 2 例 (33%) に, 下痢, 腹痛各 1 例 (17%), 30<sup>\*</sup> mg 群で 6 例中 1 例 (17%) に下痢, 100<sup>\*</sup> mg 群で 6 例中 2 例 (33%) に, 下痢, 腹痛各 1 例 (17%) が認められた。プラセボ群では 14 例中 1 例 (7%) に不快気分, 起立性低血圧が各 1 件認められた。

※: 承認外用量 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

### 2) 第 I 相反復投与試験 (V9213 試験) <sup>8)</sup>

健康成人を対象に、ナルデメジン 3<sup>\*</sup>, 10<sup>\*</sup>又は 30<sup>\*</sup> mg を各群 12 例 (実薬 9 例, プラセボ 3 例) に空腹時 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した結果, 死亡, 重篤な副作用は認められなかった。

副作用はナルデメジン投与群では 27 例中 5 例 (19%) に 6 件認められ, 3<sup>\*</sup> mg で 9 例中 2 例 (22%) に下痢, 10<sup>\*</sup> mg 群で 9 例中 1 例 (11%) に下痢, 30<sup>\*</sup> mg 群では 9 例中 2 例 (22%) に 3 件認められ, 内訳は下痢, 腹部不快感, 血中プロラクチン増加各 1 件であった。プラセボ群では 9 例中 1 例 (11%) に腹部膨満が認められた。

※: 承認外用量 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

### 3) Thorough QT/QTc 試験 (海外データ) (V9219 試験) <sup>9)</sup>

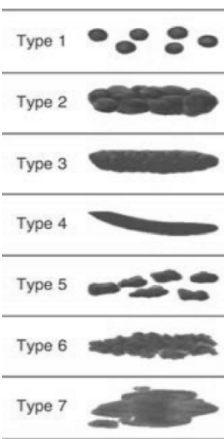







健康成人 56 例を対象に, 4 期クロスオーバー法により, ナルデメジン 0.2 mg, 1<sup>\*</sup>mg, プラセボ及びモキシフロキサシン 400 mg を空腹時単回経口投与したときの Fridericia 補正 QTc (QTcF) に対する影響を検討した。

その結果, ナルデメジン 0.2 mg 及び 1<sup>\*</sup> mg 投与後に観察された  $\Delta$ QTcF (QTcF のベースラインからの変化量) は, プラセボとほとんど差が認められなかった。プラセボで補正した  $\Delta$ QTcF の最大値は, ナルデメジン 0.2 mg 投与 4 時間後に 1.3 ms (90%信頼区間: -0.6 ~ 3.2 ms), ナルデメジン 1<sup>\*</sup> mg 投与 2 時間後に 0.6 ms (90%信頼区間: -1.4 ~ 2.5 ms) であった。これらの結果から, ICH E14 ガイダンスに従い, ナルデメジンの Thorough QT/QTc 試験の結果は陰性と判断した。

※: 承認外用量 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

### (3) 用量反応探索試験

日韓後期第Ⅱ相がん患者対象用量設定試験（V9222 試験）<sup>10)</sup>

目的	オピオイド鎮痛薬による治療を受けている OIC を有するがん患者を対象にナルデメジン 0.1 <sup>*</sup> , 0.2, 0.4 <sup>*</sup> mg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与したときの有効性, 安全性及び薬物動態を検討した。
試験デザイン	多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験 <sup>注</sup> 注：102 医療施設（日本施設 91, 韓国 11 施設）で実施された。
対象	オピオイド鎮痛薬による治療を受けている OIC を有するがん患者 226 例 [ナルデメジン投与群：170 例 (0.1 <sup>*</sup> mg/日群 56 例, 0.2 mg/日群 58 例, 0.4 <sup>*</sup> mg/日群 56 例), プラセボ群：56 例]
主な登録基準	<p>1) 18 歳以上の患者</p> <p>2) 割付前 14 日間のオピオイド鎮痛薬（定時投与）の投与量が安定している（割付日から 14 日前の投与量を基準として，変動幅が 0%～+50%以内）患者</p> <p>3) 割付前 14 日間におけるレスキュー緩下薬投与後 24 時間以内の排便を除く SBM 回数が 5 回以下で，かつすべての排便の 25%以上において下記いずれか 1 つ以上の症状が確認できる患者</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・排便時のいきみ [いきみ症状スコアが 2（中等度）以上] <sup>注1</sup></li> <li>・残便感</li> <li>・硬便又は兎糞状便（ブリストル便形状スケールが 1 又は 2）<sup>注2</sup></li> </ul> <p>4) 経口薬剤，食事及び飲料の摂取が可能な患者</p> <p>5) 歩行及び日常活動が介助なしで可能な患者 [Eastern Cooperative Oncology Group（米国東海岸がん臨床試験グループ：ECOG）の PS が 2 以下]</p> <p>注 1：排便時いきみスコア：被験者が排便時のいきみの程度を 5 段階（0 = なし，1 = 軽度，2 = 中等度，3 = 高度，4 = 非常に高度）で評価し，患者日誌に記録した。</p> <p>注 2：ブリストル便形状スケール（Bristol stool scale：BSS）：被験者が以下の 7 段階の形状から最も近いものを選択し，患者日誌に記録した。</p>  <p>Type 1  1 = 硬くてコロコロの兎糞状の便（排便困難な便）</p> <p>Type 2  2 = ソーセージ状であるが硬い便</p> <p>Type 3  3 = 表面にひび割れのあるソーセージ状の便</p> <p>Type 4  4 = 表面がなめらかで柔らかいソーセージ状，あるいは蛇のようなとぐろを巻く便</p> <p>Type 5  5 = はっきりとしたしわのある柔らかい半分固形の（容易に排便できる）便</p> <p>Type 6  6 = 境界がほぐれて，ふにゃふにゃの不定形の小片便，泥状の便</p> <p>Type 7  7 = 水様で，固形物を含まない液体状の便</p>
主な除外基準	<p>1) 過去に投与経験のない新たながん化学療法をスクリーニング期に実施又は治療期に予定している患者</p> <p>2) 過去に投与経験があるがん化学療法で，その治療エピソードから消化管機能へ明らかに影響があると判断されるがん化学療法をスクリーニング期に実施又は治療期に予定している患者</p> <p>3) 消化管機能へ明らかに影響があると判断される手術，処置あるいは放射線療法をスクリーニング期に実施又は治療期に予定している患者</p> <p>4) 便秘の主な原因として，オピオイド鎮痛薬以外が考えられる患者（例：機械的腸閉塞）</p>

主な除外基準	<p>5) 便秘に伴う重篤な合併症を引き起こすリスクを有する患者，コントロールできない高度な便秘を有する患者，あるいは割付前 7 日以内に 1 回も排便がなかった患者</p> <p>6) 腹部 X 線検査により，臨床的に重大な胃腸障害〔例：麻痺性イレウス，消化管機能に影響を及ぼす腹膜播種や腹膜がん，消化管の重大な構造異常（例：癒痕，閉塞等）〕が認められる患者</p>												
試験方法	<p>14 ～ 28 日間のスクリーニング期の後，ナルデメジン 0.1<sup>*</sup>，0.2，0.4<sup>*</sup> mg/日群又はプラセボ群に割付け 1 日 1 回 14 日間経口投与した。スクリーニング期及び治療期は，定時緩下薬を用法・用量を変更せず継続することとした。また，定時オピオイド鎮痛薬の減量，用法変更，薬剤変更あるいは剤形変更は不可とした。</p>												
評価項目	<p>有効性</p> <p>&lt; 主要評価項目 &gt;</p> <p>治療期 2 週間における 1 週間あたりの SBM<sup>注1</sup> 回数のベースラインからの変化量</p> <p>&lt; 副次評価項目 &gt;</p> <p>治療期 2 週間及び各週において，1 週間あたりの SBM 回数<sup>注2</sup> が 3 回以上かつ SBM 回数のベースラインからの変化量<sup>注3</sup> が 1 以上であった被験者の例数（SBM レスポンダー例数）及びその割合（SBM レスポンダー率） 等</p> <p>安全性</p> <p>副作用，退薬症候評価（COWS<sup>注4</sup>），疼痛強度評価（NRS<sup>注5</sup>），定時オピオイド鎮痛薬の投与量 等</p> <p>注 1：SBM；レスキュー緩下薬投与後 24 時間以内の排便を除く排便。被験者が記録した患者日誌の排便日時，便秘に対するレスキュー緩下薬の使用状況に基づき計数した。</p> <p>注 2：1 週間あたりの SBM 回数 = 7 × (観測期間中の総 SBM 回数) / (観測日数)</p> <p>注 3：SBM 回数のベースラインからの変化量 = (治療期 2 週間における 1 週間あたりの SBM 回数) - (割付前 14 日間における 1 週間あたりの SBM 回数)</p> <p>注 4：COWS (Clinical Opioid Withdrawal Scale)；退薬症候評価<sup>11)</sup></p> <p>下記 11 項目症状についてそれぞれ 3 ～ 5 段階で評価する。合計スコアにより 4 段階 (5 ～ 12：軽度，13 ～ 24：中等度，25 ～ 36：やや高度，36 超：高度) に分類する。</p> <table border="0" data-bbox="544 1223 1437 1317"> <tr> <td>1. 安静時脈拍数</td> <td>2. 発汗</td> <td>3. 落ち着きのなさ</td> <td>4. 瞳孔の大きさ</td> </tr> <tr> <td>5. 骨及び関節痛</td> <td>6. 鼻汁及び涙</td> <td>7. 消化器不調</td> <td>8. 振戦</td> </tr> <tr> <td>9. あくび</td> <td>10. 不安及び過敏</td> <td>11. 鳥肌様皮膚</td> <td></td> </tr> </table> <p>注 5：NRS (Numerical Rating Scale)；疼痛評価スケール。痛みを「0：痛みなし」～「10：これ以上ない痛み (これまで経験した一番強い痛み)」までの 11 段階に分け，痛みの程度を数字で選択する。</p>	1. 安静時脈拍数	2. 発汗	3. 落ち着きのなさ	4. 瞳孔の大きさ	5. 骨及び関節痛	6. 鼻汁及び涙	7. 消化器不調	8. 振戦	9. あくび	10. 不安及び過敏	11. 鳥肌様皮膚	
1. 安静時脈拍数	2. 発汗	3. 落ち着きのなさ	4. 瞳孔の大きさ										
5. 骨及び関節痛	6. 鼻汁及び涙	7. 消化器不調	8. 振戦										
9. あくび	10. 不安及び過敏	11. 鳥肌様皮膚											

※：承認外用量（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

結果	有効性 <主要評価項目> 治療期 2 週間における 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量は、 いずれの用量群もプラセボ群と比較して有意差が認められた。																														
	<b>表 V-2 治療期 2 週間における 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの 変化量</b>																														
	<table border="1"> <thead> <tr> <th></th> <th>プラセボ群 (n = 56)</th> <th>0.1<sup>**</sup> mg/日群 (n = 55)</th> <th>0.2 mg/日群 (n = 58)</th> <th>0.4<sup>**</sup> mg/日群 (n = 56)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ベースライン<sup>註</sup>の 1 週間あたりの SBM 回数 (平均値±標準偏差)</td> <td>0.99 ± 0.79</td> <td>0.95 ± 0.82</td> <td>1.04 ± 0.92</td> <td>1.06 ± 0.91</td> </tr> <tr> <td>治療期における 1 週間あたりの SBM 回数 (平均値±標準偏差)</td> <td>2.49 ± 2.95</td> <td>4.39 ± 3.56</td> <td>5.79 ± 3.74</td> <td>8.35 ± 8.35</td> </tr> <tr> <td>SBM 回数の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差)</td> <td>1.50 ± 0.68</td> <td>3.43 ± 0.69</td> <td>4.75 ± 0.67</td> <td>7.29 ± 0.68</td> </tr> <tr> <td>SBM 回数の変化量の群間差 (ナルデメジン群-プラセボ群) [95%信頼区間]</td> <td>—</td> <td>1.93 [0.03, 3.83]</td> <td>3.25 [1.38, 5.13]</td> <td>5.79 [3.90, 7.68]</td> </tr> <tr> <td>p 値<sup>a)</sup></td> <td>—</td> <td>0.0465</td> <td>0.0007</td> <td>&lt; 0.0001</td> </tr> </tbody> </table>		プラセボ群 (n = 56)	0.1 <sup>**</sup> mg/日群 (n = 55)	0.2 mg/日群 (n = 58)	0.4 <sup>**</sup> mg/日群 (n = 56)	ベースライン <sup>註</sup> の 1 週間あたりの SBM 回数 (平均値±標準偏差)	0.99 ± 0.79	0.95 ± 0.82	1.04 ± 0.92	1.06 ± 0.91	治療期における 1 週間あたりの SBM 回数 (平均値±標準偏差)	2.49 ± 2.95	4.39 ± 3.56	5.79 ± 3.74	8.35 ± 8.35	SBM 回数の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差)	1.50 ± 0.68	3.43 ± 0.69	4.75 ± 0.67	7.29 ± 0.68	SBM 回数の変化量の群間差 (ナルデメジン群-プラセボ群) [95%信頼区間]	—	1.93 [0.03, 3.83]	3.25 [1.38, 5.13]	5.79 [3.90, 7.68]	p 値 <sup>a)</sup>	—	0.0465	0.0007	< 0.0001
		プラセボ群 (n = 56)	0.1 <sup>**</sup> mg/日群 (n = 55)	0.2 mg/日群 (n = 58)	0.4 <sup>**</sup> mg/日群 (n = 56)																										
	ベースライン <sup>註</sup> の 1 週間あたりの SBM 回数 (平均値±標準偏差)	0.99 ± 0.79	0.95 ± 0.82	1.04 ± 0.92	1.06 ± 0.91																										
	治療期における 1 週間あたりの SBM 回数 (平均値±標準偏差)	2.49 ± 2.95	4.39 ± 3.56	5.79 ± 3.74	8.35 ± 8.35																										
	SBM 回数の変化量 (最小二乗平均値±標準誤差)	1.50 ± 0.68	3.43 ± 0.69	4.75 ± 0.67	7.29 ± 0.68																										
SBM 回数の変化量の群間差 (ナルデメジン群-プラセボ群) [95%信頼区間]	—	1.93 [0.03, 3.83]	3.25 [1.38, 5.13]	5.79 [3.90, 7.68]																											
p 値 <sup>a)</sup>	—	0.0465	0.0007	< 0.0001																											
注：投与開始前 14 日から投与開始時まで。																															
a)：投与群を固定効果，1 週間あたりの SBM 回数のベースライン値を共変量とした共分散分析モデル，有意水準両側 5%，高用量群からの閉手順により検定の多重性を調整																															

※：承認外用量（「V.3. 用法及び用量」の項参照）



結果

<副次評価項目>

治療期 2 週間及び各週における SBM レスポンダー率

治療期 2 週間及び各週における SBM レスポンダー率を表 V-3 に示す。治療期 2 週間の SBM レスポンダー率は、0.1\* mg/日群で 56.4%、0.2 mg/日群で 77.6%、0.4\* mg/日群で 82.1%、プラセボ群で 37.5%であった。いずれの用量群もプラセボ群と比較して SBM レスポンダー率が有意に高かった。0.1\* mg/日群との比較でも、0.2 mg/日群及び 0.4\* mg/日群は有意にレスポンダー率が高かった。0.2 mg/日群と 0.4\* mg/日群の間では有意差は認められなかった。

表 V-3 治療期 2 週間及び各週の SBM レスポンダー率

評価期間 投与群	n	レスポンダー率	95%信頼区間 a)	群間比較 対プラセボ			対	対
				群間差 (標準誤差)	群間差の 95%信頼区間	p 値 b)	0.1 mg/日	0.2 mg/日
2 週間								
プラセボ	56	37.5% (21/56)	24.9%, 51.5%	—	—	—	—	—
0.1* mg/日	55	56.4% (31/55)	42.3%, 69.7%	18.9% (9.3%)	0.6%, 37.1%	0.0464	—	—
0.2 mg/日	58	77.6% (45/58)	64.7%, 87.5%	40.1% (8.5%)	23.5%, 56.7%	<0.0001	0.0163	—
0.4* mg/日	56	82.1% (46/56)	69.6%, 91.1%	44.6% (8.2%)	28.5%, 60.8%	<0.0001	0.0032	0.5445
1 週目								
プラセボ	56	41.1% (23/56)	28.1%, 55.0%	—	—	—	—	—
0.1* mg/日	55	63.6% (35/55)	49.6%, 76.2%	22.6% (9.2%)	4.5%, 40.7%	0.0173	—	—
0.2 mg/日	58	81.0% (47/58)	68.6%, 90.1%	40.0% (8.3%)	23.6%, 56.3%	<0.0001	0.0383	—
0.4* mg/日	56	87.5% (49/56)	75.9%, 94.8%	46.4% (7.9%)	30.9%, 62.0%	<0.0001	0.0034	0.3439
2 週目 (LOCF <sup>†</sup> )								
プラセボ	56	32.1% (18/56)	20.3%, 46.0%	—	—	—	—	—
0.1* mg/日	55	52.7% (29/55)	38.8%, 66.3%	20.6% (9.2%)	2.6%, 38.6%	0.0282	—	—
0.2 mg/日	58	67.2% (39/58)	53.7%, 79.0%	35.1% (8.8%)	17.9%, 52.3%	0.0002	0.1152	—
0.4* mg/日	56	73.2% (41/56)	59.7%, 84.2%	41.1% (8.6%)	24.2%, 57.9%	<0.0001	0.0254	0.4859

a) : Clopper-Pearson 法, b) : カイ二乗検定

† : LOCF (Last Observation Carried Forward) ; 投与終了時の値が得られていない症例について、最終観察時点での測定値で代用する方法。

安全性

(1) 副作用(臨床検査値異常変動を含む)は安全性評価対象例 170 例中 82 例(48.2%)に 145 件認められ、主なものは下痢 63 例 (37.1%)、腹痛 6 例 (3.5%)、悪心、尿中蛋白陽性各 4 例 (2.4%) であった。各投与群の副作用は、0.1\* mg/日群では 56 例中 23 例 (41%) に 38 件認められ、主なものは下痢 14 例 (25%)、尿中蛋白陽性 3 例 (5%) であった。0.2 mg/日群では 58 例中 27 例 (47%) に 47 件認められ、主なものは下痢 21 例 (36%)、上腹部痛 3 例 (5%) であった。0.4\* mg/日群では 56 例中 32 例 (57%) に 60 件認められ、主なものは下痢 28 例 (50%)、腹痛 3 例 (5%) であった。プラセボ群では 56 例中 22 例 (39%) に 36 件認められ、主なものは下痢 13 例 (23%) であった。重篤な副作用は 0.1\* mg/日群で胃腸出血が 1 例認められた。重篤な副作用の症例について下記に示した。

※ : 承認外用量 (「V.3. 用法及び用量」の項参照)

投与群	重篤な副作用	詳細
結果	0.1 <sup>*</sup> mg/日群 胃腸出血	<p>[年齢・性] 76歳・女性  [病歴] 便秘，痔瘻，胃腸吻合，総胆管空腸吻合  [併用薬・併用療法]<sup>*</sup>  オキシコドン塩酸塩水和物，酸化マグネシウム，ピコスルファートナトリウム水和物  <sup>*</sup>：重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法</p> <p>[経過]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>投与開始1年1ヵ月程前：痔瘻を発症</li> <li>投与開始2ヵ月程前：内視鏡；逆流性食道炎，食道裂孔ヘルニア滑脱型，慢性胃炎，他臓器癌十二指腸直接浸潤。</li> <li>投与開始14日前：本試験同意，スクリーニング開始</li> <li>投与開始2日前：胃がムカムカしていた（発現日聴取）。</li> <li>投与開始日：治験薬投与開始</li> <li>投与2日目：胃痛あり（日誌に記載あり。TELにて聴取，胃痛がおさまらないようならTELするように伝える）。</li> <li>投与4日目：食事を普通にとれて，体調がよいとのこと（TELにて確認）</li> <li>投与5日目：夕食は食欲なく，ご飯2口，豚肉2枚。その後21時過ぎに，春雨サラダ，きなこヨーグルトを摂取。</li> <li>投与6日目（発現日，投与中止日）：朝方（2時頃）トイレに行った際，吐血（褐色～チョコレート色・茶碗1～2杯）し，少し意識が遠のいたとのこと（「消化管出血」が発現）。救急外来受診。意識 clear，BP 81/50（従来 100 程度），HR 90，SaO<sub>2</sub> 100%，血圧低く，ショック状態。入院加療とする。HB 9.0，GOT 21，GPT 17，AMY 38，K 5.2。貧血あるも肝，膵酵素の上昇なし。</li> </ul> <p>内視鏡：食道；出血源なし。胃；前庭部小彎発赤，血管拡張症。小腸；異常所見なし，出血源なし。  内服薬（治験薬も含む）の投与を中止。  輸液用電解質液（開始液）500 mL（1日間），生理食塩液 500 mL（5日間），総合電解質輸液 500 mL（4日間），オメプラゾールナトリウム水和物注射剤（4日間），モルヒネ塩酸塩注射液 10 mg（11日間），含糖酸化鉄注射液（10日間）投与。</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>中止1日後：炭酸水素ナトリウム・無水リン酸二水素ナトリウム配合剤（坐剤）投与</li> <li>中止2日後：内視鏡；食道 - 食道裂孔ヘルニア滑脱型，マロリー・ワイス症候群。胃；慢性胃炎，前庭部小彎血管拡張症，胃術後，胃空腸吻合術後吻合部異常なし。十二指腸；他臓器癌十二指腸直接浸潤。小腸；異常所見なし。十二指腸球部にはPKの浸潤のため，スコープ通過できず。易出血性であり，貧血の原因は同部の影響と考えられる。</li> <li>中止3日後：胃空腸吻合部の部位の通過障害もなく出血もない（前日内視鏡にて）ので食事開始。昼食に5分粥食 1/2 摂取。19：33，下血。バイタルは変動なし。腹部症状なし。  CF：上行結腸～横行結腸，直腸の粘膜浮腫あり，腹膜炎による浮腫を疑う。活動的な出血はなし。絶飲食。</li> <li>中止4日後：ブドウ糖加アセテートリンゲル液 500 mL 投与（6日間）。</li> <li>中止5日後：CT；投与開始1ヵ月程前のCTと比較し，痔瘻＋リンパ節転移はわずかに増大。胃・十二指腸浸潤疑い。両側胸水，腹水；増加。ビタミン B1・糖・電解質・アミノ酸輸液 500 mL 投与（5日間）。</li> <li>中止9日後：下血なし。昼より食事開始。5分粥食 1/2 以上摂取。（「消化管出血」が軽快。）</li> </ul>
<p>(2) 退薬症候評価（COWS）及び定時オピオイド鎮痛薬の投与量  COWS スコア及び定時オピオイド鎮痛薬の投与量の投与1週目及び投与2週目におけるナルデメジン投与群のベースラインからの平均変化量は，3用量群のいずれもプラセボ群との間に有意差は認められなかった（Welch の t 検定）。</p>		
<p>(3) 疼痛強度評価（NRS）  治療期 2 週間における疼痛強度評価（NRS）のベースラインからの平均変化量は，0.1<sup>*</sup> mg/日群の投与 9，12 日目（p = 0.0327，p = 0.0420：Welch の t 検定），0.2 mg/日群の投与 12，14 日目（p = 0.0367，p = 0.0215：Welch の t 検定）でプラセボ群との間に有意差が認められた。</p>		

<用量設定の根拠>

主要評価項目とした SBM 回数のベースラインからの変化量，主な副次評価項目である SBM レスポンダー率共に，プラセボ群と比較してナルデメジンのいずれの投与群でも有意な改善が認められた。また，その他の副次評価項目でもナルデメジン 0.2 mg/日群，0.4<sup>\*</sup>mg/日群でプラセボ群に対して有意な効果が認められたが，0.1<sup>\*</sup>mg/日群では一部の評価項目でプラセボ群に対して有意差は認められなかった。

有害事象発現率はナルデメジン 0.4<sup>\*</sup>mg/日群で高い傾向が認められた。主な有害事象は胃腸障害であったが，いずれの事象もほとんどが軽度かつ一過性であった。ナルデメジン 0.2 mg/日群では胃腸障害が 47% (27 例/58 例) で発現し，プラセボ群の 30% (17 例/56 例) と比較して若干高い傾向が認められたが，中等度と判断された下痢及び上腹部痛の各 1 例を除き，すべて軽度であった。また，ナルデメジン 0.4<sup>\*</sup>mg/日群の胃腸障害の有害事象発現率は 54% (30 例/56 例) と，高い傾向がみられた。

退薬症候評価 (COWS) スコア及び定時オピオイド鎮痛薬の投与量の投与 1 週目及び投与 2 週目におけるナルデメジン投与群のベースラインからの変化量は，3 用量群のいずれもプラセボ群との間に有意差は認められなかった (Welch の t 検定)。

治療期 2 週間における疼痛強度評価 (NRS) のベースラインからの平均変化量は，0.1<sup>\*</sup> mg/日群の投与 9, 12 日目 ( $p = 0.0327$ ,  $p = 0.0420$  : Welch の t 検定)，0.2 mg/日群の投与 12, 14 日目 ( $p = 0.0367$ ,  $p = 0.0215$  : Welch の t 検定) でプラセボ群との間に有意差が認められた。ナルデメジンの  $C_{max}$  及び AUC は，0.1<sup>\*</sup> ~ 0.4<sup>\*</sup>mg の範囲で用量比例的に増大した。

以上の結果から，ナルデメジンの 0.2 mg/日が以降の検証試験で用いる適切な用量であると考えられた。

※：承認外用量（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

(4) 検証的試験

1) 有効性検証試験

① 国内第Ⅲ相がん患者対象検証試験 (V9236 試験) <sup>12)</sup>

目的	オピオイド鎮痛薬による治療を受けている OIC を有するがん患者を対象に本剤 0.2 mg を 1 日 1 回 14 日間経口投与したときの 1 週間あたりの SBM レスポンダー率を主要評価項目として、プラセボに対する優越性を検証した。
試験デザイン	多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験
対象	オピオイド鎮痛薬による治療を受けている OIC を有するがん患者 193 例 (0.2 mg/日群 97 例, プラセボ群 96 例)
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 20 歳以上の患者</li> <li>2) オピオイド鎮痛薬 (定時投与) をスクリーニング開始日から遡って 2 週間以上使用しており, 割付日前 14 日間のオピオイド鎮痛薬の投与量が安定している (割付日から 14 日間の定時投与の投与量を基準として, 100% ~ 150%) OIC 患者</li> <li>3) OIC に対し, 既存緩下薬で治療中の患者, あるいは既存緩下薬による治療経験はあるが, 効果が不十分若しくは何らかの理由により定時投与緩下薬による治療を中止している患者</li> <li>4) 割付日直前の 14 日間の SBM 回数が 5 回以下, かつすべての排便の 25% 以上で下記いずれか 1 つ以上の症状が確認できる患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・排便時のいきみ [いきみ症状スコアが 2 (中等度) 以上]</li> <li>・残便感</li> <li>・硬便又は兎糞状便 (ブリストル便形状スケールが 1 又は 2)</li> </ul> </li> <li>5) 経口薬剤, 食事及び飲料の摂取が可能な患者</li> <li>6) 歩行及び日常活動が介助なしで可能な患者 (ECOG の PS が 0 ~ 2)</li> <li>7) 患者日誌による評価が可能な患者 (患者自身による評価が可能な場合に限り, 患者日誌への代理記録は許容する)</li> <li>8) 治験期間中はがんの病態の安定が見込まれる患者</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 新規の (スクリーニング開始日以前に投与経験のない) 抗悪性腫瘍薬をスクリーニング開始日から遡って 14 日以内又はスクリーニング期に投与を開始した患者, 又は治療期終了までに投与を予定している患者</li> <li>2) スクリーニング開始日以前に投与経験があり, その治療が消化管機能に明らかな影響を与えると考えられる抗悪性腫瘍薬をスクリーニング開始日から遡って 14 日以内又はスクリーニング期に投与した患者, 又は治療期終了までに投与を予定している患者</li> <li>3) 重大な消化管の構造異常 (例: 機械的イレウス), 腸管輸送に影響を与える疾患 (例: 麻痺性イレウス, 消化管機能に影響を及ぼす腹膜播種や腹膜がん, コントロールされていない甲状腺機能低下症又は亢進症), 過敏性大腸症候群, 炎症性腸疾患 (例: 潰瘍性大腸炎, クロウン病), 活動性の憩室疾患, 便秘を引き起こす骨盤障害 (子宮脱, 直腸脱, 排便に影響を及ぼす子宮筋腫等) を有している患者。また, これらの疾患が現在治癒していても, 消化管機能に影響を与えると治験責任 (分担) 医師が判断した患者</li> <li>4) 消化管機能に影響を与える手術, 処置 (例: 神経ブロック) あるいは放射線治療をスクリーニング開始日から遡って 28 日以内又はスクリーニング期に実施した患者, 又は治療期終了までに実施予定の患者</li> <li>5) スクリーニング開始日から遡って 1 年以内にイレウスの既往のある患者</li> <li>6) OIC に対して, 緩下薬治療を一度も受けたことがない患者</li> <li>7) 主たる便秘の原因がオピオイド鎮痛薬投与に伴うものではない患者</li> <li>8) 割付日直前の 7 日間で 1 回も排便が認められなかった患者</li> <li>9) 摘便をスクリーニング期に実施, 又は治療期終了までに実施予定の患者</li> <li>10) 人工肛門を有する患者</li> </ol>
試験方法	14 ~ 28 日間のスクリーニング期の後, 対象を 1:1 にランダム割付けし, 本剤 0.2 mg ( $n = 97$ ) 又はプラセボ ( $n = 96$ ) を 1 日 1 回 14 日間経口投与した。スクリーニング期及び治療期は, 定時緩下薬を用法・用量を変更せず継続することとした。また, 定時オピオイド鎮痛薬の減量, 用法変更, 薬剤変更あるいは剤形変更は不可とした。

<p>評価項目</p>	<p>有効性          &lt;主要評価項目&gt;  <b>SBM レスポンダー率<sup>注1</sup></b></p> <p>&lt;副次評価項目&gt;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・治療期 2 週間における 1 週間あたりの SBM 及び残便感を伴わない SBM (Complete Spontaneous Bowel Movement : CSBM) 回数のベースラインからの変化量</li> <li>・初回投与後最初の SBM 及び CSBM までの時間</li> <li>・治療期 2 週間における各観察日の SBM 回数のベースラインからの変化量</li> <li>・治療期 2 週間における 1 週間あたりのいきみを伴わない (排便時いきみスコア<sup>注2</sup> が 0 又は 1) SBM 回数のベースラインからの変化量 等</li> </ul> <p>安全性          副作用, 退薬症候評価 (COWS), 疼痛強度評価 (NRS), 定時オピオイド鎮痛薬の投与量 等</p> <p>注 1 : 1 週間あたりの SBM<sup>*1</sup> 回数<sup>*2</sup> が 3 回以上かつ SBM 回数のベースラインからの変化量<sup>*3</sup> が 1 以上に該当する患者の割合</p> <p>*1 : レスキュー緩下薬投与後 24 時間以内の排便を除く排便。被験者が記録した患者日誌の排便日時, 便秘に対するレスキュー緩下薬の使用状況に基づき計数した。</p> <p>*2 : 1 週間あたりの SBM 回数 = 7 × (観測期間中の総 SBM 回数) / (観測日数)</p> <p>*3 : SBM 回数のベースラインからの変化量 = (治療期 2 週間における 1 週間あたりの SBM 回数) - (割付前 14 日間における 1 週間あたりの SBM 回数)</p> <p>注 2 : 排便時のいきみの程度を 5 段階 (0 = なし, 1 = 軽度, 2 = 中等度, 3 = 高度, 4 = 非常に高度) で評価し患者日誌に記録した。</p>																		
<p>結果</p>	<p>有効性          &lt;主要評価項目&gt;          治療期 2 週間における SBM レスポンダー率は 0.2 mg/日群で 71.1%, プラセボ群で 34.4% であり, 0.2 mg/日群はプラセボ群に比べ SBM レスポンダー率を有意に増加させた。0.2 mg/日群とプラセボ群の群間差 (標準誤差) は 36.76% (6.68%), 95% 信頼区間は 23.66 ~ 49.86% であり, 0.2 mg/日群のプラセボ群に対する優越性が示された。</p> <p style="text-align: center;"><b>表 V-4 治療期 2 週間における SBM レスポンダー率</b></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">n</th> <th rowspan="2">レスポナー率</th> <th rowspan="2">レスポナー率の 95% 信頼区間<sup>注1</sup></th> <th colspan="2">プラセボ群との対比較</th> </tr> <tr> <th>群間差 (標準誤差) [95% 信頼区間]</th> <th>p 値<sup>注2</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>96</td> <td>34.4% (33/96)</td> <td>24.98%, 44.77%</td> <td rowspan="2">36.76% (6.68%) [23.66%, 49.86%]</td> <td rowspan="2">&lt; 0.0001</td> </tr> <tr> <td>0.2 mg/日群</td> <td>97</td> <td>71.1% (69/97)</td> <td>61.05%, 79.89%</td> </tr> </tbody> </table> <p>注 1 : Clopper-Pearson 法, 注 2 : カイ 2 乗検定</p>	投与群	n	レスポナー率	レスポナー率の 95% 信頼区間 <sup>注1</sup>	プラセボ群との対比較		群間差 (標準誤差) [95% 信頼区間]	p 値 <sup>注2</sup>	プラセボ群	96	34.4% (33/96)	24.98%, 44.77%	36.76% (6.68%) [23.66%, 49.86%]	< 0.0001	0.2 mg/日群	97	71.1% (69/97)	61.05%, 79.89%
投与群	n					レスポナー率	レスポナー率の 95% 信頼区間 <sup>注1</sup>	プラセボ群との対比較											
		群間差 (標準誤差) [95% 信頼区間]	p 値 <sup>注2</sup>																
プラセボ群	96	34.4% (33/96)	24.98%, 44.77%	36.76% (6.68%) [23.66%, 49.86%]	< 0.0001														
0.2 mg/日群	97	71.1% (69/97)	61.05%, 79.89%																

結果

<副次評価項目>

(1) 治療期 2 週間における 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量  
 治療期 2 週間における 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量は 0.2 mg/日群で 5.16 回、プラセボ群で 1.54 回であり、0.2 mg/日群はプラセボ群に比べ 1 週間あたりの SBM 回数を有意に増加させた。

**表 V-5 治療期 2 週間における 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量**

投与群	n	SBM 回数 <sup>注1</sup>			プラセボ群との対比較	
		ベースライン	治療期 2 週間	変化量 <sup>注2</sup>	変化量調整平均 群間差 (標準誤差) [95%信頼区間] <sup>注2</sup>	p 値 <sup>注2</sup>
プラセボ群	96	1.10 (0.85)	2.64 (2.49)	1.54 (0.54)	3.62 (0.76) [2.13, 5.12]	< 0.0001
0.2 mg/日群	97	1.01 (0.76)	6.16 (7.09)	5.16 (0.53)		

注 1: ベースライン及び治療期 2 週間の値は平均値 (標準偏差), 変化量は調整平均値 (標準誤差)

注 2: 投与群を固定効果とし, ベースライン値を共変量とする共分散分析

(2) 治療期 2 週間における 1 週間あたりの CSBM 回数のベースラインからの変化量  
 治療期 2 週間における 1 週間あたりの CSBM 回数のベースラインからの変化量は 0.2 mg/日群で 2.76 回、プラセボ群で 0.71 回であり、0.2 mg/日群はプラセボに比べ 1 週間あたりの CSBM 回数を有意に増加させた。

**表 V-6 治療期 2 週間における 1 週間あたりの CSBM 回数のベースラインからの変化量**

投与群	n	CSBM 回数 <sup>注1</sup>			プラセボ群との対比較	
		ベースライン	治療期 2 週間	変化量 <sup>注2</sup>	変化量調整平均 群間差 (標準誤差) [95%信頼区間] <sup>注2</sup>	p 値 <sup>注2</sup>
プラセボ群	96	0.48 (0.67)	1.18 (1.77)	0.71 (0.27)	2.05 (0.39) [1.29, 2.81]	< 0.0001
0.2 mg/日群	97	0.52 (0.64)	3.29 (3.60)	2.76 (0.27)		

注 1: ベースライン及び治療期 2 週間の値は平均値 (標準偏差), 変化量は調整平均値 (標準誤差)

注 2: 投与群を固定効果とし, ベースライン値を共変量とする共分散分析

(3) 治療期 2 週間における 1 週間あたりのいきみを伴わない SBM 回数のベースラインからの変化量  
 治療期 2 週間における 1 週間あたりのいきみを伴わない SBM 回数のベースラインからの変化量は、0.2 mg/日群で 3.85 回、プラセボ群で 1.17 回であり、0.2 mg/日群はプラセボに比べ 1 週間あたりのいきみを伴わない SBM 回数を有意に増加させた。

**表 V-7 治療期 2 週間における 1 週間あたりのいきみを伴わない SBM 回数のベースラインからの変化量**

投与群	n	SBM 回数 <sup>注1</sup>			プラセボ群との対比較	
		ベースライン	治療期 2 週間	変化量 <sup>注2</sup>	変化量調整平均 群間差 (標準誤差) [95%信頼区間] <sup>注2</sup>	p 値 <sup>注2</sup>
プラセボ群	96	0.44 (0.62)	1.61 (2.24)	1.17 (0.53)	2.67 (0.75) [1.20, 4.15]	0.0005
0.2 mg/日群	97	0.50 (0.62)	4.36 (7.06)	3.85 (0.53)		

注 1: ベースライン及び治療期 2 週間の値は平均値 (標準偏差), 変化量は調整平均値 (標準誤差)

注 2: 投与群を固定効果とし, ベースライン値を共変量とする共分散分析

- (4) 初回投与後最初の SBM 及び CSBM までの時間  
 初回投与後最初の SBM 及び CSBM までの時間は、0.2 mg/日群でプラセボ群に比べ有意に早かった。

**表 V-8 初回投与後最初の SBM 及び CSBM までの時間**

	初回 SBM までの時間 (hr)		初回 CSBM までの時間 (hr)	
	0.2 mg/日群 (n = 97)	プラセボ群 (n = 96)	0.2 mg/日群 (n = 97)	プラセボ群 (n = 96)
中央値 <sup>注1</sup>	4.67	26.58	24.00	218.50
95%信頼区間 <sup>注1</sup>	[3.00, 7.58]	[19.65, 58.17]	[9.00, 43.25]	[117.75, —]
p 値 <sup>注2</sup>	< 0.0001		< 0.0001	

注1：初回投与後最初の SBM 及び CSBM までの時間の中央値及び 95%信頼区間は事象の初回発生時の Kaplan-Meier 推定値に基づき算出

注2：一般化 Wilcoxon 検定

- (5) 治療期 2 週間における各観察日の SBM 回数のベースラインからの変化量  
 治療期 2 週間における各観察日の 1 日あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量は、投与開始 5 及び 14 日目以外の観察日でプラセボ群と比較して 0.2 mg/日群で有意差が認められた。

**表 V-9 治療期 2 週間における各観察日の SBM 回数のベースラインからの変化量**

観察時点	0.2 mg/日群 (n = 97)	プラセボ群 (n = 96)	プラセボ群との対比較		
	調整平均値 <sup>注</sup> (標準誤差)	調整平均値 <sup>注</sup> (標準誤差)	調整平均値の差 <sup>注</sup> (標準誤差)	95%信頼区間 <sup>注</sup>	p 値 <sup>注</sup>
1 日目	1.68 (0.17)	0.50 (0.17)	1.19 (0.24)	0.72, 1.65	< 0.0001
2 日目	0.91 (0.09)	0.23 (0.09)	0.68 (0.13)	0.43, 0.94	< 0.0001
3 日目	0.64 (0.07)	0.14 (0.07)	0.50 (0.11)	0.29, 0.70	< 0.0001
4 日目	0.54 (0.09)	0.23 (0.08)	0.32 (0.12)	0.08, 0.56	0.0094
5 日目	0.46 (0.08)	0.25 (0.08)	0.21 (0.12)	-0.02, 0.44	0.0727
6 日目	0.51 (0.07)	0.18 (0.07)	0.33 (0.10)	0.14, 0.52	0.0009
7 日目	0.44 (0.07)	0.21 (0.07)	0.23 (0.10)	0.04, 0.42	0.0203
8 日目	0.56 (0.08)	0.17 (0.07)	0.38 (0.11)	0.17, 0.60	0.0005
9 日目	0.51 (0.08)	0.23 (0.08)	0.28 (0.11)	0.07, 0.50	0.0108
10 日目	0.69 (0.09)	0.23 (0.09)	0.46 (0.13)	0.21, 0.71	0.0004
11 日目	0.65 (0.09)	0.17 (0.09)	0.48 (0.13)	0.23, 0.73	0.0002
12 日目	0.39 (0.08)	0.13 (0.07)	0.25 (0.11)	0.05, 0.46	0.0169
13 日目	0.62 (0.08)	0.10 (0.08)	0.52 (0.12)	0.29, 0.75	< 0.0001
14 日目	0.41 (0.12)	0.30 (0.11)	0.11 (0.16)	-0.21, 0.44	0.4988

注：投与群，観察日，投与群と観察日の交互作用を固定効果とし，ベースライン値を共変量とした Mixed-effects model repeated measures approach (MMRM)

結果

安全性

(1) 副作用（臨床検査値異常変動を含む）は 0.2 mg/日群では 97 例中 21 例（22%）に 32 件認められ、主なものは下痢 17 例（18%）、腹痛、嘔吐各 2 例（2%）であった。プラセボ群では 96 例中 10 例（10%）に 16 件認められ、主なものは下痢 5 例（5%）で、腹痛、嘔吐は各 1 例（1%）であった。重篤な副作用は 0.2 mg/日群で 1 例に下痢、嘔吐及び肝機能検査異常、1 例に下痢が認められ、プラセボ群では 1 例に肺炎が認められた。重篤な副作用の症例（プラセボ群の症例除く）について下記に示した。

投与群	重篤な副作用	詳細
0.2 mg/日群	下痢、嘔吐及び肝機能検査異常	<p>[年齢・性] 71 歳・女性                      [病歴] 便秘、悪性新生物、形質細胞性骨髄腫                      [併用薬・併用療法] *                      デキサメタゾン、ケトプロフェン、エトドラク、ラベプラゾールナトリウム、アムロジピンベシル酸塩、スルファメトキサゾール・トリメトプリム、プロチゾラム、スルピリド、アスピリン、バラシクロビル塩酸塩、シクロホスファミド水和物、メトクロプラミド、クラリスロマイシン、ボルテゾミブ、ゾレドロン酸水和物、乾燥プラスミン処理人免疫グロブリン、酸化マグネシウム、センノシド、オキシコドン塩酸塩水和物</p> <p>*：重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法                      [経過]</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・日付記載なし：OIC が発症</li> <li>・投与開始 21 日前：本試験同意取得。CBD 療法中。多発性骨髄腫 DS3a, ISS2, 髄外腫瘍なし。</li> <li>・投与開始日（発現日）：治験薬（プラセボ又は本剤 0.2 mg/日服用開始、院内にて 9:55 初回服用開始。12:45 ~ 19:55 7 回の下痢確認。19:55 以降、日誌記載なく詳細は不明だが、下痢は継続。夕方より腹痛、嘔吐症状出現（「下痢、嘔吐」が発現）。</li> <li>・投与 2 日目（発現日、投与中止日）：改善なく、実施医療機関救急外来受診。                      治験薬服用なし。                      意識レベル清。HR 79, T 37.3 → 38.5 → 36.8 度, BP 156/76, sat 99%。瞳孔径 3 mm, 振戦は投与開始日レベル。発汗, 落ち着きのなさは無し。採血, 採尿, CT, 心電図 (ECG) 検査実施；検査値異常あり。精査目的にて同日入院。輸液管理後、下痢継続、吐気ありだが、嘔吐は無し。塩化カリウム、静注用硫酸マグネシウム水和物・ブドウ糖投与。メトクロプラミド注射液 10 mg (2 mL/A) 1A+ブドウ糖 - 電解質液（維持液）投与。感染症疑いのため、注射用セフォゾラン塩酸塩 1 g/V+生理食塩液 100 mL 投与。解熱のため、注射用ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100 mg+生理食塩液 50 mL 2 回投与。T 37.9 → 38.0 → 37.8 と推移（「肝機能検査値異常」が発現）。</li> <li>・中止 1 日後：採血実施。AST, ALT 検査値異常回復傾向。メトクロプラミド注射液 10 mg (2 mL/A) 1A+ブドウ糖 - 電解質液（維持液）投与。感染症疑いのため、注射用セフォゾラン塩酸塩 1 g/V+生理食塩液 100 mL 投与。解熱のため、注射用ヒドロコルチゾンコハク酸エステルナトリウム 100 mg+生理食塩液 50 mL 投与。ブドウ糖 - 電解質液（維持液）+塩化カリウム注射液投与。発熱あるが (38.5 → 37.1), 腹痛, 嘔気, 下痢等なし。</li> <li>・中止 2 日後：嘔吐, 下痢なし。消化器症状継続。37.4 微熱あり。感染症疑いのため、注射用セフォゾラン塩酸塩 1g/V+生理食塩液 100 mL 投与。ブドウ糖 - 電解質液（維持液）, メトクロプラミド注射液 10 mg (2 mL/A) 1A+ブドウ糖 - 電解質液（維持液）投与。塩化カリウム徐放錠投与。</li> <li>・中止 3 日後：37 度前半の微熱持続。その後 36 度後半から 37 度前半を推移。採血実施。AST, ALT 異常回復傾向。嘔吐, 下痢なし。軽度のむかつきあり。</li> <li>・中止 4 日後：症状改善傾向。体温上昇なし。</li> <li>・中止 5 日後：全身状態良好。採血実施。AST, ALT 検査値異常回復傾向。消化器症状も消失し、退院となる（「肝機能検査値異常」, 「下痢, 嘔吐」が回復）。</li> </ul>

結果



投与群	重篤な副作用	詳細
0.2 mg/日群	下痢	<p>[年齢・性] 67歳・女性            [病歴] 便秘, 乳癌            [併用薬・併用療法] *            フェンタニルクエン酸塩, オキシコドン塩酸塩水和物, 酸化マグネシウム, プレガバリン, ゴレドロン酸水和物, アズレンスルホン酸ナトリウム水和物, ゴルピデム酒石酸塩, ダイオウ            * : 重篤有害事象報告書に記載されていた併用薬及び併用療法</p> <p>[経過]            ・日付記載なし : OIC が発症            ・投与開始 22 日前 : 本試験同意取得            ・投与開始日 (発現日) : 治験薬投与開始。治験薬服用 (14:20) 直後より, 「3 回の軟便, 及び帰宅後に 7 回の水様便あり」との患者の訴えがあり, 20:30 に緊急来院となる。悪心はあるが嘔吐なし。Grade 3 の下痢症状と判断され, 薬剤による急性下痢症のため入院となった (「急性下痢症」が発現)。            下痢による脱水状態のため補液 (L-乳酸ナトリウムリンゲル液) ・ブチルスコポラミン臭化物注 2A 実施, 下痢症状軽減。ダイオウ末・酸化マグネシウム錠中止。その他痛み止め等, 通常通り服薬。16:00 の排便から最終的に 20:50 までに 3 回の軟便及び 14 回の水様便が見られた。            ・投与 2 日目 (投与中止日) : 補液 [ブドウ糖加酢酸リンゲル液・輸液用電解質液 (維持液)] 実施。ノロウイルス抗原検査 (陰性)。患者の安全性を考慮し, 試験中止となった。朝より 3 食, 粥をとっているが排便はなし。            ・中止 1 日後 : 下痢症状回復のため, 朝食後より, 酸化マグネシウム錠・ダイオウ末服薬を再開, 退院となった (「急性下痢症」が回復)。            ・中止 2 日後 : 治験薬服薬前の排便状況となった。</p>
結果		
<p>(2) 退薬症候評価 (COWS)            0.2 mg/日群の 1 例に軽度の離脱症候群が認められた。本剤投与終了後にオピオイド鎮痛薬の減量により発現したことから, 本剤との因果関係なしと判断された。また, 各観測時点での COWS 合計スコアの推移をみると, 0.2 mg/日群のベースラインからの平均変化量は -0.1 ~ 0.1, プラセボ群では -0.2 ~ 0.2 であった。</p> <p>(3) 疼痛強度評価 (NRS)            NRS スコアの各観察時点におけるベースラインからの平均変化量の推移をみると, 0.2 mg/日群は 0.05 ~ 0.33, プラセボ群では -0.22 ~ 0.18 であり, 投与 3, 8, 9, 10 日目に両群間で有意差 (<math>p = 0.0208</math>, <math>p = 0.0014</math>, <math>p = 0.0097</math>, <math>p = 0.0258</math>: Welch の t 検定) が認められた。</p> <p>(4) 定時オピオイド鎮痛薬の投与量            定時投与オピオイド鎮痛薬 (経口モルヒネ換算値) の投与量/週の各観察時点におけるベースラインからの平均変化量の推移をみると, 0.2 mg/日群は 0.42 ~ 3.03 mg/日, プラセボ群では 1.08 ~ 3.35 mg/日であった。</p>		

② 海外第Ⅲ相非がん性慢性疼痛患者対象検証試験（海外データ）（V9231 試験<sup>13)</sup>，V9232 試験<sup>14)</sup>）

目的 (両試験共通)	オピオイド鎮痛薬による治療を受けている OIC を有する非がん性慢性疼痛患者を対象にナルデメジン 0.2 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与したときの有効性，安全性を検証した。
試験デザイン (両試験共通)	多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験
対象	18 歳以上 80 歳以下のオピオイド鎮痛薬による治療を受けている OIC を有する非がん性慢性疼痛患者〔V9231 試験では 545 例 (0.2 mg/日群 273 例，プラセボ群 272 例)，V9232 試験では 550 例 (0.2 mg/日群 276 例，プラセボ群 274 例)〕
主な登録基準 (両試験共通)	1) スクリーニング期間中の 14 日間の適格性確認期間の SBM が 4 回以下，かつ適格性確認期間の 1 週間あたりの SBM が 3 回以下の者 2) 以下の排便時の症状のいずれか 1 つ以上が 25%以上の排便でみられる者：排便時のいきみ，残便感，兎糞状便又は硬便，直腸肛門の閉塞感/つまった感じ 3) 治療期開始前 2 週間の患者日誌を 14 日中 11 日以上入力した者 4) 非がん性慢性疼痛に対して 3 ヶ月以上オピオイド鎮痛薬治療を受けている者 5) 経口モルヒネ換算 30 mg/日以上オピオイド鎮痛薬による治療を安定的に 1 ヶ月以上受けている者 6) すべての緩下薬を中止できる者
試験方法	14 ～ 28 日間のスクリーニング期の後，対象をスクリーニング期間中の 14 日間の適格性確認期間におけるオピオイド鎮痛薬の平均投与量を割付因子（経口モルヒネ換算で 30 ～ 100 mg/日又は 100 mg/日以上）として割付け，ナルデメジン 0.2 mg 又はプラセボを 1 日 1 回 12 週間反復投与した。スクリーニング期及び治療期は，定時緩下薬をすべて中止した。また，オピオイド鎮痛薬については原則スクリーニング開始時のオピオイド鎮痛薬治療を変更しないこととした。 なお，V9231 試験ではナルデメジン群を 273 例，プラセボ群を 272 例に割付け，V9232 試験ではナルデメジン群を 276 例，プラセボ群を 274 例に割付けた。
評価項目 (両試験共通)	有効性 ＜主要評価項目＞ SBM レスポンダー率 <sup>注</sup> 注：SBM レスポンダーを「1 週間の SBM 回数が 3 回以上かつ SBM 回数のベースラインからの変化量が 1 以上」を満たした週（レスポナー週）が治療期 12 週間のうち 9 週間以上，かつ，最終 4 週間のうち 3 週間以上ある被験者と定義し，その割合とした。 ＜副次評価項目＞ ・最終 2 週間での 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量 ・治療期開始 1 週間での 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量 ・最終 2 週間での 1 週間あたりの CSBM 回数のベースラインからの変化量 ・最終 2 週間の 1 週間あたりのいきみを伴わない SBM 回数のベースラインからの変化量 ＜探索的評価項目＞ 各観察週の 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量 等 安全性 副作用，退薬症候評価（COWS），疼痛強度評価（NRS），オピオイド鎮痛薬の投与量 等

結果  
(V9231 試験)

有効性 (V9231 試験)

< 主要評価項目 >

SBM レスポンダー率は 0.2 mg/日群で 47.6%，プラセボ群で 34.6%，群間差は 13.0%であり，0.2 mg/日群はプラセボ群に比べ有意に高かった。

**表 V-10 SBM レスポンダー率**

投与群	n	レスポ ン ダー 率	レスポ ン ダー 率の 95%信 頼区 間 <sup>注1</sup>	プラセボ群との対比較	
				群間差 (標準誤差) [95%信 頼区 間] <sup>注2</sup>	p 値 <sup>注2</sup>
プラセボ群	272	34.6%	28.9, 40.5	13.0 (4.19) [4.8, 21.3]	0.0020
0.2 mg/日群	273	47.6%	41.6, 53.7		

注 1 : Clopper-Pearson 法

注 2 : オピオイド鎮痛薬投与量の層で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定

< 副次評価項目 >

(1) 最終 2 週間での 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量

治療期最終 2 週間での 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量を群間で比較した結果，0.2 mg/日群はプラセボ群に比べ有意に大きかった。

**表 V-11 最終 2 週間での 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量**

投与群	n	SBM 回数 <sup>注1</sup>			プラセボ群との対比較	
		ベース ライン	最終 2 週間	変化量 <sup>注2</sup>	変化量群間差 (標準誤差) [95%信 頼区 間] <sup>注2</sup>	p 値 <sup>注2</sup>
プラセボ群	272	1.30 (0.713)	3.44 (2.470)	2.12 (0.192)	1.30 (0.271) [0.77, 1.83]	< 0.0001
0.2 mg/日群	273	1.31 (0.746)	4.77 (3.768)	3.42 (0.193)		

注 1 : ベースライン及び最終 2 週間の値は平均値 (標準偏差)，変化量は調整平均値 (標準誤差)

注 2 : 投与群を固定効果とし，オピオイド鎮痛薬投与量の層を共変量とする共分散分析

(2) 治療期開始 1 週間での 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量

治療期開始 1 週間での 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量を群間で比較した結果，0.2 mg/日群はプラセボ群に比べ有意に大きかった。

**表 V-12 治療期開始 1 週間での 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量**

投与群	n	SBM 回数 <sup>注1</sup>			プラセボ群との対比較	
		ベース ライン	治療期開始 1 週間	変化量 <sup>注2</sup>	変化量群間差 (標準誤差) [95%信 頼区 間] <sup>注2</sup>	p 値 <sup>注2</sup>
プラセボ群	272	1.30 (0.713)	2.64 (2.045)	1.36 (0.184)	2.11 (0.260) [1.60, 2.63]	< 0.0001
0.2 mg/日群	273	1.31 (0.746)	4.77 (3.889)	3.48 (0.185)		

注 1 : ベースライン及び治療期開始 1 週間での値は平均値 (標準偏差)，変化量は調整平均値 (標準誤差)

注 2 : 投与群を固定効果とし，オピオイド鎮痛薬投与量の層を共変量とする共分散分析

結果 (V9231 試験)	<p>(3) 最終2週間で1週間あたりのCSBM回数のベースラインからの変化量 治療期最終2週間で1週間あたりのCSBM回数のベースラインからの変化量を群間で比較した結果、0.2 mg/日群はプラセボ群に比べ有意に大きかった。</p> <p><b>表V-13 最終2週間で1週間あたりのCSBM回数のベースラインからの変化量</b></p>																												
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="3">CSBM回数<sup>注1</sup></th> <th colspan="2">プラセボ群との対比較</th> </tr> <tr> <th>ベースライン</th> <th>最終2週間</th> <th>変化量<sup>注2</sup></th> <th>変化量群間差 (標準誤差) [95%信頼区間]<sup>注2</sup></th> <th>p値<sup>注2</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>272</td> <td>0.38 (0.567)</td> <td>1.97 (2.146)</td> <td>1.57 (0.170)</td> <td rowspan="2">1.01 (0.240) [0.54, 1.48]</td> <td rowspan="2">&lt; 0.0001</td> </tr> <tr> <td>0.2 mg/日群</td> <td>273</td> <td>0.40 (0.596)</td> <td>3.00 (3.374)</td> <td>2.58 (0.170)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1: ベースライン及び最終2週間の値は平均値 (標準偏差), 変化量は調整平均値 (標準誤差) 注2: 投与群を固定効果とし, オピオイド鎮痛薬投与量の層を共変量とする共分散分析</p>						投与群	n	CSBM回数 <sup>注1</sup>			プラセボ群との対比較		ベースライン	最終2週間	変化量 <sup>注2</sup>	変化量群間差 (標準誤差) [95%信頼区間] <sup>注2</sup>	p値 <sup>注2</sup>	プラセボ群	272	0.38 (0.567)	1.97 (2.146)	1.57 (0.170)	1.01 (0.240) [0.54, 1.48]	< 0.0001	0.2 mg/日群	273	0.40 (0.596)	3.00 (3.374)
投与群	n	CSBM回数 <sup>注1</sup>			プラセボ群との対比較																								
		ベースライン	最終2週間	変化量 <sup>注2</sup>	変化量群間差 (標準誤差) [95%信頼区間] <sup>注2</sup>	p値 <sup>注2</sup>																							
プラセボ群	272	0.38 (0.567)	1.97 (2.146)	1.57 (0.170)	1.01 (0.240) [0.54, 1.48]	< 0.0001																							
0.2 mg/日群	273	0.40 (0.596)	3.00 (3.374)	2.58 (0.170)																									
<p>(4) 最終2週間で1週間あたりのいきみを伴わないSBM回数のベースラインからの変化量 最終2週間で1週間あたりのいきみを伴わないSBM回数のベースラインからの変化量を群間で比較した結果、0.2 mg/日群はプラセボ群に比べ有意に大きかった。</p> <p><b>表V-14 最終2週間で1週間あたりのいきみを伴わないSBM回数のベースラインからの変化量</b></p>																													
<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="3">いきみを伴わないSBM回数<sup>注1</sup></th> <th colspan="2">プラセボ群との対比較</th> </tr> <tr> <th>ベースライン</th> <th>最終2週間</th> <th>変化量<sup>注2</sup></th> <th>変化量群間差 (標準誤差) [95%信頼区間]<sup>注2</sup></th> <th>p値<sup>注2</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>プラセボ群</td> <td>272</td> <td>0.08 (0.304)</td> <td>0.82 (1.699)</td> <td>0.73 (0.140)</td> <td rowspan="2">0.73 (0.198) [0.34, 1.12]</td> <td rowspan="2">0.0003</td> </tr> <tr> <td>ナルデメジン群</td> <td>273</td> <td>0.11 (0.313)</td> <td>1.57 (2.766)</td> <td>1.46 (0.141)</td> </tr> </tbody> </table> <p>注1: ベースライン及び最終2週間の値は平均値 (標準偏差), 変化量は調整平均値 (標準誤差) 注2: 投与群を固定効果とし, オピオイド鎮痛薬投与量の層を共変量とする共分散分析</p>						投与群	n	いきみを伴わないSBM回数 <sup>注1</sup>			プラセボ群との対比較		ベースライン	最終2週間	変化量 <sup>注2</sup>	変化量群間差 (標準誤差) [95%信頼区間] <sup>注2</sup>	p値 <sup>注2</sup>	プラセボ群	272	0.08 (0.304)	0.82 (1.699)	0.73 (0.140)	0.73 (0.198) [0.34, 1.12]	0.0003	ナルデメジン群	273	0.11 (0.313)	1.57 (2.766)	1.46 (0.141)
投与群	n	いきみを伴わないSBM回数 <sup>注1</sup>			プラセボ群との対比較																								
		ベースライン	最終2週間	変化量 <sup>注2</sup>	変化量群間差 (標準誤差) [95%信頼区間] <sup>注2</sup>	p値 <sup>注2</sup>																							
プラセボ群	272	0.08 (0.304)	0.82 (1.699)	0.73 (0.140)	0.73 (0.198) [0.34, 1.12]	0.0003																							
ナルデメジン群	273	0.11 (0.313)	1.57 (2.766)	1.46 (0.141)																									

結果  
(V9231 試験)

<探索的評価項目>

各観察週の1週間あたりのSBM回数のベースラインからの変化量

各観察週の1週間あたりのSBM回数のベースラインからの変化量を群間で比較した結果、いずれの時点でも、0.2 mg/日群はプラセボ群に比べ有意に大きかった。

**表V-15 各観察週の1週間あたりのSBM回数のベースラインからの変化量**

観察週	0.2 mg/日群 (n = 273)	プラセボ群 (n = 272)	プラセボ群との対比較		
	調整平均値 <sup>注2</sup> (標準誤差)	調整平均値 <sup>注2</sup> (標準誤差)	調整平均値の差 <sup>注2</sup> (標準誤差)	95% 信頼区間 <sup>注2</sup>	名目上の p 値 <sup>注2</sup>
ベースライン <sup>注1</sup>	1.31 (0.746)	1.30 (0.713)	—	—	—
1 週目	3.47 (0.186)	1.34 (0.185)	2.13 (0.261)	1.62, 2.64	< 0.0001
2 週目	3.17 (0.193)	1.74 (0.192)	1.43 (0.271)	0.90, 1.97	< 0.0001
3 週目	3.19 (0.197)	1.88 (0.194)	1.31 (0.276)	0.77, 1.85	< 0.0001
4 週目	3.15 (0.192)	2.05 (0.189)	1.09 (0.269)	0.57, 1.62	< 0.0001
5 週目	3.22 (0.190)	1.98 (0.187)	1.24 (0.266)	0.72, 1.76	< 0.0001
6 週目	3.36 (0.197)	2.08 (0.193)	1.27 (0.275)	0.73, 1.81	< 0.0001
7 週目	3.30 (0.202)	2.08 (0.199)	1.22 (0.283)	0.67, 1.78	< 0.0001
8 週目	3.34 (0.195)	2.28 (0.192)	1.07 (0.273)	0.53, 1.60	0.0001
9 週目	3.26 (0.197)	2.19 (0.193)	1.08 (0.275)	0.54, 1.62	0.0001
10 週目	3.13 (0.201)	2.33 (0.198)	0.80 (0.281)	0.25, 1.35	0.0046
11 週目	3.34 (0.200)	2.23 (0.197)	1.10 (0.280)	0.55, 1.65	< 0.0001
12 週目	3.43 (0.212)	2.22 (0.208)	1.21 (0.296)	0.63, 1.79	< 0.0001

注1：ベースラインの値は平均値（標準偏差）

注2：投与群，観察日，投与群と観察日の交互作用を固定効果とし，オピオイド鎮痛薬投与量の層を共変量とする MMRM

<p>結果 (V9231 試験)</p>	<p>安全性 (V9231 試験)</p> <p>(1) 副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は 0.2 mg/日群では安全性評価対象例 271 例中 59 例 (21.8%) に認められ、主なものは腹痛 15 例 (5.5%), 下痢 15 例 (5.5%), 悪心 8 例 (3.0%) であった。プラセボ群では安全性評価対象例 272 例中 45 例 (16.5%) に認められ、主なものは悪心 5 例 (1.8%), 腹部膨満, 腹痛, 下痢, 鼓腸各 4 例 (1.5%) であった。重篤な副作用は 0.2 mg/日群で過敏症及び上室性頻脈が各 1 例に認められた。重篤な副作用の症例について下記に示した。</p>										
	<table border="1"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">投与群</th> <th style="text-align: center;">重篤な副作用</th> <th style="text-align: center;">詳細</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">0.2 mg/日群</td> <td style="text-align: center;">過敏症</td> <td> <p>[年齢・性] 55 歳・女性</p> <p>[既往歴]</p> <p>アトピー性湿疹, ハチ刺傷/リンゴ/パッチ/花粉/ダニに対するアレルギー, 全身麻酔中のアナフィラキシーショック, 慢性閉塞性疾患 (ダニ媒介脳炎後に発症), 顕微鏡的血尿 (先天性), 反復性尿路感染症, 腹圧性尿失禁, 血液凝固亢進 (先天性), 低リポ蛋白血症, 肺塞栓, 気管支喘息, 反復性気管支炎, 肺炎, 慢性骨髄性白血病, 胃・十二指腸潰瘍性疾患, 胃炎</p> <p>[経過]</p> <p>投与 1 日目, 治験薬の初回服用から 2 時間後に患者は胃けいれんを呈し, 持続性の嘔吐, 下痢, 気管支れん縮にて外来診察を受けた。嘔吐に対してオメプラゾールとメトクロプラミド, 捻髪音と喘鳴に対してフェノテロールとアンブロキシールによる治療を行い, どちらも効果が認められた。患者は同日中に回復したが, アレルギー反応と診断され本試験の参加を中止した。治験責任医師は本事象の重症度を「中等度」, 治験薬との因果関係を「おそらく関連あり」と評価した。</p> </td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0.2 mg/日群</td> <td style="text-align: center;">上室性頻脈</td> <td> <p>[年齢・性] 65 歳・女性</p> <p>[既往歴]</p> <p>喘息, うっ血性心不全, 深部静脈血栓症, コントロール不良の高脂血症, 高血圧, 慢性疼痛症候群</p> <p>[経過]</p> <p>投与 18 日目に胸部圧迫感, 胸痛, 嘔気, 嘔吐が発症した。患者は投与 19 日目に救急外来を受診し, 上室性頻拍と診断され精査目的で入院となった。治験薬投与は本事象により中止とし, 投与 28 日目が治験薬の最終投与日となった。治療中に発生した有害反応 (TEAE) である上室性頻拍について, 治験責任医師は重症度を「重症」, 治験薬との因果関係を「関連の可能性あり」と評価した。本事象は 7 日間持続し, 患者がまだ治験薬を服用していた期間中に回復した。本事象の評価中に, 患者は本治験の参加除外基準である胃バイパス術 (肥満治療として) の既往があることが判明した。本事象はタイプ 2 の急性心筋梗塞と判定された。</p> </td> </tr> </tbody> </table>	投与群	重篤な副作用	詳細	0.2 mg/日群	過敏症	<p>[年齢・性] 55 歳・女性</p> <p>[既往歴]</p> <p>アトピー性湿疹, ハチ刺傷/リンゴ/パッチ/花粉/ダニに対するアレルギー, 全身麻酔中のアナフィラキシーショック, 慢性閉塞性疾患 (ダニ媒介脳炎後に発症), 顕微鏡的血尿 (先天性), 反復性尿路感染症, 腹圧性尿失禁, 血液凝固亢進 (先天性), 低リポ蛋白血症, 肺塞栓, 気管支喘息, 反復性気管支炎, 肺炎, 慢性骨髄性白血病, 胃・十二指腸潰瘍性疾患, 胃炎</p> <p>[経過]</p> <p>投与 1 日目, 治験薬の初回服用から 2 時間後に患者は胃けいれんを呈し, 持続性の嘔吐, 下痢, 気管支れん縮にて外来診察を受けた。嘔吐に対してオメプラゾールとメトクロプラミド, 捻髪音と喘鳴に対してフェノテロールとアンブロキシールによる治療を行い, どちらも効果が認められた。患者は同日中に回復したが, アレルギー反応と診断され本試験の参加を中止した。治験責任医師は本事象の重症度を「中等度」, 治験薬との因果関係を「おそらく関連あり」と評価した。</p>	0.2 mg/日群	上室性頻脈	<p>[年齢・性] 65 歳・女性</p> <p>[既往歴]</p> <p>喘息, うっ血性心不全, 深部静脈血栓症, コントロール不良の高脂血症, 高血圧, 慢性疼痛症候群</p> <p>[経過]</p> <p>投与 18 日目に胸部圧迫感, 胸痛, 嘔気, 嘔吐が発症した。患者は投与 19 日目に救急外来を受診し, 上室性頻拍と診断され精査目的で入院となった。治験薬投与は本事象により中止とし, 投与 28 日目が治験薬の最終投与日となった。治療中に発生した有害反応 (TEAE) である上室性頻拍について, 治験責任医師は重症度を「重症」, 治験薬との因果関係を「関連の可能性あり」と評価した。本事象は 7 日間持続し, 患者がまだ治験薬を服用していた期間中に回復した。本事象の評価中に, 患者は本治験の参加除外基準である胃バイパス術 (肥満治療として) の既往があることが判明した。本事象はタイプ 2 の急性心筋梗塞と判定された。</p>	
	投与群	重篤な副作用	詳細								
0.2 mg/日群	過敏症	<p>[年齢・性] 55 歳・女性</p> <p>[既往歴]</p> <p>アトピー性湿疹, ハチ刺傷/リンゴ/パッチ/花粉/ダニに対するアレルギー, 全身麻酔中のアナフィラキシーショック, 慢性閉塞性疾患 (ダニ媒介脳炎後に発症), 顕微鏡的血尿 (先天性), 反復性尿路感染症, 腹圧性尿失禁, 血液凝固亢進 (先天性), 低リポ蛋白血症, 肺塞栓, 気管支喘息, 反復性気管支炎, 肺炎, 慢性骨髄性白血病, 胃・十二指腸潰瘍性疾患, 胃炎</p> <p>[経過]</p> <p>投与 1 日目, 治験薬の初回服用から 2 時間後に患者は胃けいれんを呈し, 持続性の嘔吐, 下痢, 気管支れん縮にて外来診察を受けた。嘔吐に対してオメプラゾールとメトクロプラミド, 捻髪音と喘鳴に対してフェノテロールとアンブロキシールによる治療を行い, どちらも効果が認められた。患者は同日中に回復したが, アレルギー反応と診断され本試験の参加を中止した。治験責任医師は本事象の重症度を「中等度」, 治験薬との因果関係を「おそらく関連あり」と評価した。</p>									
0.2 mg/日群	上室性頻脈	<p>[年齢・性] 65 歳・女性</p> <p>[既往歴]</p> <p>喘息, うっ血性心不全, 深部静脈血栓症, コントロール不良の高脂血症, 高血圧, 慢性疼痛症候群</p> <p>[経過]</p> <p>投与 18 日目に胸部圧迫感, 胸痛, 嘔気, 嘔吐が発症した。患者は投与 19 日目に救急外来を受診し, 上室性頻拍と診断され精査目的で入院となった。治験薬投与は本事象により中止とし, 投与 28 日目が治験薬の最終投与日となった。治療中に発生した有害反応 (TEAE) である上室性頻拍について, 治験責任医師は重症度を「重症」, 治験薬との因果関係を「関連の可能性あり」と評価した。本事象は 7 日間持続し, 患者がまだ治験薬を服用していた期間中に回復した。本事象の評価中に, 患者は本治験の参加除外基準である胃バイパス術 (肥満治療として) の既往があることが判明した。本事象はタイプ 2 の急性心筋梗塞と判定された。</p>									
<p>(2) 退薬症候評価 (COWS)</p> <p>オピオイド離脱症候群の有害事象が 0.2 mg/日群で 2 例, プラセボ群で 1 例, オピオイド離脱症候群と考えられる有害事象が 0.2 mg/日群で 2 例, プラセボ群で 1 例認められた。また, COWS 合計スコアの各観察時点におけるベースラインからの平均変化量の推移をみると, 0.2 mg/日群は -0.2 ~ 0.1, プラセボ群では -0.3 ~ 0.1 であった。</p> <p>(3) 疼痛強度評価 (NRS)</p> <p>NRS スコアの各観察時点におけるベースラインからの平均変化量の推移をみると, 0.2 mg/日群は -0.9 ~ -0.7, プラセボ群では -1.2 ~ -0.8 であった。</p> <p>(4) オピオイド鎮痛薬の投与量</p> <p>投与オピオイド鎮痛薬 (経口モルヒネ換算値) の投与量/週の各観察時点におけるベースラインからの平均変化量の推移をみると, 0.2 mg/日群は -0.2 ~ 4.5 mg/日, プラセボ群では 1.9 ~ 9.9 mg/日であった。</p>											

結果 (V9232 試験)	有効性 (V9232 試験)					
	< 主要評価項目 >					
	SBM レスポンダー率は 0.2 mg/日群で 52.5%，プラセボ群で 33.6%，群間差は 18.9%であり，0.2 mg/日群はプラセボ群に比べ有意に高かった。					
	<b>表 V-16 SBM レスポンダー率</b>					
	投与群	n	レスポ ンダ ー率	レスポ ンダ ー率の 95%信 頼区 間 <sup>注1</sup>	プラセボ群との対比較	
					群間差 (標準誤差) [95%信頼区間] <sup>注2</sup>	p 値 <sup>注2</sup>
	プラセボ群	274	33.6%	28.0, 39.5	18.9 (4.12) [10.8, 27.0]	< 0.0001
	0.2 mg/日群	276	52.5%	46.5, 58.6		
	注 1 : Clopper-Pearson 法					
	注 2 : オピオイド鎮痛薬投与量の層で調整した Cochran-Mantel-Haenszel 検定					
< 副次評価項目 >						
(1) 最終 2 週間での 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量 治療期最終 2 週間での 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量を 群間で比較した結果，0.2 mg/日群はプラセボ群に比べ有意に大きかった。						
<b>表 V-17 最終 2 週間での 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量</b>						
投与群	n	SBM 回数 <sup>注1</sup>			プラセボ群との対比較	
		ベース ライン	最終 2 週間	変化量 <sup>注2</sup>	変化量群間差 (標準誤差) [95%信頼区間] <sup>注2</sup>	p 値 <sup>注2</sup>
プラセボ群	274	1.17 (0.730)	3.44 (2.611)	2.16 (0.174)	1.40 (0.243) [0.92, 1.88]	< 0.0001
0.2 mg/日群	276	1.16 (0.755)	4.84 (3.205)	3.56 (0.174)		
注 1 : ベースライン及び最終 2 週間の値は平均値 (標準偏差)，変化量は調整平均値 (標準誤差)						
注 2 : 投与群を固定効果とし，オピオイド鎮痛薬投与量の層を共変量とする共分散分析						
(2) 治療期開始 1 週間での 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量 治療期開始 1 週間での 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量を 群間で比較した結果，0.2 mg/日群はプラセボ群に比べ有意に大きかった。						
<b>表 V-18 治療期開始 1 週間での 1 週間あたりの SBM 回数のベースライン からの変化量</b>						
投与群	n	SBM 回数 <sup>注1</sup>			プラセボ群との対比較	
		ベース ライン	治療期開始 1 週間	変化量 <sup>注2</sup>	変化量群間差 (標準誤差) [95%信頼区間] <sup>注2</sup>	p 値 <sup>注2</sup>
プラセボ群	274	1.17 (0.730)	2.89 (2.457)	1.69 (0.198)	2.17 (0.277) [1.63, 2.71]	< 0.0001
0.2 mg/日群	276	1.16 (0.755)	5.06 (3.952)	3.86 (0.199)		
注 1 : ベースライン及び治療期開始 1 週間での値は平均値 (標準偏差)，変化量は調整平均値 (標準誤差)						
注 2 : 投与群を固定効果とし，オピオイド鎮痛薬投与量の層を共変量とする共分散分析						

(3) 最終2週間での1週間あたりのCSBM回数のベースラインからの変化量  
治療期最終2週間での1週間あたりのCSBM回数のベースラインからの変化量を群間で比較した結果、0.2 mg/日群はプラセボ群に比べ有意に大きかった。

**表V-19 最終2週間での1週間あたりのCSBM回数のベースラインからの変化量**

投与群	n	CSBM回数 <sup>注1</sup>			プラセボ群との対比較	
		ベースライン	最終2週間	変化量 <sup>注2</sup>	変化量群間差 (標準誤差) [95%信頼区間] <sup>注2</sup>	p値 <sup>注2</sup>
プラセボ群	274	0.40 (0.560)	2.08 (2.542)	1.62 (0.166)	1.15 (0.232) [0.70, 1.61]	< 0.0001
0.2 mg/日群	276	0.35 (0.513)	3.19 (3.095)	2.77 (0.166)		

注1：ベースライン及び最終2週間の値は平均値（標準偏差），変化量は調整平均値（標準誤差）

注2：投与群を固定効果とし，オピオイド鎮痛薬投与量の層を共変量とする共分散分析

結果  
(V9232 試験)

(4) 最終2週間での1週間あたりのいきみを伴わないSBM回数のベースラインからの変化量

最終2週間での1週間あたりのいきみを伴わないSBM回数のベースラインからの変化量を群間で比較した結果、0.2 mg/日群はプラセボ群と比べ有意に大きかった。

**表V-20 最終2週間での1週間あたりのいきみを伴わないSBM回数のベースラインからの変化量**

投与群	n	いきみを伴わない SBM回数の変化量 <sup>注1</sup>			プラセボ群との対比較	
		ベースライン	最終2週間	変化量 <sup>注2</sup>	変化量群間差 (標準誤差) [95%信頼区間] <sup>注2</sup>	p値 <sup>注2</sup>
プラセボ群	274	0.13 (0.375)	1.29 (2.349)	1.10 (0.162)	0.75 (0.227) [0.30, 1.19]	0.0011
0.2 mg/日群	276	0.08 (0.269)	2.00 (2.986)	1.85 (0.163)		

注1：ベースライン及び最終2週間の値は平均値（標準偏差），変化量は調整平均値（標準誤差）

注2：投与群を固定効果とし，オピオイド鎮痛薬投与量の層を共変量とする共分散分析



結果 (V9232 試験)	<p>&lt;探索的評価項目&gt;  各観察週の1週間あたりのSBM回数のベースラインからの変化量  各観察週の1週間あたりのSBM回数のベースラインからの変化量を群間で比較した結果、いずれの時点でも、0.2 mg/日群はプラセボ群と比較して有意に大きかった。</p> <p><b>表V-21 各観察週の1週間あたりのSBM回数のベースラインからの変化量</b></p>					
	観察週	0.2 mg/日群 (n = 276)	プラセボ群 (n = 274)	プラセボ群との対比較		
		調整平均値 <sup>注2</sup> (標準誤差)	調整平均値 <sup>注2</sup> (標準誤差)	調整平均値の差 <sup>注2</sup> (標準誤差)	95% 信頼区間 <sup>注2</sup>	名目上の p 値 <sup>注2</sup>
	ベースライン <sup>注1</sup>	1.16 (0.755)	1.17 (0.730)	—	—	—
	1 週目	3.80 (0.198)	1.64 (0.198)	2.17 (0.278)	1.62, 2.71	< 0.0001
	2 週目	3.83 (0.196)	2.00 (0.194)	1.83 (0.274)	1.29, 2.37	< 0.0001
	3 週目	3.55 (0.209)	2.17 (0.207)	1.38 (0.292)	0.81, 1.96	< 0.0001
	4 週目	3.74 (0.201)	2.00 (0.201)	1.74 (0.281)	1.19, 2.29	< 0.0001
	5 週目	3.52 (0.209)	2.28 (0.210)	1.23 (0.294)	0.66, 1.81	< 0.0001
	6 週目	3.63 (0.214)	2.18 (0.214)	1.45 (0.301)	0.86, 2.04	< 0.0001
	7 週目	3.73 (0.205)	2.38 (0.206)	1.35 (0.288)	0.79, 1.92	< 0.0001
	8 週目	3.84 (0.196)	2.24 (0.196)	1.60 (0.274)	1.07, 2.14	< 0.0001
	9 週目	3.64 (0.203)	2.40 (0.203)	1.24 (0.285)	0.68, 1.80	< 0.0001
	10 週目	3.63 (0.202)	2.08 (0.202)	1.55 (0.283)	1.00, 2.11	< 0.0001
	11 週目	3.48 (0.187)	2.25 (0.187)	1.23 (0.262)	0.71, 1.74	< 0.0001
12 週目	3.69 (0.197)	2.25 (0.198)	1.44 (0.277)	0.90, 1.99	< 0.0001	
<p>注1：ベースラインの値は平均値（標準偏差）  注2：投与群，観察日，投与群と観察日の交互作用を固定効果とし，オピオイド鎮痛薬投与量の層を共変量とする MMRM</p>						
<p>安全性（V9232 試験）  (1) 副作用（臨床検査値異常変動を含む）は0.2 mg/日群では安全性評価対象例 271 例中 54 例（19.9%）に認められ，主なものは下痢 17 例（6.3%），腹痛 11 例（4.1%）であった。プラセボ群では安全性評価対象例 274 例中 31 例（11.3%）に認められ，主なものは鼓腸 7 例（2.6%）であった。重篤な副作用は0.2 mg/日群で脱水，低マグネシウム血症及び急性腎不全が 1 例，腸炎が 1 例に認められ，プラセボ群では失神が 1 例に認められた。重篤な副作用の症例（プラセボ群の症例除く）について下記に示した。</p>						

	投与群	重篤な副作用	詳細
結果 (V9232 試験)	0.2 mg/日群	脱水, 低マグネシウム血症及び急性腎不全	<p>[年齢・性] 54歳・女性</p> <p>[既往歴] 慢性閉塞性肺疾患 (COPD), 高コレステロール血症, 睡眠障害, 甲状腺機能低下症, 2型糖尿病, 高血圧, 不安症, うつ病, 胃食道逆流症 (GERD), 慢性腎疾患, 右腎摘除術, 胆嚢摘出術, 肥満, 反復性尿路感染症 (UTI), アスピリンアレルギー, 冠動脈疾患, 腎結石除去, 糖尿病性胃アトニー, 腎結石, ビタミン D 欠乏症, 経静脈腎盂造影剤アレルギー, イブプロフェンアレルギー, ナプロキセンアレルギー, フィオリナルアレルギー, 心悸亢進</p> <p>[経過] 投与 85 日目に, それより少し前に気管支炎の疑い及び COPD の悪化により治療を受けたと患者より報告があった。患者は他に下痢, 動悸, 脱力感, 眩暈を訴えた。治験既定の理学的検査時に ECG を施行したところ律動異常を認めたため, 患者は一次診療医に紹介され, 更に同医師によって救急外来に紹介された。2 回の ECG で多形性心室性頻脈 (VT) を認めた。臨床検査結果は, 血中マグネシウムが 1.6 mg/dL (1.8 ~ 2.4 mg/dL) と低値であった。脱水及び低マグネシウム血症が認められたため, マグネシウム静脈内投与治療を行い, 心拍は自然に洞調律となった。患者は別の病院に搬送された。多形性 VT とされた転院前の病院での ECG は偽所見が疑われた。心筋梗塞は除外された。QT 間隔延長を来す可能性があったため, レボフロキサシンは中止となった。甲状腺刺激ホルモン (TSH) が低値を示したため, レボチロキシナトリウム投与量を調節した。</p> <p>低マグネシウム血症に対する酸化マグネシウムを増量した。医師によって報告された所見は, 脱水・急性腎不全・レボフロキサシンにより増悪したとみられる多形性 VT, 及び低マグネシウム血症であった。薬物治療の調整を行い, レボフロキサシン錠はクラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物配合剤に変更した。臨床検査結果は, 投与 85 日目で血中マグネシウム 2.2 mg/dL, 87 日目で血中マグネシウム 2.2 mg/dL, TSH 0.07 (低値), トリグリセリド 237, 高比重リポ蛋白 48, 低比重リポ蛋白 81, ヘモグロビン 10.8, ヘマトクリット 32.1 (単位及び基準範囲は報告なし) であった。本事象による治験薬に関する処置は行われず, 患者は本治験を完了し, 本事象は 89 日目に消失したと判断された。</p> <p>治験責任医師は, 脱水の重症度を「中等度」, 低マグネシウム血症の重症度を「軽度」, 両事象の治験薬との因果関係を「関連の可能性あり」と評価した。</p>

結果 (V9232 試験)	<table border="1"> <thead> <tr> <th style="text-align: center;">投与群</th> <th style="text-align: center;">重篤な副作用</th> <th style="text-align: center;">詳細</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td style="text-align: center;">0.2 mg/日群</td> <td style="text-align: center;">腸炎</td> <td> <p>〔年齢・性〕 56 歳・女性</p> <p>〔既往歴〕            高血圧, オピオイド誘発性便秘症, 胃食道逆流性疾患, 片頭痛, 甲状腺機能低下症, 閉経後症状, 高脂血症, 尿道下スリング留置, L5-S1 椎弓切除術, L5-S1 固定術, 両側卵管結紮術, 子宮全摘, 前方頸椎椎間板切除, 前方/後方 L3-S1 固定術, 右眼白内障, 右眼白内障手術, 低ナトリウム血症, 脊髄刺激装置植込み術, 子宮内膜症, 頸椎椎間板ヘルニア, 慢性背部痛, 酒さ, C4-6 固定術, C6-7 固定術, 尿失禁</p> <p>〔経過〕            投与 1 日目の治験薬初回投与から 2 時間以内に患者は突然嘔吐を発症, その後数分間断続的に嘔吐がみられ, 次いで重度の上腹部痛及び断続的な下痢も発症した。患者を臥床させオンダンセトロンを筋注したが, 症状の改善がみられなかったため, 患者は病院に搬送された。臨床検査結果では, 白血球数 (WBC), 分葉核好中球数, リンパ球数, 単球数, 血糖値, 蛋白質レベルの上昇を認めた。疼痛レベルの自己評価は 10 であった。</p> <p>救急外来での疼痛レベルの自己評価は 9 であった。心電図では明らかな急性障害を示す波形はみられなかった。単一視野 X 線では, 右肺基底部の無気肺の所見を認めた。患者は輸液による水分補給を受けた。モルヒネ 4 mg × 1 回静注, アチバン 0.5 mg 静脈投与を行った。疼痛レベルの自己評価は 8 であった。腹部 CT を施行し, 間質性肺炎と思われる両側肺底部の浸潤, 及び非特異性腸炎の所見を認めた。2 日目の臨床検査結果では, ストレス反応によると考えられる WBC の増加がみられた。患者はクラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物配合剤による治療を受け, 3 日目に退院し, 本事象は消失したと判断された。治験責任医師は本事象の重症度を「重症」, 治験薬との因果関係を「明らかに関連あり」と評価した。</p> </td> </tr> </tbody> </table>	投与群	重篤な副作用	詳細	0.2 mg/日群	腸炎	<p>〔年齢・性〕 56 歳・女性</p> <p>〔既往歴〕            高血圧, オピオイド誘発性便秘症, 胃食道逆流性疾患, 片頭痛, 甲状腺機能低下症, 閉経後症状, 高脂血症, 尿道下スリング留置, L5-S1 椎弓切除術, L5-S1 固定術, 両側卵管結紮術, 子宮全摘, 前方頸椎椎間板切除, 前方/後方 L3-S1 固定術, 右眼白内障, 右眼白内障手術, 低ナトリウム血症, 脊髄刺激装置植込み術, 子宮内膜症, 頸椎椎間板ヘルニア, 慢性背部痛, 酒さ, C4-6 固定術, C6-7 固定術, 尿失禁</p> <p>〔経過〕            投与 1 日目の治験薬初回投与から 2 時間以内に患者は突然嘔吐を発症, その後数分間断続的に嘔吐がみられ, 次いで重度の上腹部痛及び断続的な下痢も発症した。患者を臥床させオンダンセトロンを筋注したが, 症状の改善がみられなかったため, 患者は病院に搬送された。臨床検査結果では, 白血球数 (WBC), 分葉核好中球数, リンパ球数, 単球数, 血糖値, 蛋白質レベルの上昇を認めた。疼痛レベルの自己評価は 10 であった。</p> <p>救急外来での疼痛レベルの自己評価は 9 であった。心電図では明らかな急性障害を示す波形はみられなかった。単一視野 X 線では, 右肺基底部の無気肺の所見を認めた。患者は輸液による水分補給を受けた。モルヒネ 4 mg × 1 回静注, アチバン 0.5 mg 静脈投与を行った。疼痛レベルの自己評価は 8 であった。腹部 CT を施行し, 間質性肺炎と思われる両側肺底部の浸潤, 及び非特異性腸炎の所見を認めた。2 日目の臨床検査結果では, ストレス反応によると考えられる WBC の増加がみられた。患者はクラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物配合剤による治療を受け, 3 日目に退院し, 本事象は消失したと判断された。治験責任医師は本事象の重症度を「重症」, 治験薬との因果関係を「明らかに関連あり」と評価した。</p>	<p>(2) 退薬症候評価 (COWS)          0.2 mg/日群とプラセボ群のいずれの群でもオピオイド離脱症候群の発現は認められなかった。また, COWS 合計スコアの各観察時点におけるベースラインからの平均変化量の推移をみると, 0.2 mg/日群は -0.2 ~ 0.1, プラセボ群で -0.2 ~ 0.1 であった。</p> <p>(3) 疼痛強度評価 (NRS)          NRS スコアの各観察時点におけるベースラインからの平均変化量の推移をみると, 0.2 mg/日群は -1.0 ~ -0.7, プラセボ群では -0.6 ~ -0.1 であった。</p> <p>(4) オピオイド鎮痛薬の投与量          投与オピオイド鎮痛薬 (経口モルヒネ換算値) の投与量/週の各観察時点におけるベースラインからの平均変化量の推移をみると, 0.2 mg/日群は 0.5 ~ 2.8 mg/日, プラセボ群では 0.8 ~ 3.6 mg/日であった。</p>
	投与群	重篤な副作用	詳細					
0.2 mg/日群	腸炎	<p>〔年齢・性〕 56 歳・女性</p> <p>〔既往歴〕            高血圧, オピオイド誘発性便秘症, 胃食道逆流性疾患, 片頭痛, 甲状腺機能低下症, 閉経後症状, 高脂血症, 尿道下スリング留置, L5-S1 椎弓切除術, L5-S1 固定術, 両側卵管結紮術, 子宮全摘, 前方頸椎椎間板切除, 前方/後方 L3-S1 固定術, 右眼白内障, 右眼白内障手術, 低ナトリウム血症, 脊髄刺激装置植込み術, 子宮内膜症, 頸椎椎間板ヘルニア, 慢性背部痛, 酒さ, C4-6 固定術, C6-7 固定術, 尿失禁</p> <p>〔経過〕            投与 1 日目の治験薬初回投与から 2 時間以内に患者は突然嘔吐を発症, その後数分間断続的に嘔吐がみられ, 次いで重度の上腹部痛及び断続的な下痢も発症した。患者を臥床させオンダンセトロンを筋注したが, 症状の改善がみられなかったため, 患者は病院に搬送された。臨床検査結果では, 白血球数 (WBC), 分葉核好中球数, リンパ球数, 単球数, 血糖値, 蛋白質レベルの上昇を認めた。疼痛レベルの自己評価は 10 であった。</p> <p>救急外来での疼痛レベルの自己評価は 9 であった。心電図では明らかな急性障害を示す波形はみられなかった。単一視野 X 線では, 右肺基底部の無気肺の所見を認めた。患者は輸液による水分補給を受けた。モルヒネ 4 mg × 1 回静注, アチバン 0.5 mg 静脈投与を行った。疼痛レベルの自己評価は 8 であった。腹部 CT を施行し, 間質性肺炎と思われる両側肺底部の浸潤, 及び非特異性腸炎の所見を認めた。2 日目の臨床検査結果では, ストレス反応によると考えられる WBC の増加がみられた。患者はクラブラン酸カリウム・アモキシシリン水和物配合剤による治療を受け, 3 日目に退院し, 本事象は消失したと判断された。治験責任医師は本事象の重症度を「重症」, 治験薬との因果関係を「明らかに関連あり」と評価した。</p>						

## 2) 安全性試験

### ① 国内第Ⅲ相がん患者対象継続投与試験 (V9237 試験) <sup>15)</sup>

目的	オピオイド鎮痛薬治療を受けている OIC を有するがん患者を対象に本剤 0.2 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与したときの安全性を検討した。
試験デザイン	多施設共同非対照オープンラベル試験
対象	国内第Ⅲ相がん患者対象検証試験 (V9236 試験) に参加し、治療期を完了した患者 131 例 (先行の V9236 試験本剤投与群 62 例, プラセボ群 69 例)
主な登録基準	1) 先行試験に参加し 2 週間の治験薬投与を完了した患者 2) オピオイド鎮痛薬 (定時投与) を使用している患者 3) 経口薬剤, 食事及び飲料の摂取が可能な患者 4) 歩行及び日常活動が介助なしで可能な患者 (ECOG の PS が 0 ~ 2)
主な除外基準	重大な消化管の構造異常 (例: 機械的イレウス), 腸管輸送に影響を与える疾患 (例: 麻痺性イレウス, 消化管機能に影響を及ぼす腹膜播種や腹膜がん, コントロールされていない甲状腺機能低下症又は亢進症), 過敏性大腸症候群, 炎症性腸疾患 (例: 潰瘍性大腸炎, クロウン病), 活動性の憩室疾患, 便秘を引き起こす骨盤障害 (子宮脱, 直腸脱, 排便に影響を及ぼす子宮筋腫等) を有している患者。また, これらの疾患が現在治癒していても, 消化管機能に影響を与えると治験責任 (分担) 医師が判断した患者
試験方法	本剤 0.2 mg を 1 日 1 回 12 週間経口投与した。定時緩下薬は, 試験開始後 2 週間は用法・用量を変更せず継続することとした。ただし, 下痢等の有害事象の発現等 QOL の低下が懸念される場合には, 0.1 <sup>*</sup> mg への減量を許容し, 定時緩下薬は減量, 中止, 中断を可能とした。投与開始 2 週目以降の各来院時に, 来院までの排便状況を問診にて確認し, 治験責任 (分担) 医師が適切と判断した場合は, 原則として定時緩下薬を中止することとし, 期待した排便が得られない場合には, 定時緩下薬を再開した。定時オピオイド鎮痛薬の用量変更, 用法変更, 薬剤変更あるいは剤形変更について制限は設けなかった。
評価項目	安全性 (主要目的) 副作用, 退薬症候評価 (COWS) 等 有効性 (副次目的) 各時点における PAC-SYM <sup>注1</sup> 及び PAC-QOL <sup>注2</sup> スコアのベースライン <sup>注3</sup> からの変化量, PAC-SYM, PAC-QOL レスポンダー率 <sup>注4</sup> 等 注 1: 過去 2 週間の便秘及び腹部症状に関する腹部症状, 直腸症状, 排便症状の 3 ドメイン, 12 項目の症状について, それぞれ 5 段階 (0 = 全然ない, 1 = 軽い, 2 = まあまあ, 3 = 重い, 4 = 非常に重い) で評価した。 注 2: 過去 2 週間の便秘の QOL に関する身体的不快, 精神的不快, 心配と懸念, 不満度の 4 ドメイン, 28 項目について, それぞれ 5 段階 (0 = 全然ない/していない, 1 = 少し/少しある, 2 = まあまあ/時々ある, 3 = かなり/よくある, 4 = 極度に/いつも/非常に) で評価した。 注 3: 前試験 (V9236 試験) の試験開始日 注 4: PAC-SYM 及び PAC-QOL レスポンダー (PAC-SYM の全体及び PAC-QOL の不満度ドメインの平均スコアが, ベースラインの平均スコアから 1 以上減少) に該当する被験者の割合
結果	安全性 (1) 副作用 (主要目的) 副作用 (臨床検査値異常変動を含む) は安全性評価対象例 131 例中 20 例 (15.3%) に 44 件認められ, 主なものは下痢 12 例 (9.2%), 腹部膨満, 腹痛各 2 例 (1.5%) であった。

※: 承認外用量 (「V.3. 用法及び用量」の項参照)

- (2) 退薬症候評価 (COWS) (主要目的)  
本剤投与開始後にオピオイド離脱症候群と判断されたものはなかった。また、COWS 合計スコアのベースラインから各観測時点までの平均変化量は-0.2 ~ 0.3であった。
- (3) 定時オピオイド鎮痛薬の投与量  
定時投与オピオイド鎮痛薬 (経口モルヒネ換算値) の投与量 (平均値±標準偏差) は、ベースライン時で 63.98 ± 80.76 mg/日 (範囲:15.0 ~ 720.0 mg/日)、治療期間全体で 75.02 ± 88.20 mg/日 (範囲:14.7 ~ 720.0 mg/日) であり、ベースラインからの変化量は 11.04 ± 28.18 mg/日であった。

有効性 (副次目的)

- (1) 各時点における PAC-SYM, PAC-QOL スコアのベースラインからの変化量  
PAC-SYM 及び PAC-QOL スコアのベースラインからの平均変化量は、全体及び各区分共に、0.2 mg/日群のいずれの時点でもベースラインと比較して有意な改善が認められた。

**表V-22 各時点における PAC-SYM スコアのベースラインからの変化量**

観察週	観測項目	PAC-SYM スコア			
		腹部症状	直腸症状	排便症状	全体
ベースライン <sup>注1</sup>	<i>n</i>	131	131	131	131
	平均スコア	1.03 ± 0.64	0.66 ± 0.68	1.48 ± 0.84	1.13 ± 0.58
治療期開始日	<i>n</i>	131	131	131	131
	平均スコア	0.93 ± 0.64	0.50 ± 0.60	1.15 ± 0.81	0.91 ± 0.56
	ベースラインからの変化量	-0.10 ± 0.53	-0.16 ± 0.71	-0.34 ± 0.70	-0.21 ± 0.47
	<i>p</i> 値 <sup>注2</sup>	0.0306	0.0133	< 0.0001	< 0.0001
2 週時	<i>n</i>	127	127	127	127
	平均スコア	0.66 ± 0.64	0.35 ± 0.52	0.83 ± 0.74	0.65 ± 0.54
	ベースラインからの変化量	-0.36 ± 0.65	-0.30 ± 0.60	-0.65 ± 0.87	-0.47 ± 0.55
	<i>p</i> 値 <sup>注2</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
4 週時	<i>n</i>	120	120	120	120
	平均スコア	0.67 ± 0.61	0.41 ± 0.55	0.99 ± 0.73	0.74 ± 0.55
	ベースラインからの変化量	-0.35 ± 0.67	-0.20 ± 0.70	-0.46 ± 0.93	-0.36 ± 0.61
	<i>p</i> 値 <sup>注2</sup>	< 0.0001	0.0018	< 0.0001	< 0.0001
8 週時	<i>n</i>	113	113	113	113
	平均スコア	0.61 ± 0.54	0.37 ± 0.52	0.94 ± 0.69	0.69 ± 0.48
	ベースラインからの変化量	-0.41 ± 0.62	-0.24 ± 0.67	-0.50 ± 0.89	-0.41 ± 0.56
	<i>p</i> 値 <sup>注2</sup>	< 0.0001	0.0002	< 0.0001	< 0.0001
12 週時	<i>n</i>	105	105	105	105
	平均スコア	0.73 ± 0.67	0.40 ± 0.57	0.93 ± 0.70	0.73 ± 0.52
	ベースラインからの変化量	-0.32 ± 0.70	-0.24 ± 0.71	-0.54 ± 0.85	-0.39 ± 0.54
	<i>p</i> 値 <sup>注2</sup>	< 0.0001	0.0006	< 0.0001	< 0.0001
最終観測時	<i>n</i>	119	119	119	119
	平均スコア	0.76 ± 0.73	0.39 ± 0.55	0.91 ± 0.70	0.73 ± 0.52
	ベースラインからの変化量	-0.30 ± 0.71	-0.28 ± 0.72	-0.60 ± 0.86	-0.42 ± 0.54
	<i>p</i> 値 <sup>注2</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

注1: 前試験 (V9236 試験) の試験開始日

(mean ± S.D.)

注2: 対応のある t 検定 (vs ベースライン)

結果

表V-23 各時点におけるPAC-QOLスコアのベースラインからの変化量

観察週	観測項目	PAC-QOLスコア				
		身体的不快	精神的不快	心配と懸念	不満度	全体
ベースライン <sup>注1</sup>	<i>n</i>	131	131	131	131	131
	平均スコア	1.13 ± 0.66	0.66 ± 0.54	1.16 ± 0.73	2.62 ± 0.72	1.27 ± 0.54
治療期開始日	<i>n</i>	131	131	131	131	131
	平均スコア	0.89 ± 0.76	0.50 ± 0.59	0.96 ± 0.73	2.29 ± 0.96	1.06 ± 0.62
	ベースラインからの変化量	-0.24 ± 0.69	-0.16 ± 0.45	-0.20 ± 0.50	-0.34 ± 0.92	-0.22 ± 0.44
	p値 <sup>注2</sup>	0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
2週時	<i>n</i>	127	127	127	127	127
	平均スコア	0.63 ± 0.60	0.35 ± 0.43	0.77 ± 0.64	1.96 ± 1.04	0.84 ± 0.54
	ベースラインからの変化量	-0.50 ± 0.69	-0.31 ± 0.50	-0.40 ± 0.64	-0.65 ± 1.14	-0.43 ± 0.55
	p値 <sup>注2</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
4週時	<i>n</i>	120	120	120	120	120
	平均スコア	0.64 ± 0.64	0.33 ± 0.44	0.78 ± 0.67	1.91 ± 0.98	0.83 ± 0.54
	ベースラインからの変化量	-0.49 ± 0.71	-0.32 ± 0.54	-0.37 ± 0.67	-0.66 ± 1.08	-0.42 ± 0.56
	p値 <sup>注2</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
8週時	<i>n</i>	113	113	113	113	113
	平均スコア	0.64 ± 0.65	0.34 ± 0.46	0.76 ± 0.59	1.88 ± 0.98	0.82 ± 0.53
	ベースラインからの変化量	-0.49 ± 0.73	-0.30 ± 0.52	-0.39 ± 0.57	-0.68 ± 1.02	-0.43 ± 0.52
	p値 <sup>注2</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
12週時	<i>n</i>	105	105	105	105	105
	平均スコア	0.66 ± 0.64	0.36 ± 0.49	0.77 ± 0.60	1.91 ± 0.94	0.84 ± 0.53
	ベースラインからの変化量	-0.48 ± 0.71	-0.28 ± 0.59	-0.38 ± 0.60	-0.65 ± 1.03	-0.41 ± 0.54
	p値 <sup>注2</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
最終観測時	<i>n</i>	119	119	119	119	119
	平均スコア	0.66 ± 0.66	0.37 ± 0.51	0.80 ± 0.65	2.00 ± 0.96	0.87 ± 0.55
	ベースラインからの変化量	-0.48 ± 0.72	-0.29 ± 0.60	-0.36 ± 0.66	-0.60 ± 1.04	-0.40 ± 0.56
	p値 <sup>注2</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

結果

注1：前試験（V9236試験）の試験開始日

(mean ± S.D.)

注2：対応のあるt検定 (vs ベースライン)

(2) PAC-SYM, PAC-QOL レスポonder率

各観測時点で、PAC-SYMの全体、PAC-QOLの区分「不満度」に対して、PAC-SYM及びPAC-QOLレスポonder率を算出した。最終観測時点で、PAC-SYMレスポonder率は18.5%、PAC-QOLレスポonder率は35.3%であった。

表V-24 各時点におけるPAC-SYM, PAC-QOL レスポonder率

観察週	PAC-SYM 全体 ( <i>n</i> = 131)		PAC-QOL の区分「不満度」 ( <i>n</i> = 131)	
	レスポonder率	95%信頼区間 <sup>注</sup>	レスポonder率	95%信頼区間 <sup>注</sup>
治療期開始日	5.3% (7/131)	2.18%, 10.70%	26.0% (34/131)	18.69%, 34.34%
2週時	22.0% (28/127)	15.18%, 30.26%	41.7% (53/127)	33.05%, 50.81%
4週時	15.8% (19/120)	9.81%, 23.62%	40.8% (49/120)	31.95%, 50.18%
8週時	16.8% (19/113)	10.44%, 25.01%	41.6% (47/113)	32.40%, 51.24%
12週時	15.2% (16/105)	8.97%, 23.56%	36.2% (38/105)	27.04%, 46.15%
最終観測時	18.5% (22/119)	11.96%, 26.64%	35.3% (42/119)	26.76%, 44.58%

注：Clopper-Pearson 法

② 国内第Ⅲ相非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験 (V9238 試験) 16)

目的	オピオイド鎮痛薬治療を受けている OIC を有する非がん性慢性疼痛患者を対象に本剤 0.2 mg を 1 日 1 回 48 週間経口投与したときの安全性を検討した。
試験デザイン	多施設共同非対照オープンラベル試験
対象	オピオイド鎮痛薬治療を受けている OIC を有する非がん性慢性疼痛患者 43 例
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 20 歳以上の患者</li> <li>2) 3 ヶ月以上痛みが継続し、非がん性の慢性疼痛と診断された患者</li> <li>3) オピオイド鎮痛薬 (定時投与) をスクリーニング開始日から遡って 2 週間以上使用しており、割付日前 14 日間のオピオイド鎮痛薬の投与量が安定している (割付日から 14 日前の定時投与の投与量を基準として、100%～150%) OIC 患者</li> <li>4) OIC に対し、既存緩下薬で治療中の患者、あるいは既存緩下薬による治療経験はあるが、効果が不十分若しくは何らかの理由により定時投与緩下薬による治療を中止している患者</li> <li>5) 割付日直前の 14 日間 (割付時刻を起点として、14 日前の同時刻まで) における SBM 回数が 5 回以下、かつレスキュー緩下薬使用の有無に関わらないすべての排便の 25% 以上で下記いずれか 1 つ以上の症状が確認できる患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・排便時のいきみ [いきみ症状スコアが 2 (中等度) 以上]</li> <li>・残便感</li> <li>・硬便又は兎糞状便 (BSS が 1 又は 2)</li> </ul> </li> <li>6) 経口薬剤、食事及び飲料の摂取が可能な患者</li> <li>7) 患者日誌による評価が可能な患者 (患者自身による評価が可能な場合に限り、患者日誌への代理記録は許容する)</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) スクリーニング開始日から遡って 2 年以内に、積極的がん治療の経験がある患者 (ただし、皮膚の基底細胞がん又は皮膚の扁平上皮細胞がんで適切に切除された患者を除く)</li> <li>2) 重大な消化管の構造異常 (例: 機械的イレウス)、腸管輸送に影響を与える疾患 (例: 麻痺性イレウス、コントロールされていない甲状腺機能低下症又は亢進症)、過敏性大腸症候群 (IBS)、炎症性腸疾患 (例: 潰瘍性大腸炎、クローン病)、活動性の憩室疾患、又は便秘を引き起こす骨盤障害 (子宮脱、直腸脱、排便に影響を及ぼす子宮筋腫等) を有している患者。また、これらの疾患が現在治癒していても、消化管機能に影響を与えると治験責任 (分担) 医師が判断した患者</li> <li>3) 消化管機能に影響を与える手術あるいは処置 (例: 神経ブロック) をスクリーニング開始日から遡って 28 日以内又はスクリーニング期に実施した患者、又は治療期終了までに実施予定の患者</li> <li>4) スクリーニング開始日から遡って 1 年以内にイレウスの既往のある患者</li> <li>5) 主たる便秘の原因がオピオイド鎮痛薬投与に伴うものではない患者</li> <li>6) OIC に対して、緩下薬治療を一度も受けたことがない患者</li> <li>7) 割付日直前の 7 日間で 1 回も排便が認められなかった患者</li> <li>8) 摘便をスクリーニング期に実施、又は治療期終了までに実施予定の患者</li> <li>9) 人工肛門を有する患者</li> </ol>
試験方法	本剤 0.2 mg を 1 日 1 回 48 週間経口投与した。治療期最初の 2 週間を第 1 期、その後の 46 週間を第 2 期とし、第 2 期では本剤の休薬又は減量を許容した。投与開始 2 週目以降の各来院時に、来院までの排便状況を問診にて確認し、治験責任 (分担) 医師が適切と判断した場合は、原則として定時緩下薬を中止することとし、期待した排便が得られない場合には、定時緩下薬を再開した。スクリーニング期及び治療期第 1 期は、定時緩下薬の用法・用量を変更せず継続することとした。オピオイド鎮痛薬を休薬する場合は本剤も休薬し、オピオイド鎮痛薬再開と同時に本剤も再開した。ただし、オピオイド鎮痛薬の休薬が 4 週間を超える場合は治験中止とした。

<p>評価項目</p>	<p>安全性（主要目的） 副作用，退薬症候評価（COWS），疼痛強度評価（NRS），定時オピオイド鎮痛薬の投与量 等</p> <p>有効性（副次目的）</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・治療期第1期でのSBMレスポonder率</li> <li>・治療期第1期での1週間あたりのSBM回数のベースラインからの変化量</li> <li>・初回投与後最初のSBMまでの時間</li> <li>・各時点におけるPAC-SYM及びPAC-QOLスコアのベースラインからの変化量</li> <li>・PAC-SYM及びPAC-QOLレスポonder率 等</li> </ul>																													
<p>結果</p>	<p>安全性（主要目的）</p> <p>(1) 副作用は安全性評価対象例43例中12例（28%）に20件認められ，主な副作用は下痢6例（14%），腹痛3例（7%）であった。</p> <p>(2) 退薬症候評価（COWS） 薬剤離脱症候群が1例に認められたが，併用していたオピオイド鎮痛薬を減量したことによるものであり，本剤との因果関係なしと判断され，オピオイド鎮痛薬を増量することにより回復した。また，COWS合計スコアのベースラインから各観測時点までの平均変化量は-0.1～0.1であった。</p> <p>(3) 疼痛強度評価（NRS） 各観測時点の疼痛強度評価（NRS）の推移をみると，0.2 mg/日群のベースラインからの平均変化量は-0.16～0.45であった。</p> <p>(4) 定時オピオイド鎮痛薬の投与量 定時投与オピオイド鎮痛薬（経口モルヒネ換算値）の投与量（平均値±標準偏差）は，ベースライン時で73.68±68.10 mg/日，治療期間全体で75.52±68.35 mg/日であり，ベースラインからの変化量は1.85±10.71 mg/日であった。</p> <p>有効性（副次目的）</p> <p>(1) 治療期第1期でのSBMレスポonder率 治療期第1期（2週間）でのSBMレスポonder率は81.0%であった。</p> <p style="text-align: center;"><b>表V-25 治療期第1期でのSBMレスポonder率</b></p> <table border="1" data-bbox="603 1167 1337 1267"> <thead> <tr> <th>投与群</th> <th>n</th> <th>レスポonder率</th> <th>レスポonder率の95%信頼区間<sup>注</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.2 mg/日群</td> <td>42</td> <td>81.0% (34/42)</td> <td>65.88, 91.40</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">注：Clopper-Pearson 法</p> <p>(2) 治療期第1期での1週間あたりのSBM回数のベースラインからの変化量 治療期第1期（2週間）における1週間あたりのSBM回数のベースラインからの変化量は5.42回であった。</p> <p style="text-align: center;"><b>表V-26 治療期第1期での1週間あたりのSBM回数のベースラインからの変化量</b></p> <table border="1" data-bbox="539 1491 1401 1653"> <thead> <tr> <th rowspan="2">投与群</th> <th rowspan="2">n</th> <th colspan="3">SBM回数</th> </tr> <tr> <th>ベースライン</th> <th>治療期第1期（2週間）</th> <th>変化量 [95%信頼区間]</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>0.2 mg/日群</td> <td>42</td> <td>1.21 (0.90)</td> <td>6.63 (4.45)</td> <td>5.42 (4.46) [4.03, 6.81]</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: right;">(mean ± S.D.)</p> <p>(3) 初回投与後最初のSBMまでの時間 初回投与後最初のSBMまでの時間（中央値）は8.41時間であった。</p> <p style="text-align: center;"><b>表V-27 初回投与後最初のSBMまでの時間</b></p> <table border="1" data-bbox="657 1841 1283 2007"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th>初回SBMまでの時間 (hr)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td>0.2 mg/日群 (n = 42)</td> </tr> <tr> <td>中央値<sup>注</sup></td> <td>8.41</td> </tr> <tr> <td>95%信頼区間<sup>注</sup></td> <td>[3.67, 18.75]</td> </tr> </tbody> </table> <p style="text-align: center;">注：初回投与後最初のSBMまでの時間の中央値及び95%信頼区間は事象の初回発生時のKaplan-Meier推定値に基づき算出</p>	投与群	n	レスポonder率	レスポonder率の95%信頼区間 <sup>注</sup>	0.2 mg/日群	42	81.0% (34/42)	65.88, 91.40	投与群	n	SBM回数			ベースライン	治療期第1期（2週間）	変化量 [95%信頼区間]	0.2 mg/日群	42	1.21 (0.90)	6.63 (4.45)	5.42 (4.46) [4.03, 6.81]		初回SBMまでの時間 (hr)		0.2 mg/日群 (n = 42)	中央値 <sup>注</sup>	8.41	95%信頼区間 <sup>注</sup>	[3.67, 18.75]
投与群	n	レスポonder率	レスポonder率の95%信頼区間 <sup>注</sup>																											
0.2 mg/日群	42	81.0% (34/42)	65.88, 91.40																											
投与群	n	SBM回数																												
		ベースライン	治療期第1期（2週間）	変化量 [95%信頼区間]																										
0.2 mg/日群	42	1.21 (0.90)	6.63 (4.45)	5.42 (4.46) [4.03, 6.81]																										
	初回SBMまでの時間 (hr)																													
		0.2 mg/日群 (n = 42)																												
中央値 <sup>注</sup>	8.41																													
95%信頼区間 <sup>注</sup>	[3.67, 18.75]																													



(4) 各時点における PAC-SYM, PAC-QOL スコアのベースラインからの変化量  
 PAC-SYM 及び PAC-QOL スコアのベースラインからの平均変化量は、全体及び各区分共に、0.2 mg/日群はいずれの時点でもベースラインと比較して有意な改善が認められた。

**表V-28 各時点における PAC-SYM スコアのベースラインからの変化量**

観察時点	観測項目	PAC-SYM スコア			
		腹部症状	直腸症状	排便症状	全体
ベースライン	<i>n</i>	42	42	42	42
	平均スコア	1.50 ± 0.84	1.08 ± 1.01	2.01 ± 0.97	1.61 ± 0.81
15 日目 (+ 2 日)	<i>n</i>	41	41	41	41
	平均スコア	1.22 ± 0.88	0.57 ± 0.75	1.18 ± 0.86	1.04 ± 0.67
	ベースラインからの変化量	-0.29 ± 0.63	-0.51 ± 0.84	-0.85 ± 0.78	-0.58 ± 0.59
	p 値 <sup>註</sup>	0.0052	0.0004	< 0.0001	< 0.0001
29 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	40	40	40	40
	平均スコア	1.00 ± 0.80	0.43 ± 0.60	1.10 ± 0.74	0.90 ± 0.59
	ベースラインからの変化量	-0.51 ± 0.67	-0.66 ± 0.84	-0.96 ± 0.74	-0.73 ± 0.58
	p 値 <sup>註</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
57 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	39	39	39	39
	平均スコア	0.91 ± 0.88	0.46 ± 0.75	1.08 ± 0.86	0.87 ± 0.72
	ベースラインからの変化量	-0.61 ± 0.74	-0.65 ± 0.89	-0.95 ± 0.86	-0.76 ± 0.67
	p 値 <sup>註</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
85 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	37	37	37	37
	平均スコア	0.86 ± 0.84	0.46 ± 0.78	1.03 ± 0.86	0.83 ± 0.71
	ベースラインからの変化量	-0.68 ± 0.70	-0.68 ± 0.90	-1.03 ± 0.85	-0.83 ± 0.69
	p 値 <sup>註</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
113 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	35	35	35	35
	平均スコア	0.79 ± 0.90	0.44 ± 0.90	1.11 ± 0.86	0.84 ± 0.74
	ベースラインからの変化量	-0.78 ± 0.72	-0.76 ± 1.00	-0.99 ± 0.89	-0.86 ± 0.72
	p 値 <sup>註</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
141 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	35	35	35	35
	平均スコア	0.84 ± 0.82	0.48 ± 0.82	1.14 ± 1.01	0.88 ± 0.80
	ベースラインからの変化量	-0.73 ± 0.63	-0.72 ± 0.86	-0.97 ± 0.85	-0.83 ± 0.62
	p 値 <sup>註</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
169 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	35	35	35	35
	平均スコア	0.81 ± 0.79	0.60 ± 0.89	1.13 ± 0.90	0.89 ± 0.77
	ベースラインからの変化量	-0.76 ± 0.76	-0.60 ± 0.91	-0.98 ± 0.87	-0.81 ± 0.70
	p 値 <sup>註</sup>	< 0.0001	0.0005	< 0.0001	< 0.0001
197 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	35	35	35	35
	平均スコア	0.79 ± 0.83	0.60 ± 0.86	1.18 ± 0.89	0.90 ± 0.75
	ベースラインからの変化量	-0.79 ± 0.69	-0.60 ± 0.94	-0.93 ± 0.92	-0.80 ± 0.73
	p 値 <sup>註</sup>	< 0.0001	0.0006	< 0.0001	< 0.0001
225 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	33	33	33	33
	平均スコア	0.69 ± 0.81	0.48 ± 0.79	1.08 ± 0.80	0.80 ± 0.71
	ベースラインからの変化量	-0.86 ± 0.69	-0.70 ± 0.88	-0.98 ± 0.88	-0.87 ± 0.68
	p 値 <sup>註</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
253 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	33	33	33	33
	平均スコア	0.73 ± 0.90	0.59 ± 0.90	1.07 ± 0.93	0.83 ± 0.80
	ベースラインからの変化量	-0.83 ± 0.82	-0.60 ± 0.90	-0.99 ± 1.00	-0.84 ± 0.79
	p 値 <sup>註</sup>	< 0.0001	0.0006	< 0.0001	< 0.0001

(続く)

結果

結果

観察時点	観測項目	PAC-SYM スコア			
		腹部症状	直腸症状	排便症状	全体
281 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	33	33	33	33
	平均スコア	0.67 ± 0.84	0.53 ± 0.92	1.04 ± 0.95	0.79 ± 0.80
	ベースラインからの変化量	-0.88 ± 0.76	-0.66 ± 1.07	-1.02 ± 0.97	-0.88 ± 0.79
	p 値 <sup>注</sup>	< 0.0001	0.0013	< 0.0001	< 0.0001
309 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	31	31	31	31
	平均スコア	0.58 ± 0.78	0.45 ± 0.71	0.88 ± 0.75	0.67 ± 0.67
	ベースラインからの変化量	-1.00 ± 0.78	-0.76 ± 0.94	-1.23 ± 0.96	-1.04 ± 0.76
	p 値 <sup>注</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
337 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	31	31	31	31
	平均スコア	0.74 ± 0.85	0.53 ± 0.83	0.99 ± 0.80	0.79 ± 0.73
	ベースラインからの変化量	-0.84 ± 0.79	-0.69 ± 0.99	-1.12 ± 1.02	-0.92 ± 0.82
	p 値 <sup>注</sup>	< 0.0001	0.0005	< 0.0001	< 0.0001
最終観測時	<i>n</i>	40	40	40	40
	平均スコア	0.76 ± 0.83	0.48 ± 0.80	1.00 ± 0.79	0.79 ± 0.71
	ベースラインからの変化量	-0.76 ± 0.77	-0.59 ± 0.91	-0.99 ± 1.03	-0.81 ± 0.80
	p 値 <sup>注</sup>	< 0.0001	0.0002	< 0.0001	< 0.0001

注：対応のある t 検定 (vs ベースライン)

(mean ± S.D.)

表 V-29 各時点における PAC-QOL スコアのベースラインからの変化量

観察時点	観測項目	PAC-QOL スコア				
		身体的不快	精神的不快	心配と懸念	不満度	全体
ベースライン	<i>n</i>	42	42	42	42	42
	平均スコア	1.77 ± 1.01	1.10 ± 0.83	1.47 ± 0.86	2.90 ± 0.54	1.66 ± 0.70
15 日目 (+ 2 日)	<i>n</i>	41	41	41	41	41
	平均スコア	0.93 ± 0.78	0.53 ± 0.60	0.86 ± 0.71	1.80 ± 1.03	0.94 ± 0.60
	ベースラインからの変化量	-0.87 ± 0.93	-0.59 ± 0.69	-0.63 ± 0.83	-1.12 ± 1.08	-0.74 ± 0.69
	p 値 <sup>注</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
29 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	40	40	40	40	40
	平均スコア	0.83 ± 0.80	0.39 ± 0.48	0.81 ± 0.74	1.80 ± 0.95	0.87 ± 0.60
	ベースラインからの変化量	-0.99 ± 1.03	-0.74 ± 0.72	-0.68 ± 0.91	-1.13 ± 1.03	-0.82 ± 0.79
	p 値 <sup>注</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
57 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	39	39	39	39	39
	平均スコア	0.83 ± 0.88	0.41 ± 0.52	0.71 ± 0.66	1.78 ± 1.08	0.83 ± 0.61
	ベースラインからの変化量	-1.01 ± 1.11	-0.73 ± 0.85	-0.76 ± 0.90	-1.13 ± 1.10	-0.85 ± 0.84
	p 値 <sup>注</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
85 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	37	37	37	37	37
	平均スコア	0.74 ± 0.73	0.35 ± 0.51	0.67 ± 0.68	1.76 ± 1.01	0.78 ± 0.58
	ベースラインからの変化量	-1.14 ± 0.90	-0.82 ± 0.78	-0.81 ± 0.87	-1.16 ± 1.05	-0.92 ± 0.80
	p 値 <sup>注</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
113 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	35	35	35	35	35
	平均スコア	0.76 ± 0.84	0.44 ± 0.51	0.76 ± 0.70	1.74 ± 0.95	0.84 ± 0.62
	ベースラインからの変化量	-1.19 ± 1.01	-0.75 ± 0.87	-0.78 ± 0.95	-1.21 ± 1.10	-0.91 ± 0.87
	p 値 <sup>注</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
141 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	35	35	35	35	35
	平均スコア	0.79 ± 0.90	0.41 ± 0.55	0.71 ± 0.72	1.69 ± 1.07	0.81 ± 0.65
	ベースラインからの変化量	-1.16 ± 0.97	-0.77 ± 0.77	-0.83 ± 0.94	-1.25 ± 1.04	-0.94 ± 0.80
	p 値 <sup>注</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

(続く)

結果

観察時点	観測項目	PAC-QOL スコア				
		身体的不快	精神的不快	心配と懸念	不満度	全体
169 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	35	35	35	35	35
	平均スコア	0.75 ± 0.82	0.38 ± 0.52	0.67 ± 0.67	1.62 ± 0.88	0.77 ± 0.60
	ベースライン からの変化量	-1.20 ± 1.00	-0.80 ± 0.84	-0.87 ± 0.94	-1.32 ± 0.95	-0.98 ± 0.81
	p 値 <sup>註</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
197 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	35	35	35	35	35
	平均スコア	0.70 ± 0.79	0.36 ± 0.50	0.69 ± 0.75	1.73 ± 1.03	0.78 ± 0.61
	ベースライン からの変化量	-1.25 ± 1.04	-0.82 ± 0.84	-0.85 ± 0.98	-1.22 ± 1.07	-0.97 ± 0.85
	p 値 <sup>註</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
225 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	33	33	33	33	33
	平均スコア	0.67 ± 0.74	0.39 ± 0.61	0.58 ± 0.73	1.65 ± 0.82	0.73 ± 0.63
	ベースライン からの変化量	-1.26 ± 0.98	-0.71 ± 0.87	-0.87 ± 0.95	-1.29 ± 0.92	-0.95 ± 0.85
	p 値 <sup>註</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
253 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	33	33	33	33	33
	平均スコア	0.77 ± 0.88	0.45 ± 0.60	0.66 ± 0.84	1.64 ± 1.07	0.79 ± 0.73
	ベースライン からの変化量	-1.16 ± 1.13	-0.66 ± 0.86	-0.79 ± 1.11	-1.30 ± 1.26	-0.89 ± 0.98
	p 値 <sup>註</sup>	< 0.0001	0.0001	0.0003	< 0.0001	< 0.0001
281 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	33	33	33	33	33
	平均スコア	0.67 ± 0.86	0.45 ± 0.65	0.67 ± 0.81	1.66 ± 1.10	0.78 ± 0.73
	ベースライン からの変化量	-1.26 ± 1.11	-0.66 ± 0.89	-0.78 ± 1.10	-1.28 ± 1.30	-0.90 ± 1.00
	p 値 <sup>註</sup>	< 0.0001	0.0002	0.0003	< 0.0001	< 0.0001
309 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	31	31	31	31	31
	平均スコア	0.55 ± 0.76	0.37 ± 0.60	0.55 ± 0.74	1.41 ± 0.99	0.65 ± 0.67
	ベースライン からの変化量	-1.41 ± 1.01	-0.74 ± 0.86	-0.94 ± 0.98	-1.55 ± 1.12	-1.06 ± 0.89
	p 値 <sup>註</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
337 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	31	31	31	31	31
	平均スコア	0.65 ± 0.79	0.36 ± 0.59	0.56 ± 0.77	1.46 ± 1.03	0.68 ± 0.67
	ベースライン からの変化量	-1.31 ± 1.10	-0.75 ± 0.84	-0.93 ± 0.99	-1.50 ± 1.15	-1.03 ± 0.90
	p 値 <sup>註</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001
最終 観測時	<i>n</i>	40	40	40	40	40
	平均スコア	0.71 ± 0.87	0.43 ± 0.64	0.65 ± 0.78	1.62 ± 1.05	0.77 ± 0.71
	ベースライン からの変化量	-1.04 ± 1.18	-0.63 ± 0.81	-0.78 ± 0.96	-1.29 ± 1.16	-0.86 ± 0.90
	p 値 <sup>註</sup>	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001

注：対応のある t 検定 (vs ベースライン)

(mean ± S.D.)

(5) PAC-SYM, PAC-QOL レスポンダー率

各観測時点で、PAC-SYM の全体、PAC-QOL の区分「不満度」に対して、PAC-SYM 及び PAC-QOL レスポンダー率を算出した。最終観測時点で、PAC-SYM レスポンダー率は 42.5%、PAC-QOL レスポンダー率は 57.5%であった。

表 V-30 各時点における PAC-SYM, PAC-QOL レスポンダー率

観察時点	PAC-SYM 全体 (n = 42)		PAC-QOL の区分「不満度」 (n = 42)	
	レスポンダー率	95%信頼区間 <sup>注</sup>	レスポンダー率	95%信頼区間 <sup>注</sup>
15 日目 (+ 2 日)	24.4% (10/41)	12.36%, 40.30%	51.2% (21/41)	35.13%, 67.12%
29 日目 (± 7 日)	40.0% (16/40)	24.86%, 56.67%	60.0% (24/40)	43.33%, 75.14%
57 日目 (± 7 日)	43.6% (17/39)	27.81%, 60.38%	51.3% (20/39)	34.78%, 67.58%
85 日目 (± 7 日)	37.8% (14/37)	22.46%, 55.24%	48.6% (18/37)	31.92%, 65.60%
113 日目 (± 7 日)	40.0% (14/35)	23.87%, 57.89%	51.4% (18/35)	33.99%, 68.62%
141 日目 (± 7 日)	34.3% (12/35)	19.13%, 52.21%	51.4% (18/35)	33.99%, 68.62%
169 日目 (± 7 日)	42.9% (15/35)	26.32%, 60.65%	65.7% (23/35)	47.79%, 80.87%
197 日目 (± 7 日)	40.0% (14/35)	23.87%, 57.89%	57.1% (20/35)	39.35%, 73.68%
225 日目 (± 7 日)	48.5% (16/33)	30.80%, 66.46%	66.7% (22/33)	48.17%, 82.04%
253 日目 (± 7 日)	39.4% (13/33)	22.91%, 57.86%	63.6% (21/33)	45.12%, 79.60%
281 日目 (± 7 日)	42.4% (14/33)	25.48%, 60.78%	60.6% (20/33)	42.14%, 77.09%
309 日目 (± 7 日)	48.4% (15/31)	30.15%, 66.94%	61.3% (19/31)	42.19%, 78.15%
337 日目 (± 7 日)	48.4% (15/31)	30.15%, 66.94%	61.3% (19/31)	42.19%, 78.15%
最終観測時	42.5% (17/40)	27.04%, 59.11%	57.5% (23/40)	40.89%, 72.96%

注：Clopper-Pearson 法

結果

③ 国内第Ⅲ相非がん性慢性疼痛患者対象オキシコドン併用オープンラベル試験 (V9239 試験) 17

目的	オピオイド鎮痛薬としてオキシコドン塩酸塩を使用し OIC が認められた非がん性慢性疼痛患者を対象に本剤 0.2 mg を 1 日 1 回 48 週間経口投与したときの安全性を検討した。
試験デザイン	多施設共同非対照オープンラベル試験
対象	オピオイド鎮痛薬としてオキシコドン塩酸塩を使用し OIC が認められた非がん性慢性疼痛患者 10 例
主な登録基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) 満 20 歳以上 80 歳未満の患者</li> <li>2) 割付日前 14 日間のオキシコドン塩酸塩の投与量が安定している (割付日から 14 日前の定時投与の投与量を基準として, 100%~ 150%) OIC 患者</li> <li>3) 割付日直前の 14 日間における SBM 回数が 5 回以下, かつレスキュー緩下薬使用の有無に関わらないすべての排便の 25% 以上で下記いずれか 1 つ以上の症状が確認できる患者 <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 排便時のいきみ [いきみ症状スコアが 2 (中等度) 以上]</li> <li>・ 残便感</li> <li>・ 硬便又は兎糞状便 (BSS が 1 又は 2)</li> </ul> </li> <li>4) OIC に対し, 定時投与緩下薬で治療中の患者, あるいは定時投与緩下薬による治療経験はあるが, 効果が不十分若しくは何らかの理由により定時投与緩下薬による治療を中止している患者</li> </ol>
主な除外基準	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) スクリーニング開始日から遡って 2 年以内に, 積極的がん治療の経験がある患者 (ただし, 皮膚の基底細胞がん又は皮膚の扁平上皮細胞がんで適切に切除された患者を除く)</li> <li>2) 重大な消化管の構造異常 (例: 機械的イレウス), 腸管輸送に影響を与える疾患 (例: 麻痺性イレウス, コントロールされていない甲状腺機能低下症又は亢進症), 過敏性大腸症候群 (IBS), 炎症性腸疾患 (例: 潰瘍性大腸炎, クロウン病), 活動性の憩室疾患, 又は便秘を引き起こす骨盤障害 (子宮脱, 直腸脱, 排便に影響を及ぼす子宮筋腫等) を有している患者。また, これらの疾患が現在治療していても, 消化管機能に影響を与えると治験責任 (分担) 医師が判断した患者</li> <li>3) 消化管機能に影響を与える手術あるいは処置 (例: 神経ブロック) をスクリーニング開始日から遡って 28 日以内に実施した患者, 又はスクリーニング期及び治療期終了までに実施予定の患者</li> <li>4) スクリーニング開始日から遡って 1 年以内にイレウスの既往のある患者</li> <li>5) 主たる便秘の原因がオピオイド鎮痛薬投与に伴うものではない患者</li> <li>6) OIC に対して, 緩下薬治療を一度も受けたことがない患者</li> <li>7) 割付日直前の 7 日間で 1 回も排便が認められなかった患者</li> <li>8) 摘便をスクリーニング期に実施, 又は治療期終了までに実施予定の患者</li> <li>9) 人工肛門を有する患者</li> </ol>
試験方法	本剤 0.2 mg を 1 日 1 回 48 週間経口投与した。治療期最初の 2 週間を第 1 期, その後の 46 週間を第 2 期とし, 第 2 期では本剤の休薬又は減量を許容した。投与開始 2 週目以降の各来院時に, 来院までの排便状況を問診にて確認し, 治験責任 (分担) 医師が適切と判断した場合は, 原則として定時緩下薬を中止することとし, 期待した排便が得られない場合には, 定時緩下薬を再開した。なお, オキシコドン塩酸塩以外のオピオイド鎮痛薬は禁止した。
評価項目	<p>安全性 副作用, 退薬症候評価 (COWS), オキシコドン塩酸塩の投与量 等</p> <p>有効性</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 治療期第 1 期での SBM レスポンダー率</li> <li>・ 治療期第 1 期での 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量</li> <li>・ 初回投与後最初の SBM までの時間</li> <li>・ 各時点における PAC-SYM 及び PAC-QOL スコアのベースラインからの変化量</li> <li>・ PAC-SYM 及び PAC-QOL レスポンダー率 等</li> </ul>

安全性

- (1) 副作用は安全性評価対象例 10 例中 5 例 (50%) に 5 件認められ、内訳は下痢 4 例 (40.0%)、体重減少 1 例 (10.0%) であった。
- (2) 退薬症候評価 (COWS)  
オピオイド離脱症状は認められなかった。また、COWS 合計スコアのベースラインから各観測時点までの平均変化量は 0.0 ~ 0.5 であった。
- (3) オキシコドン塩酸塩の投与量  
定時投与オピオイド鎮痛薬 (経口モルヒネ換算値) の投与量 (平均値±標準偏差) は、ベースライン時で 45.31 ± 20.43 mg/日、治療期間全体で 51.82 ± 33.67 mg/日であり、ベースラインからの変化量は 6.52 ± 16.53 mg/日であった。

有効性

- (1) 治療期第 1 期での SBM レスポンダー率  
治療期第 1 期 (2 週間) での SBM レスポンダー率は 90.0% であった。

**表 V-31 治療期第 1 期での SBM レスポンダー率**

投与群	n	レスポナー率	レスポナー率の 95%信頼区間 <sup>注</sup>
0.2 mg/日群	10	90.0% (9/10)	55.50, 99.75

注：Clopper-Pearson 法

結果

- (2) 治療期第 1 期での 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量  
治療期第 1 期 (2 週間) における 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量は 5.45 回であった。

**表 V-32 治療期第 1 期での 1 週間あたりの SBM 回数のベースラインからの変化量**

投与群	n	SBM 回数		
		ベースライン	治療期第 1 期 (2 週間)	変化量 [95%信頼区間]
0.2 mg/日群	10	1.30 (0.82)	6.75 (3.41)	5.45 (3.03) [3.28, 7.62]

(mean ± S.D.)

- (3) 初回投与後最初の SBM までの時間  
初回投与後最初の SBM までの時間 (中央値) は 3.35 時間であった。

**表 V-33 初回投与後最初の SBM までの時間**

	初回 SBM までの時間 (hr)
	0.2 mg/日群 (n = 10)
中央値 <sup>注</sup>	3.35
95%信頼区間 <sup>注</sup>	[1.58, 14.83]

注：初回投与後最初の SBM までの時間の中央値及び 95%信頼区間は事象の初回発生時の Kaplan-Meier 推定値に基づき算出

(4) 各時点における PAC-SYM, PAC-QOL スコアのベースラインからの変化量  
 PAC-SYM 及び PAC-QOL スコアのベースラインからの平均変化量をそれぞれ  
 表 V-34 及び表 V-35 に示す。PAC-SYM の区分「排便症状」では、すべての  
 の観測時点でベースラインと比較して有意差が認められた。

**表 V-34 各時点における PAC-SYM スコアのベースラインからの変化量**

観測時点	観測項目	PAC-SYM スコア			
		腹部症状	直腸症状	排便症状	全体
ベースライン	<i>n</i>	10	10	10	10
	平均スコア	1.35 ± 0.77	1.07 ± 0.83	1.96 ± 0.79	1.53 ± 0.56
15 日目 (+ 2 日)	<i>n</i>	10	10	10	10
	平均スコア	0.93 ± 0.65	0.33 ± 0.47	1.24 ± 0.88	0.91 ± 0.57
	ベースライン からの変化量	-0.43 ± 0.50	-0.73 ± 0.80	-0.72 ± 0.77	-0.63 ± 0.51
	p 値 <sup>注</sup>	0.0250	0.0174	0.0163	0.0038
29 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	9	9	9	9
	平均スコア	0.64 ± 0.59	0.19 ± 0.24	1.00 ± 0.69	0.68 ± 0.47
	ベースライン からの変化量	-0.58 ± 0.53	-0.93 ± 0.86	-0.93 ± 0.68	-0.81 ± 0.48
	p 値 <sup>注</sup>	0.0109	0.0122	0.0033	0.0009
57 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	8	8	8	8
	平均スコア	0.94 ± 0.82	0.29 ± 0.70	0.83 ± 0.99	0.73 ± 0.70
	ベースライン からの変化量	-0.34 ± 0.69	-0.96 ± 0.70	-1.23 ± 0.43	-0.86 ± 0.48
	p 値 <sup>注</sup>	0.2037	0.0061	< 0.0001	0.0013
85 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	8	8	8	8
	平均スコア	0.63 ± 0.52	0.50 ± 0.59	1.00 ± 0.94	0.75 ± 0.59
	ベースライン からの変化量	-0.66 ± 0.52	-0.75 ± 0.61	-1.05 ± 0.51	-0.84 ± 0.32
	p 値 <sup>注</sup>	0.0088	0.0104	0.0006	0.0001
113 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	7	7	7	7
	平均スコア	0.54 ± 0.53	0.48 ± 0.84	0.91 ± 0.92	0.68 ± 0.63
	ベースライン からの変化量	-0.79 ± 0.59	-0.90 ± 0.85	-1.26 ± 0.60	-1.01 ± 0.43
	p 値 <sup>注</sup>	0.0120	0.0311	0.0014	0.0008
141 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	7	7	7	7
	平均スコア	0.79 ± 0.91	0.48 ± 0.63	1.09 ± 1.02	0.83 ± 0.68
	ベースライン からの変化量	-0.54 ± 0.60	-0.90 ± 0.53	-1.09 ± 0.56	-0.86 ± 0.51
	p 値 <sup>注</sup>	0.0569	0.0042	0.0022	0.0044
169 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	7	7	7	7
	平均スコア	0.71 ± 1.00	0.43 ± 0.50	0.74 ± 0.67	0.65 ± 0.53
	ベースライン からの変化量	-0.61 ± 0.63	-0.95 ± 0.52	-1.43 ± 0.35	-1.04 ± 0.35
	p 値 <sup>注</sup>	0.0427	0.0030	< 0.0001	0.0002
197 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	7	7	7	7
	平均スコア	0.68 ± 0.87	0.67 ± 1.20	0.94 ± 0.97	0.79 ± 0.77
	ベースライン からの変化量	-0.64 ± 0.78	-0.71 ± 0.99	-1.23 ± 0.64	-0.90 ± 0.65
	p 値 <sup>注</sup>	0.0707	0.1047	0.0022	0.0102
225 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	7	7	7	7
	平均スコア	0.61 ± 0.73	0.43 ± 0.74	0.71 ± 0.97	0.61 ± 0.60
	ベースライン からの変化量	-0.71 ± 0.39	-0.95 ± 0.62	-1.46 ± 0.22	-1.08 ± 0.30
	p 値 <sup>注</sup>	0.0030	0.0067	< 0.0001	< 0.0001
253 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	7	7	7	7
	平均スコア	0.86 ± 0.69	0.57 ± 1.10	0.71 ± 1.29	0.73 ± 0.85
	ベースライン からの変化量	-0.46 ± 0.68	-0.81 ± 0.84	-1.46 ± 0.62	-0.96 ± 0.60
	p 値 <sup>注</sup>	0.1225	0.0427	0.0008	0.0055

(続く)

結果

結果

観察時点	観測項目	PAC-SYM スコア			
		腹部症状	直腸症状	排便症状	全体
281 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	7	7	7	7
	平均スコア	0.96 ± 1.20	0.81 ± 1.17	1.03 ± 1.43	0.95 ± 1.09
	ベースライン からの変化量	-0.36 ± 0.97	-0.57 ± 1.15	-1.14 ± 1.05	-0.74 ± 0.97
	p 値 <sup>注</sup>	0.3661	0.2367	0.0281	0.0917
309 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	7	7	7	7
	平均スコア	0.89 ± 1.19	0.62 ± 0.97	0.97 ± 1.09	0.86 ± 0.90
	ベースライン からの変化量	-0.43 ± 0.90	-0.76 ± 0.98	-1.20 ± 0.69	-0.83 ± 0.76
	p 値 <sup>注</sup>	0.2536	0.0844	0.0038	0.0278
337 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	7	7	7	7
	平均スコア	0.75 ± 0.83	0.57 ± 0.79	0.86 ± 0.96	0.75 ± 0.63
	ベースライン からの変化量	-0.57 ± 0.53	-0.81 ± 0.81	-1.31 ± 0.59	-0.94 ± 0.50
	p 値 <sup>注</sup>	0.0300	0.0389	0.0010	0.0026
最終観測時	<i>n</i>	10	10	10	10
	平均スコア	0.78 ± 0.77	0.43 ± 0.69	0.66 ± 0.85	0.64 ± 0.56
	ベースライン からの変化量	-0.58 ± 0.55	-0.63 ± 0.76	-1.30 ± 0.54	-0.89 ± 0.49
	p 値 <sup>注</sup>	0.0094	0.0273	< 0.0001	0.0003

注：対応のある t 検定 (vs ベースライン)

(mean ± S.D.)

表V-35 各時点における PAC-QOL スコアのベースラインからの変化量

観察時点	観測項目	PAC-QOL スコア				
		身体的不快	精神的不快	心配と懸念	不満度	全体
ベース ライン	<i>n</i>	10	10	10	10	10
	平均スコア	1.53 ± 0.65	1.11 ± 0.71	1.54 ± 0.70	2.76 ± 0.75	1.63 ± 0.56
15 日目 (+ 2 日)	<i>n</i>	10	10	10	10	10
	平均スコア	0.70 ± 0.56	0.48 ± 0.46	0.99 ± 0.73	1.52 ± 1.16	0.90 ± 0.53
	ベースライン からの変化量	-0.83 ± 0.74	-0.64 ± 0.54	-0.55 ± 0.49	-1.24 ± 1.05	-0.74 ± 0.38
	p 値 <sup>注</sup>	0.0063	0.0049	0.0063	0.0047	0.0002
29 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	9	9	9	9	9
	平均スコア	0.56 ± 0.46	0.63 ± 0.59	0.89 ± 0.48	1.93 ± 0.94	0.95 ± 0.52
	ベースライン からの変化量	-0.94 ± 0.61	-0.54 ± 0.58	-0.61 ± 0.70	-0.84 ± 0.68	-0.68 ± 0.54
	p 値 <sup>注</sup>	0.0016	0.0231	0.0314	0.0060	0.0057
57 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	8	8	8	8	8
	平均スコア	0.69 ± 0.56	0.59 ± 0.33	1.11 ± 1.01	2.08 ± 0.61	1.08 ± 0.61
	ベースライン からの変化量	-0.94 ± 0.59	-0.63 ± 0.57	-0.42 ± 0.50	-0.68 ± 0.90	-0.60 ± 0.49
	p 値 <sup>注</sup>	0.0029	0.0179	0.0490	0.0717	0.0104
85 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	8	8	8	8	8
	平均スコア	0.66 ± 0.68	0.69 ± 0.53	0.91 ± 0.73	2.15 ± 0.80	1.03 ± 0.63
	ベースライン からの変化量	-0.97 ± 0.77	-0.53 ± 0.55	-0.63 ± 0.50	-0.60 ± 1.27	-0.64 ± 0.52
	p 値 <sup>注</sup>	0.0094	0.0292	0.0092	0.2245	0.0098
113 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	7	7	7	7	7
	平均スコア	0.64 ± 0.50	0.43 ± 0.31	0.70 ± 0.66	1.97 ± 1.08	0.84 ± 0.50
	ベースライン からの変化量	-1.07 ± 0.59	-0.95 ± 0.58	-0.97 ± 0.41	-0.89 ± 1.39	-0.96 ± 0.47
	p 値 <sup>注</sup>	0.0030	0.0049	0.0008	0.1427	0.0015
141 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	7	7	7	7	7
	平均スコア	1.00 ± 0.76	0.54 ± 0.34	1.06 ± 0.78	2.11 ± 0.99	1.09 ± 0.52
	ベースライン からの変化量	-0.71 ± 0.89	-0.84 ± 0.75	-0.61 ± 0.38	-0.74 ± 1.48	-0.71 ± 0.64
	p 値 <sup>注</sup>	0.0791	0.0251	0.0052	0.2318	0.0259

(続く)



## 結果

観察時点	観測項目	PAC-QOL スコア				
		身体的不快	精神的不快	心配と懸念	不満度	全体
169 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	7	7	7	7	7
	平均スコア	0.57 ± 0.47	0.46 ± 0.37	0.62 ± 0.39	1.94 ± 1.07	0.81 ± 0.41
	ベースライン からの変化量	-1.14 ± 0.69	-0.91 ± 0.75	-1.05 ± 0.51	-0.91 ± 1.53	-1.00 ± 0.69
	p 値 <sup>注</sup>	0.0047	0.0182	0.0015	0.1642	0.0084
197 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	7	7	7	7	7
	平均スコア	0.89 ± 0.83	0.45 ± 0.37	0.84 ± 0.63	1.86 ± 0.81	0.92 ± 0.52
	ベースライン からの変化量	-0.82 ± 0.98	-0.93 ± 0.73	-0.83 ± 0.49	-1.00 ± 1.34	-0.89 ± 0.69
	p 値 <sup>注</sup>	0.0675	0.0153	0.0042	0.0951	0.0142
225 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	7	7	7	7	7
	平均スコア	0.61 ± 0.48	0.55 ± 0.48	0.81 ± 0.70	1.86 ± 0.88	0.89 ± 0.56
	ベースライン からの変化量	-1.11 ± 0.63	-0.82 ± 0.68	-0.87 ± 0.37	-1.00 ± 0.99	-0.91 ± 0.53
	p 値 <sup>注</sup>	0.0034	0.0187	0.0008	0.0365	0.0039
253 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	7	7	7	7	7
	平均スコア	0.75 ± 0.68	0.61 ± 0.60	1.01 ± 0.94	1.94 ± 0.96	1.03 ± 0.70
	ベースライン からの変化量	-0.96 ± 0.93	-0.77 ± 0.89	-0.66 ± 0.40	-0.91 ± 1.54	-0.78 ± 0.69
	p 値 <sup>注</sup>	0.0335	0.0622	0.0046	0.1663	0.0244
281 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	7	7	7	7	7
	平均スコア	0.82 ± 0.55	0.70 ± 0.50	1.01 ± 0.74	1.74 ± 0.95	1.03 ± 0.61
	ベースライン からの変化量	-0.89 ± 0.85	-0.68 ± 0.82	-0.66 ± 0.70	-1.11 ± 1.57	-0.78 ± 0.80
	p 値 <sup>注</sup>	0.0323	0.0709	0.0471	0.1087	0.0424
309 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	7	7	7	7	7
	平均スコア	1.04 ± 0.98	0.63 ± 0.63	1.04 ± 0.72	1.71 ± 0.85	1.04 ± 0.70
	ベースライン からの変化量	-0.68 ± 1.10	-0.75 ± 0.95	-0.64 ± 0.81	-1.14 ± 1.38	-0.77 ± 0.91
	p 値 <sup>注</sup>	0.1527	0.0809	0.0828	0.0716	0.0681
337 日目 (± 7 日)	<i>n</i>	7	7	7	7	7
	平均スコア	1.00 ± 0.74	0.46 ± 0.38	0.84 ± 0.47	1.43 ± 1.03	0.86 ± 0.54
	ベースライン からの変化量	-0.71 ± 0.97	-0.91 ± 0.77	-0.83 ± 0.66	-1.43 ± 1.52	-0.94 ± 0.76
	p 値 <sup>注</sup>	0.1001	0.0207	0.0162	0.0470	0.0165
最終 観測時	<i>n</i>	10	10	10	10	10
	平均スコア	0.80 ± 0.71	0.48 ± 0.41	0.80 ± 0.58	1.56 ± 1.09	0.84 ± 0.58
	ベースライン からの変化量	-0.73 ± 0.90	-0.64 ± 0.78	-0.74 ± 0.75	-1.20 ± 1.41	-0.79 ± 0.78
	p 値 <sup>注</sup>	0.0315	0.0303	0.0125	0.0251	0.0105

注：対応のある t 検定 (vs ベースライン)

(mean ± S.D.)

(5) PAC-SYM, PAC-QOL レスポonder率  
 各観測時点で、PAC-SYMの全体、PAC-QOLの区分「不満足」に対して、PAC-SYM及びPAC-QOLレスポonder率を表V-36に示す。

**表V-36 各時点におけるPAC-SYM, PAC-QOLレスポonder率**

観察時点	PAC-SYM 全体 (n = 10)	PAC-QOL の区分 「不満足」(n = 10)
	レスポonder率 [95%信頼区間 <sup>註</sup> ]	レスポonder率 [95%信頼区間 <sup>註</sup> ]
15日目 (+ 2日)	40.0% (4/10) [12.16, 73.76]	70% (7/10) [34.75, 93.33]
29日目 (± 7日)	(3/9)	(5/9)
57日目 (± 7日)	(4/8)	(2/8)
85日目 (± 7日)	(2/8)	(2/8)
113日目 (± 7日)	(4/7)	(2/7)
141日目 (± 7日)	(2/7)	(3/7)
169日目 (± 7日)	(4/7)	(3/7)
197日目 (± 7日)	(4/7)	(3/7)
225日目 (± 7日)	(5/7)	(4/7)
253日目 (± 7日)	(5/7)	(2/7)
281日目 (± 7日)	(5/7)	(5/7)
309日目 (± 7日)	(5/7)	(3/7)
337日目 (± 7日)	(3/7)	(4/7)
最終観測時	40.0% (4/10) [12.16, 73.76]	50.0% (5/10) [18.71, 81.29]

注：Clopper-Pearson 法

結果

④ 海外第Ⅲ相非がん性慢性疼痛患者対象長期投与試験（海外データ）（V9235 試験）<sup>18)</sup>

目的	オピオイド鎮痛薬による治療を受けている OIC を有する非がん性慢性疼痛患者を対象に本剤 0.2 mg を 1 日 1 回 52 週間経口投与したときの安全性，有効性を検証した。
試験デザイン	多施設共同プラセボ対照ランダム化二重盲検並行群間比較試験
対象	18 歳以上 80 歳以下のオピオイド鎮痛薬による治療を受けている OIC を有する外国人非がん性慢性疼痛患者 1241 例（0.2 mg/日群 621 例，プラセボ群 620 例）
主な登録基準	1) スクリーニング期間中の 14 日間の適格性確認期間の SBM が 4 回以下，かつ適格性確認期間の 1 週間あたりの SBM が 3 回以下の者 2) 慢性非がん疼痛を 3 ヶ月以上有する者 3) 経口モルヒネ換算 30 mg/日以上オピオイド鎮痛薬による治療を安定的にスクリーニング前に 1 ヶ月以上受けている者 4) 被験者はスクリーニング時の定時緩下薬を継続してもしなくてもよい者
試験方法	14 日～ 28 日間のスクリーニング期の後，適格と判断された患者を本剤 0.2 mg ( $n = 621$ ) 群又はプラセボ ( $n = 620$ ) 群に割付け，1 日 1 回 52 週間投与した。スクリーニング開始時に定時緩下薬が投与されている患者では，スクリーニング期は用法・用量を変更せず継続することとしたが，治療期は便秘の状況に応じて増減量することを許容した。また，オピオイド鎮痛薬については原則スクリーニング開始時のオピオイド鎮痛薬治療を変更しないこととした。 なお，本試験は 52 週間投与試験であるが，早期中止例を除く全例が投与開始後 24 週目の投与を終えた時点までを主要評価期間，それ以降を追加評価期間とした。
評価項目	安全性 副作用，退薬症候評価 (COWS)，疼痛強度評価 (NRS)，オピオイド鎮痛薬の投与量 等 有効性 ・各時点における排便回数のベースラインからの変化量 ・各時点における PAC-SYM 及び PAC-QOL スコアのベースラインからの変化量 等

結果	<p>安全性</p> <p>(1) 副作用（臨床検査値異常変動を含む）は0.2 mg/日群では621例中139例（22.4%）に認められ、主なものは下痢36例（5.8%）、腹痛31例（5.0%）であった。プラセボ群では619例中112例（18.1%）に認められ、主なものは下痢17例（2.7%）、腹痛、上腹部痛、鼓腸、悪心が各13例（2.1%）に認められた。重篤な副作用は0.2 mg/日群で腹痛が1例、肺塞栓症、深部静脈血栓症及び心筋梗塞が1例、肺塞栓症が1例に認められ、プラセボ群で胃食道逆流性疾患、自殺念慮、腎不全、腹痛及び第一度房室ブロックが各1例に認められた。重篤な副作用の症例（プラセボ群の症例除く）について下記に示した。</p>	
	投与群	重篤な副作用
0.2 mg/日群	腹痛	<p>[年齢・性] 57歳・女性</p> <p>[既往歴]</p> <p>虫垂切除術、虫垂炎、うつ病、胆嚢切除、胆石、頭痛、左膝痛、左膝前十字靭帯（ACL）修復術、左膝半月板修復術、ニューロパチー、閉経後症状、反射性交感神経性ジストロフィー、左ACL断裂、左半月板断裂</p> <p>[経過]</p> <p>治験薬投与初日、患者は腹痛と薬剤離脱症候群を発症した。腹痛の事象は治験薬投与から約1時間後に、嘔気、発汗、欠伸、不穏状態を伴って発生し、後に嘔吐もみられた。嘔吐に対するプロメタジン投与等の治療が行われた。嘔吐が持続したためプロメタジンを追加投与し、精査目的で患者を救急外来に搬送した。</p> <p>治療に用いた薬剤は、ヒドロモルホン、ヒドロコドン・アセトアミノフェン合剤、フェンタニル、クロナゼパム、パロキセチン、ピサコジル等であった。入院の必要はなかった。腹痛の重篤なTEAEは同日中に消失したと判断された。報告にあった嘔気、嘔吐、発汗、欠伸、不穏状態は、薬剤離脱症候群として報告された。薬剤離脱症候群、腹痛（非重篤）、嘔気は11日目に消失したと判断された。腹痛の事象発生により治験薬投与は中断され、患者は腹痛の重篤なTEAE、及び嘔気、薬剤離脱症候群、腹痛のTEAEにより投与初日で治験参加を中止した。治験責任医師は、腹痛の重篤なTEAE及び薬剤離脱症候群のTEAEの重症度を「中等度」、治験薬との因果関係を「おそらく関連あり」と評価した。治験責任医師は、嘔気の重症度を「中等度」、治験薬との因果関係を「おそらく関連あり」とした。治験責任医師は、嘔気重症度を「軽度」、治験薬との因果関係を「明らかに関連あり」とした。</p>

結果	投与群	重篤な副作用	詳細
	0.2 mg/日群	肺塞栓症, 深部静脈 血栓症及 び心筋梗 塞	<p>[年齢・性] 52歳・女性</p> <p>[既往歴]</p> <p>不安症, ビタミン B<sub>12</sub> 欠乏症, 二頭筋腱炎, 前頸部痛, 慢性気管支炎, 慢性頸部痛, 慢性疼痛, 変性円板疾患, うつ病, 両下肢の深部静脈血栓症 (DVT), 浮腫, 線維筋痛症, 腰部椎間板ヘルニア, 高血圧, 子宮切除, 断続的なアレルギー性鼻炎, 断続的な胃食道逆流症, 断続的な片頭痛, 腰痛, モルヒネ誘導体アレルギー, 筋けいれん, 神経因性疼痛, 下肢の骨関節炎, 肩の骨関節炎, オピオイド誘発性便秘症, 気胸症候群, 回旋筋腱板症候群, 胸椎痛, 左膝前十字靭帯 (ACL) 断裂, 左膝 ACL 断裂修復術</p> <p>[経過]</p> <p>治験薬投与 63 日目, 患者は呼吸困難を呈したと報告された。肺炎を除外する目的で行った胸部 X 線検査では, 肺炎や気管支炎の所見はなく, 心肥大が認められた。投与 72 日目に, 患者は胸痛と呼吸困難を訴え救急外来を受診した。胸部 X 線検査では急性所見はなく, 軽度の心肥大を認めた。右上肺門部の著明な軟部組織は病因学的に血管性であると考えられた。治験薬の投与は投与 72 日目に中止した。翌日 (73 日目), 大静脈撮影及びフィルター留置を施行した。両下肢静脈ドブラ超音波により, 左腓骨静脈に急性 DVT を認めた。75 日目に, その前日に心筋梗塞を発症したと患者から治験実施施設に報告があった。76 日目に, 患者は転移性腺癌と診断された。心嚢液サンプルは血性で, 悪性細胞が認められた。腫瘍は, 甲状腺転写因子 1 (TIF-1), サイトケラチン 7, サイトケラチン 20 が陽性で, プロゲステロン受容体はごく局所的に陽性であった。腫瘍は, エストロゲン受容体, サイログロブリン, PAX8 においては陰性であった。総合的所見は原発性肺悪性腫瘍の転移と一致した。患者は左心カテーテル処置を受けた。患者は 78 日目に退院し, その翌日には DVT から回復したと判断された。患者はステージ IV の腺癌によって 94 日目に死亡した。治験責任医師は, 心肥大の重症度を「中等度」, 治験薬との因果関係を「関連の可能性あり」と評価した。治験責任医師は, 肺塞栓及び心筋梗塞の重症度を「重症」, 治験薬との因果関係を「関連の可能性あり」と評価した。治験責任医師は, DVT の重症度を「中等度」, 治験薬との因果関係を「関連の可能性あり」と評価した。治験責任医師は, ステージ IV の腺癌の重症度を「重症」, 治験薬との因果関係を「関連なし」と評価した。</p>

投与群	重篤な副作用	詳細
0.2 mg/日群	肺塞栓症	<p>[年齢・性] 56歳・男性 [既往歴] OIC [経過]</p> <p>投与 356 日目に患者は息切れ及び咳嗽にて入院した。報告によると、患者はほぼ一日中傾眠で反応がなく、101°F (38.3°C) の発熱がみられた。介護者の報告によると、患者は前週に錠剤の嚥下困難があり、経口摂取量及び尿量が減少、体重が 20 ポンド (9.1 kg) 減少したとのことであった。</p> <p>酸素飽和度は 72% であった。心電図では洞頻脈、左房拡大の可能性、不完全右脚ブロック、非特異的 T 波異常の所見を認めた。胸部 X 線検査では無気肺が示唆された。臨床検査結果は次のとおりであった：白血球数 (WBC) 15.4 k/mm<sup>3</sup> (3.6 ~ 10.6)；赤血球数 (RBC) 6.17 million/mm<sup>3</sup> (4.18 ~ 5.51)；ヘモグロビン値 (HGB) 11.1 g/dL (13.4 ~ 17.0)；ヘマトクリット値 (HCT) 39.7% (40 ~ 54)，プロトロンビン時間国際標準比 (INR) 0.95 (0.77 ~ 1.17)。</p> <p>357 日目に、中等度の血色素減少及び軽度の多染性赤血球がみられた。358 日目の臨床検査結果は、WBC 15.4 k/mm<sup>3</sup> (3.6 ~ 10.6)；RBC 5.67 million/mm<sup>3</sup>；HGB 10.3 g/dL であった。359 日目に経静脈造影胸部 CT スキャンを施行、左副腎結節、両側肺塞栓症 (両側下葉に認め、右葉より左葉のほうが著明)、両側に斑状のすりガラス影及び高吸収域、縦郭に反応性リンパ節症と思われる所見を認めた。右下葉の 1 cm に満たない小結節は、感染又は炎症過程との関与が疑われた。腹部及び骨盤単純 CT スキャンを施行した。患者は肺塞栓症及び肺炎と診断された。血液培養及び呼吸器サンプルは陰性であった。エノキサパリンとワーファリンを投与し、喀血がみられたが後に消失した。患者の酸素需要量はベースラインの状態に戻った。360 日目の臨床検査では、プロトロンビン時間 12.0 秒 (8.4 ~ 12.9)；INR 1.06 であった。361 日目の臨床検査結果は、RBC 5.62 million/mm<sup>3</sup>；プロトロンビン時間 11.9 秒；INR 1.06 であった。363 日目の臨床検査結果は、HGB 11.4 g/dL；INR 1.37 であった。364 日目の臨床検査結果は、HCT 36.2%；INR 1.45；クレアチニン 0.54 mg/dL (0.80 ~ 1.40) であった。365 日目の臨床検査結果は、RBC 5.70 million/mm<sup>3</sup>；HGB 10.6 g/dL；HCT 36.4%；プロトロンビン時間 28.3 秒；クレアチニン 0.47 mg/dL であった。同日 (365 日目) の臨床検査で、WBC は 5.4 k/mm<sup>3</sup>、INR は 2.57 であった。同日、エノキサパリン投与を中止し患者は退院、肺炎の重篤な TEAE は消失したと判断された。本事象による、治験薬に関する処置は行われなかった。患者は治験を完了した。</p> <p>372 日目、患者は鮮紅色の血液を喀出しその後観察目的で一晩入院した。治験責任医師は、本入院を以前報告された肺塞栓の重篤な TEAE と関連付けた。患者は 373 日目に退院した。本事象による、治験薬に関する処置は行われなかった。</p> <p>最終フォローアップ (376 日目) 時点では、肺塞栓からの回復状態についての情報は得られなかった。</p> <p>治験責任医師は、肺塞栓の重篤な TEAE の重症度を「重症」、治験薬との因果関係を「関連の可能性あり」、肺炎の重篤な TEAE の重症度を「中等度」、因果関係を「関連なし」と評価した。</p>
<p>結果</p> <p>(2) 退薬症候評価 (COWS) オピオイド離脱症候群の有害事象がナルデメジン 0.2 mg/日群で 11 例、プラセボ群で 7 例、オピオイド離脱症候群と考えられる有害事象がナルデメジン 0.2 mg/日群で 14 例、プラセボ群で 4 例認められた。また、COWS 合計スコアの各観察時点におけるベースラインからの平均変化量の推移をみると、0.2 mg/日群は -0.4 ~ -0.1、プラセボ群では -0.3 ~ 0.0 であった。</p> <p>(3) 疼痛強度評価 (NRS) NRS スコアの各観察時点におけるベースラインからの平均変化量の推移をみると、0.2 mg/日群は -0.8 ~ -0.6、プラセボ群では -0.8 ~ -0.3 であった。</p> <p>(4) オピオイド鎮痛薬の投与量 投与オピオイド鎮痛薬 (経口モルヒネ換算値) の投与量 (4 週ごとの平均値) の各観察時点におけるベースラインからの平均変化量の推移をみると、0.2 mg/日群は -0.6 ~ 1.5 mg/日、プラセボ群では -0.9 ~ 2.1 mg/日であった。</p>		

有効性

(1) 各時点における排便回数のベースラインからの変化量

治療期の各時点における排便回数のベースラインからの変化量はいずれの時点でも、0.2 mg/日群はプラセボ群に比べ有意に大きかった。

**表V-37 各時点における排便回数のベースラインからの変化量**

観察週	0.2 mg/日群 (n = 621)	プラセボ群 (n = 620)	プラセボ群との対比較		
	調整平均値 <sup>注2</sup> (標準誤差)	調整平均値 <sup>注2</sup> (標準誤差)	調整平均値の差 <sup>注2</sup> (標準誤差)	95% 信頼区間 <sup>注2</sup>	名目上の p 値 <sup>注2</sup>
ベース ライン <sup>注1</sup>	2.02 (0.946)	2.02 (0.941)	—	—	—
12 週目	3.69 (0.163)	2.43 (0.163)	1.26 (0.227)	[0.82, 1.71]	< 0.0001
24 週目	3.77 (0.173)	2.77 (0.173)	1.00 (0.241)	[0.53, 1.48]	< 0.0001
36 週目	3.97 (0.209)	2.90 (0.205)	1.06 (0.289)	[0.50, 1.63]	0.0002
52 週目	4.05 (0.266)	3.18 (0.269)	0.87 (0.375)	[0.13, 1.60]	0.0214

注1：ベースラインの値は平均値（標準偏差），その他の値は調整平均値（標準誤差）

注2：投与群，観察日，投与群と観察日の交互作用を固定効果とし，オピオイド鎮痛薬投与量の層を共変量とする MMRM

結果

(2) 各時点における PAC-SYM 及び PAC-QOL スコアのベースラインからの変化量

1) 各時点における PAC-SYM 全体のスコアのベースラインからの変化量

治療期の各時点における PAC-SYM 全体のスコアのベースラインからの変化量は、0.2 mg/日群はいずれの時点でもプラセボ群に比べ有意差が認められた。

**表V-38 各時点における PAC-SYM 全体のスコアのベースラインからの変化量**

観察週	0.2 mg/日群 (n = 621)	プラセボ群 (n = 620)	プラセボ群との対比較		
	調整平均値 <sup>注</sup> (標準誤差)	調整平均値 <sup>注</sup> (標準誤差)	調整平均値の差 <sup>注</sup> (標準誤差)	95% 信頼区間 <sup>注</sup>	名目上の p 値 <sup>注</sup>
2 週目	-1.15 (0.036)	-0.81 (0.036)	-0.35 (0.050)	[-0.45, -0.25]	< 0.0001
12 週目	-1.11 (0.039)	-0.86 (0.039)	-0.25 (0.055)	[-0.35, -0.14]	< 0.0001
24 週目	-1.15 (0.039)	-0.87 (0.039)	-0.28 (0.056)	[-0.39, -0.17]	< 0.0001
36 週目	-1.21 (0.043)	-0.86 (0.043)	-0.34 (0.061)	[-0.46, -0.22]	< 0.0001
52 週目	-1.23 (0.049)	-0.98 (0.049)	-0.24 (0.069)	[-0.38, -0.11]	0.0005

注：投与群，観察日，投与群と観察日の交互作用を固定効果とする MMRM

2) 各時点における PAC-QOL 全体のスコアのベースラインからの変化量  
 治療期の各時点における PAC-QOL 全体のスコアのベースラインからの変化量は、0.2 mg/日群はいずれの時点でもプラセボ群に比べ有意差が認められた。

**表 V-39 各時点における PAC-QOL 全体のスコアのベースラインからの変化量**

観察週	0.2 mg/日群 (n = 621)	プラセボ群 (n = 620)	プラセボ群との対比較		
	調整平均値 <sup>注</sup> (標準誤差)	調整平均値 <sup>注</sup> (標準誤差)	調整平均値の差 <sup>注</sup> (標準誤差)	95% 信頼区間 <sup>注</sup>	名目上の p 値 <sup>注</sup>
2 週目	-1.14 (0.033)	-0.75 (0.034)	-0.40 (0.047)	[-0.49, -0.30]	< 0.0001
12 週目	-1.19 (0.036)	-0.83 (0.037)	-0.36 (0.051)	[-0.46, -0.26]	< 0.0001
24 週目	-1.19 (0.038)	-0.86 (0.038)	-0.32 (0.054)	[-0.43, -0.22]	< 0.0001
36 週目	-1.22 (0.042)	-0.84 (0.042)	-0.38 (0.059)	[-0.49, -0.26]	< 0.0001
52 週目	-1.26 (0.048)	-0.96 (0.048)	-0.29 (0.068)	[-0.43, -0.16]	< 0.0001

注：投与群，観察日，投与群と観察日の交互作用を固定効果とする MMRM

結果



(5) 患者・病態別試験

該当資料なし

(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

① 実施中の使用成績調査

[がん患者を対象とした使用成績調査]

目的：がん患者に対する本剤の使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集するとともに，本剤の重要な特定されたリスクである下痢が発現あるいは重篤化しやすい患者背景の探索を行うことを目的とする。

調査方法：中央登録方式

対象患者：OICを有するがん患者

目標症例数：1200例

調査期間：2年6ヵ月

観察期間：12週間

主な調査項目：

- ・患者背景〔年齢，性別，合併症，既往歴，悪性腫瘍の状況（原発部位，転移の有無，Performance status）等〕
- ・本剤の使用状況（1回投与量，投与経路，投与期間，投与中止理由等）
- ・オピオイドの使用状況（薬剤名，投与経路，1日投与量，投与期間等）
- ・オピオイド離脱症状の有無，オピオイド鎮痛作用の減弱の有無
- ・緩下剤の使用状況（薬剤名，投与経路，1日投与量，投与期間等）
- ・併用薬剤（オピオイド及び緩下剤を除く）の使用状況（併用の有無，併用薬剤名，1日投与量，投与期間等）
- ・有効性〔排便回数の改善度，排便の状況（便の硬さ，いきみ，残便感）の改善度〕
- ・有害事象（発現日，重篤性，処置，転帰，本剤との因果関係等）

② 実施中の特定使用成績調査

[非がん性慢性疼痛患者を対象とした長期投与に関する特定使用成績調査]

目的：非がん性慢性疼痛患者に対する本剤の長期使用時を含む使用実態下における安全性及び有効性に関する情報を収集するとともに，本剤の重要な特定されたリスクである下痢が発現あるいは重篤化しやすい患者背景の探索を行うことを目的とする。

調査方法：中央登録方式

対象患者：OICを有する非がん性慢性疼痛患者

目標症例数：350例

調査期間：5年2ヵ月

観察期間：52週間

主な調査項目：

- ・患者背景（年齢，性別，合併症，既往歴，慢性疼痛の原因等）
- ・本剤の使用状況（1回投与量，投与経路，投与期間，投与中止理由等）
- ・オピオイドの使用状況（薬剤名，投与経路，1日投与量，投与期間等）
- ・オピオイド離脱症状の有無，オピオイド鎮痛作用の減弱の有無
- ・緩下剤の使用状況（薬剤名，投与経路，1日投与量，投与期間等）
- ・併用薬剤（オピオイド及び緩下剤を除く）の使用状況（併用の有無，併用薬剤名，1日投与量，投与期間等）
- ・有効性〔排便回数の改善度，排便の状況（便の硬さ，いきみ，残便感）の改善度〕
- ・有害事象（発現日，重篤性，処置，転帰，本剤との因果関係等）

## (7) その他

### 国内第Ⅲ相長期投与試験

〔非がん性慢性疼痛患者でのオピオイド誘発性便秘症〕<sup>19)</sup>

本剤投与開始日前14日間のオピオイド投与量が安定し，かつその間の自発排便回数が5回以下であるOICを有する非がん性慢性疼痛患者53例を対象に本剤0.2mgを48週間投与した（2試験の併合）。有効性評価項目未観測1例を除く計52例における，投与2週間での自発排便レスポンス率は82.7%であった。

副作用発現頻度は32.1%（17/53例）であった。主な副作用は下痢18.9%（10/53例），腹痛5.7%（3/53例）であった。

## VI. 薬効薬理に関する項目

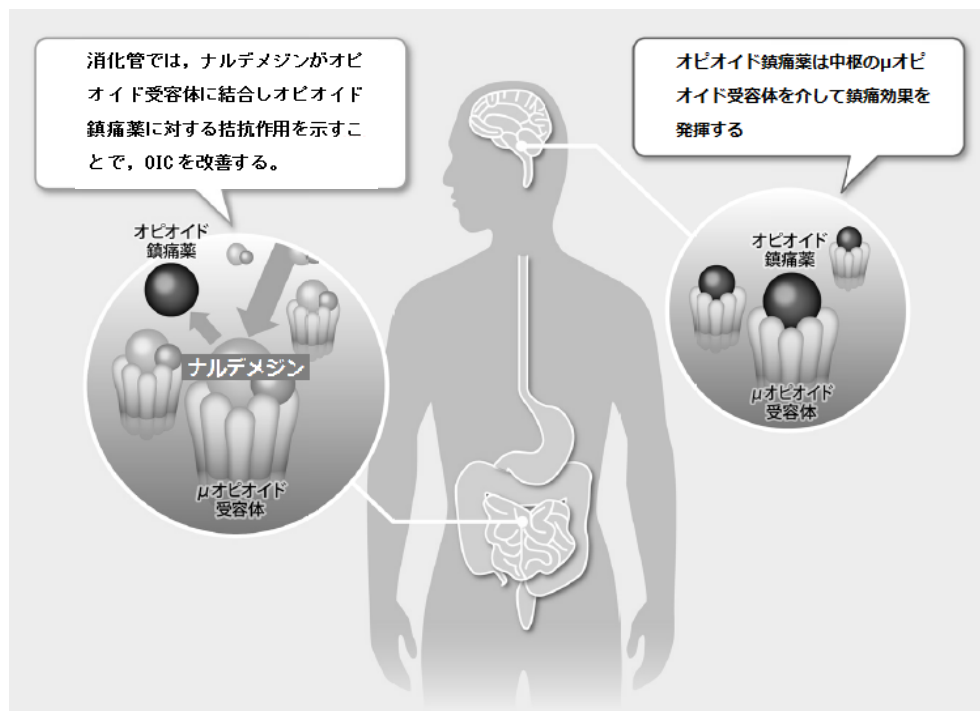
### 1. 薬理的に関連ある化合物又は化合物群

該当化合物なし

### 2. 薬理作用

#### (1) 作用部位・作用機序

ナルデメジンは、消化管のオピオイド受容体に結合し、オピオイド鎮痛薬に拮抗することにより OIC を改善する。多くのオピオイド鎮痛薬（モルヒネ、オキシコドン、フェンタニル等）の鎮痛作用は、主に中枢の  $\mu$  オピオイド受容体を介して発現する。ナルデメジンは、モルヒナン骨格を有する化合物であり、血液脳関門の透過性を低下させること等を目的として側鎖が付加されている。ナルデメジンは、中枢におけるオピオイド鎮痛薬の作用は阻害しにくいようにデザインされた末梢性  $\mu$  オピオイド受容体拮抗薬（peripherally-acting mu-opioid receptor antagonist : PAMORA）である<sup>20)</sup>。



図VI-1 ナルデメジンの作用機序

#### 1) オピオイド受容体に対する結合親和性 (*in vitro*)<sup>21)</sup>

ヒト組換え  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  オピオイド受容体を発現させた CHO-K1 細胞から調製した細胞膜を用い、ナルデメジントシル酸塩、参照物質である末梢性  $\mu$  オピオイド受容体拮抗薬メチルナルトレキソン (MNTX) の結合親和性を検討した。その結果、ナルデメジントシル酸塩は、これらのオピオイド受容体に対して強い結合親和性を有することが示された。

表VI-1 ヒト  $\mu$ ,  $\delta$ ,  $\kappa$  オピオイド受容体に対するナルデメジントシル酸塩及び MNTX の結合親和性

物質	K <sub>i</sub> 値 (nmol/L)		
	$\mu$ 受容体*1)	$\delta$ 受容体*1)	$\kappa$ 受容体*2)
ナルデメジントシル酸塩	0.34 ± 0.03	0.43 ± 0.08	0.940 ± 0.0835
MNTX	5.48 ± 1.11	3458.86 ± 305.64	32.1 ± 1.4

\*1): 各値は各 2 回繰り返し実施した 3 実験の mean ± S.E., \*2): 各値は 2 実験の mean ± S.E.

また、ナルデメジントシル酸塩の 4 つの主代謝物である nor-ナルデメジン、ナルデメジン 3-*O*-β-D-グルクロナイド (ナルデメジン 3-G)、ナルデメジン 6-*O*-β-D-グルクロナイド (ナルデメジン 6-G) 及びナルデメジン-カルボン酸体 (ナルデメジン-CA) のオピオイド受容体に対する結合親和性は、ナルデメジントシル酸塩と比較して弱く、もう 1 つの主代謝物であるベンズアミジンは、明らかな結合親和性を有しないことが示された。

表VI-2 ヒトμ, δ, κオピオイド受容体に対するナルデメジントシル酸塩代謝物の結合親和性

物質	K <sub>i</sub> 値 (nmol/L)		
	μ受容体*1)	δ受容体*1)	κ受容体*2)
nor-ナルデメジン	1.95 ± 0.28	10.23 ± 3.01	60.8 ± 13.4
ナルデメジン3-G	191.78 ± 33.39	158.59 ± 38.14	915 ± 320
ナルデメジン6-G	9.79 ± 1.03	0.51 ± 0.06	36.2 ± 8.34
ナルデメジン-CA	7.38 ± 1.10	2.05 ± 0.96	151 ± 33.1
ベンズアミジン	> 2644.04	> 2942.93	> 6250

\*1): nor-ナルデメジン以外の各値は各 2 回繰り返し実施した 3 実験の mean ± S.E., nor-ナルデメジンの各値は各 2 回繰り返し実施した 2 実験の mean ± S.E.

\*2): 各値は 2 実験の mean ± S.E.

## 2) オピオイド受容体に対する機能活性 (*in vitro*)<sup>21)</sup>

ヒト組換えμ, δ, κオピオイド受容体を発現させた CHO-K1 細胞から調製した細胞膜を用い、ナルデメジントシル酸塩、MNTX の機能活性を検討した。

オピオイド受容体に対するナルデメジントシル酸塩、MNTX のアンタゴニスト活性を、それぞれの作動薬 [μオピオイド受容体に対する [D-Ala<sup>2</sup>, N-Me-Phe<sup>4</sup>, Gly<sup>5</sup>-ol]-enkephalin (以下、DAMGO と略)、δオピオイド受容体に対する [Met<sup>5</sup>]-enkephalin、κオピオイド受容体に対する U-50488H] による guanosine-5'-*O* (3-[<sup>35</sup>S]thio) triphosphate ([<sup>35</sup>S]GTP γS) の結合を 50%減少する濃度から算出した結合定数 (K<sub>b</sub>) で評価した。また、アゴニスト活性を、[<sup>35</sup>S]-GTP γS 結合アッセイ系を用いて算出した [<sup>35</sup>S]-GTP γS の最大結合率及び 50%活性化する濃度 (EC<sub>50</sub>) で評価した。

その結果、ナルデメジントシル酸塩はこれらのオピオイド受容体に対して強いアンタゴニスト活性を有することが示された。また、ナルデメジントシル酸塩、MNTX はいずれもこれらのオピオイド受容体に対するアゴニスト活性は認められなかった (EC<sub>50</sub> 値: > 10 μmol/L)。

表VI-3 ヒトμ, δ, κオピオイド受容体に対するナルデメジントシル酸塩及び MNTX のアンタゴニスト活性

物質	K <sub>b</sub> 値 (nmol/L)		
	μ受容体*1)	δ受容体*1)	κ受容体*2)
ナルデメジントシル酸塩	0.50 ± 0.05	0.27 ± 0.03	0.436 ± 0.0846
MNTX	55.86 ± 6.07	1082.71 ± 234.31	> 270.68

\*1): 各値は各 2 回繰り返し実施した 3 実験の mean ± S.E., \*2): 各値は 2 実験の mean ± S.E.

一方、ナルデメジントシル酸塩の 5 つの主代謝物である nor-ナルデメジン、ナルデメジン 3-G、ナルデメジン 6-G、ナルデメジン-CA、ベンズアミジンのオピオイド受容体に対するアンタゴニスト活性は、ナルデメジントシル酸塩と比較して弱く、nor-ナルデメジン以外の代謝物は、いずれのオピオイド受容体に対してもアゴニスト活性を有していなかった ( $EC_{50}$  値:  $>10 \mu\text{mol/L}$ )。更に、nor-ナルデメジンは  $\mu$ 、 $\kappa$  オピオイド受容体に対するアゴニスト活性を有していなかったが ( $EC_{50}$  値:  $>10 \mu\text{mol/L}$ )、 $\delta$  オピオイド受容体に対してアゴニスト活性を有していた ( $EC_{50}$  値:  $96.04 \text{ nmol/L}$ )。

表VI-4 ヒト  $\mu$ 、 $\delta$ 、 $\kappa$  オピオイド受容体に対するナルデメジントシル酸塩代謝物のアンタゴニスト活性

物質	$K_b$ 値 (nmol/L)		
	$\mu$ 受容体*1)	$\delta$ 受容体*1)	$\kappa$ 受容体*2)
nor-ナルデメジン	31.65 ± 10.76	112.36 ± 10.65	> 270.68
ナルデメジン3-G	> 42.41	301.13 ± 110.67	> 270.68
ナルデメジン6-G	15.53 ± 0.98	0.70 ± 0.20	28.5 ± 7.28
ナルデメジン-CA	14.11 ± 3.24	6.11 ± 1.32	201 ± 13.3
ベンズアミジン	N.D.	N.D.	> 270.68

\*1): nor-ナルデメジン以外の各値は各 2 回繰り返し実施した 3 実験の mean ± 標本平均の S.E., nor-ナルデメジンの各値は各 2 回繰り返し実施した 2 実験の mean ± S.E.

\*2): 各値は 2 実験の mean ± S.E.

N.D.: ベンズアミジンはヒト  $\mu$ 、 $\delta$  受容体に結合親和性を示さなかったので評価せず。

### 3) $\mu$ オピオイド受容体に対する結合キネティクス及び阻害様式 (*in vitro*)<sup>21)</sup>

ヒト又はラット  $\mu$  オピオイド受容体に対する [ $^3\text{H}$ ]-ナルデメジン及び [ $^3\text{H}$ ]-ナロキソンの結合及び解離の時間経過を検討した。その結果、[ $^3\text{H}$ ]-ナルデメジンは [ $^3\text{H}$ ]-ナロキソンに比べて、ヒト又はラット  $\mu$  オピオイド受容体に対する結合速度及び解離速度が遅いことが示された。

表VI-5 [ $^3\text{H}$ ]-ナルデメジントシル酸塩及び [ $^3\text{H}$ ]-ナロキソンのヒト又はラット  $\mu$  オピオイド受容体に対する結合キネティクス

物質	$\mu$ オピオイド受容体	見かけの結合速度定数 ( $K_{\text{obs}}$ ) ( $\text{min}^{-1}$ )	解離速度定数 ( $K_{\text{off}}$ ) ( $\text{min}^{-1}$ )	$t_{1/2}$ (min)
[ $^3\text{H}$ ]-ナルデメジン	ヒト	0.045 ± 0.002	0.023 ± 0.000	30.687 ± 0.511
	ラット	0.070 ± 0.006	0.016 ± 0.000	43.778 ± 0.092
[ $^3\text{H}$ ]-ナロキソン	ヒト	0.233 ± 0.007	0.266 ± 0.027	2.653 ± 0.249
	ラット	0.503 ± 0.009	0.397 ± 0.007	1.745 ± 0.029

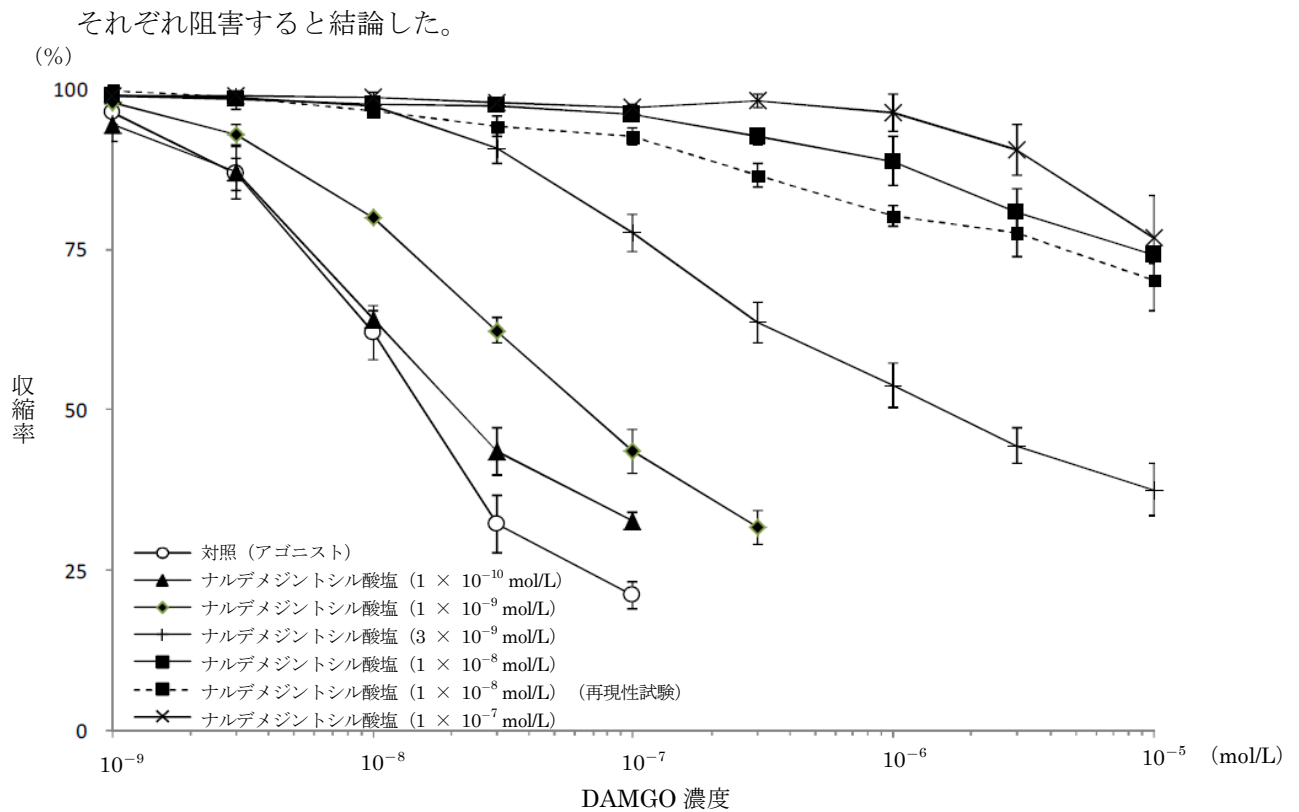
各値は各 2 回繰り返し実施した 3 実験の mean ± S.E.

また、モルモット摘出回腸を用いて、電気刺激誘発収縮の DAMGO による抑制に対するナルデメジントシル酸塩の  $\mu$  オピオイド受容体に対する阻害様式を検討した。Schild 回帰の傾きが 0.8 ~ 1.2 の間の場合、競合的な阻害と定義した。

その結果、ナルデメジントシル酸塩は DAMGO による収縮抑制に対して、DAMGO の濃度反応曲線は右上方向にシフトする濃度依存的な阻害作用を示した。また、Schild 回帰の傾きが 1.42 であったことから、DAMGO による  $\mu$  オピオイド受容体活性化を非競合的な様式で阻害すると結論した。

更に、ヒト組換え  $\mu$  オピオイド受容体発現 CHO-K1 細胞膜を用いて、モルヒネ、オキシコドン、 hidroコドンあるいはフェンタニルにより誘発される [ $^{35}\text{S}$ ]-GTP  $\gamma$  S 結合に対するナルデメジントシル酸塩及びナロキソンの阻害様式を検討した。なお、Schild 回帰の傾きの 95% 信頼区間に 1 が含まれる場合を、競合的な阻害と定義した。

その結果、モルヒネ、オキシコドン、 hidroコドン及びフェンタニルによる  $\mu$  オピオイド受容体活性化を、ナルデメジントシル酸塩は非競合的な様式で、ナロキソンは競合的な様式で、



図VI-2 ナルデメジントシル酸塩のモルモット摘出回腸における電気刺激誘発収縮のDAMGOによる抑制に及ぼす影響

収縮率はDAMGO添加前の電場刺激誘発収縮に対する割合として計算  
 $\text{mean} \pm \text{S.E.}$  ( $n = 3$ )

表VI-6 ナルデメジントシル酸塩及びナロキソンのモルヒネ、オキシコドン、ハイドロコドン及びフェンタニルに対する阻害のSchild解析

作動薬	Schild 回帰の傾き (95%信頼区間)	
	ナルデメジントシル酸塩	ナロキソン
モルヒネ	$1.37 \pm 0.02$ (1.32 - 1.42)	$1.00 \pm 0.06$ (0.89 - 1.11)
オキシコドン	$1.29 \pm 0.02$ (1.25 - 1.34)	$0.97 \pm 0.02$ (0.92 - 1.02)
ハイドロコドン	$1.43 \pm 0.04$ (1.35 - 1.51)	$1.04 \pm 0.03$ (0.98 - 1.09)
フェンタニル	$1.37 \pm 0.05$ (1.28 - 1.47)	$1.00 \pm 0.05$ (0.90 - 1.09)

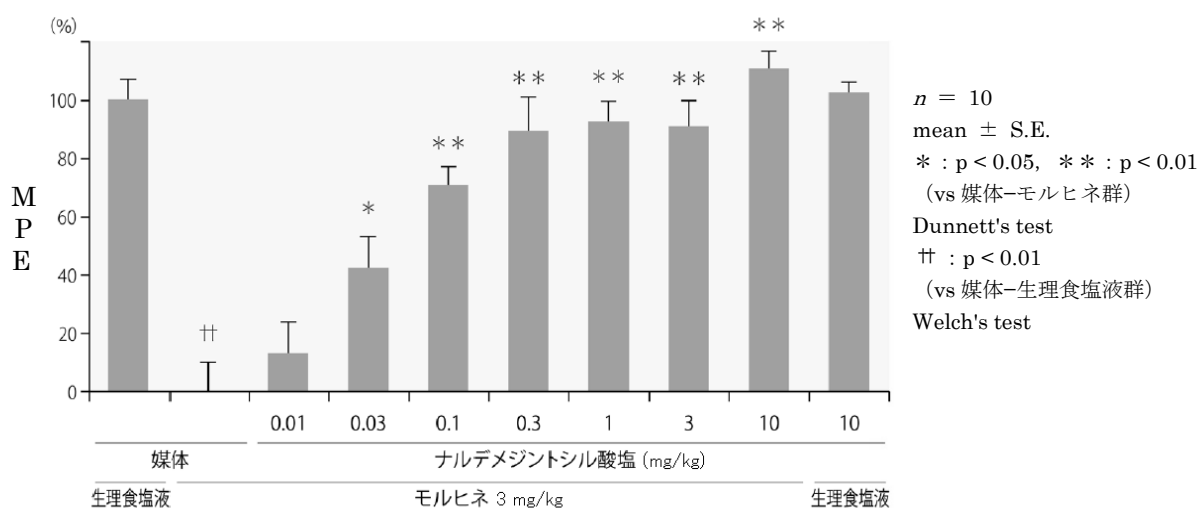
各値は各2回繰り返し実施した3実験の  $\text{mean} \pm \text{S.E.}$

## (2) 薬効を裏付ける試験成績

### 1) モルヒネ皮下投与で誘発されるラット小腸輸送能阻害に対する作用 (ラット) <sup>22)</sup>

ラットへのモルヒネ皮下投与で誘発される便秘に対するナルデメジントシル酸塩, MNTX の作用をエバンスブルーの小腸移動距離を測定することにより評価した。雄ラット (Wistar 系,  $n = 10$ /群) に媒体 (0.5 w/v%メチルセルロース水溶液) 又はナルデメジントシル酸塩 (0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 mg/kg) を単回経口投与あるいは MNTX (0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10, 30 mg/kg) を単回皮下投与し, その 15 分後にモルヒネ 3 mg/kg 又は生理食塩液を皮下投与した。モルヒネ又は生理食塩液の皮下投与 30 分後に 0.5 w/v%エバンスブルー溶液を胃内投与し, その 15 分後に小腸を摘出した。小腸の全長に対するエバンスブルーの移動距離の割合から小腸輸送能を算出した。媒体-モルヒネ群では媒体-生理食塩液群に比べて小腸輸送能は有意に低下し, 媒体-モルヒネ群及び媒体-生理食塩液群間の平均値の差を 100%最大可能効果 (MPE) と定義した。

その結果, ナルデメジントシル酸塩は 0.03 ~ 10 mg/kg の用量範囲で, モルヒネ皮下投与で誘発される小腸輸送能阻害を有意に抑制した。また, MNTX も 10 ~ 30 mg/kg の用量範囲で有意な抑制を示した。ナルデメジントシル酸塩の 50%有効量 ( $ED_{50}$ ) は 0.03 mg/kg, MNTX の  $ED_{50}$  値は 4.47 mg/kg であり, ナルデメジントシル酸塩の  $ED_{80}$  値は 0.14 mg/kg, MNTX の  $ED_{80}$  値は 17.86 mg/kg であった。モルヒネ非存在下でのナルデメジントシル酸塩単独の最高用量 (10 mg/kg) あるいは MNTX 単独の最高用量 (30 mg/kg) では小腸輸送能阻害に対する影響は認められなかった。



図VI-3 モルヒネ皮下投与で誘発されるラット小腸輸送能阻害に対するナルデメジントシル酸塩の作用

### 2) オキシコドン皮下投与で誘発されるラット小腸輸送能阻害に対する作用 (ラット) <sup>22)</sup>

ラットへのオキシコドン皮下投与で誘発される便秘に対するナルデメジントシル酸塩の作用をエバンスブルーの小腸移動距離を測定することにより評価した。

その結果, ナルデメジントシル酸塩は 0.03 ~ 3 mg/kg の用量範囲で, オキシコドン皮下投与で誘発される小腸輸送能阻害を有意に抑制し ( $p < 0.01$ , Dunnett's test),  $ED_{50}$  値は 0.02

mg/kg, ED<sub>80</sub> 値は 0.13 mg/kg であった。これらの結果から、ナルデメジントシル酸塩はオキシコドン皮下投与で誘発される小腸輸送能阻害作用に対しても有効であることが示された。

3) モルヒネ経口投与で誘発されるラット小腸輸送能阻害に対する作用 (ラット) <sup>22)</sup>

ラットへのモルヒネ経口投与で誘発される便秘に対するナルデメジントシル酸塩の作用をエバンスブルーの小腸移動距離を測定することにより評価した。

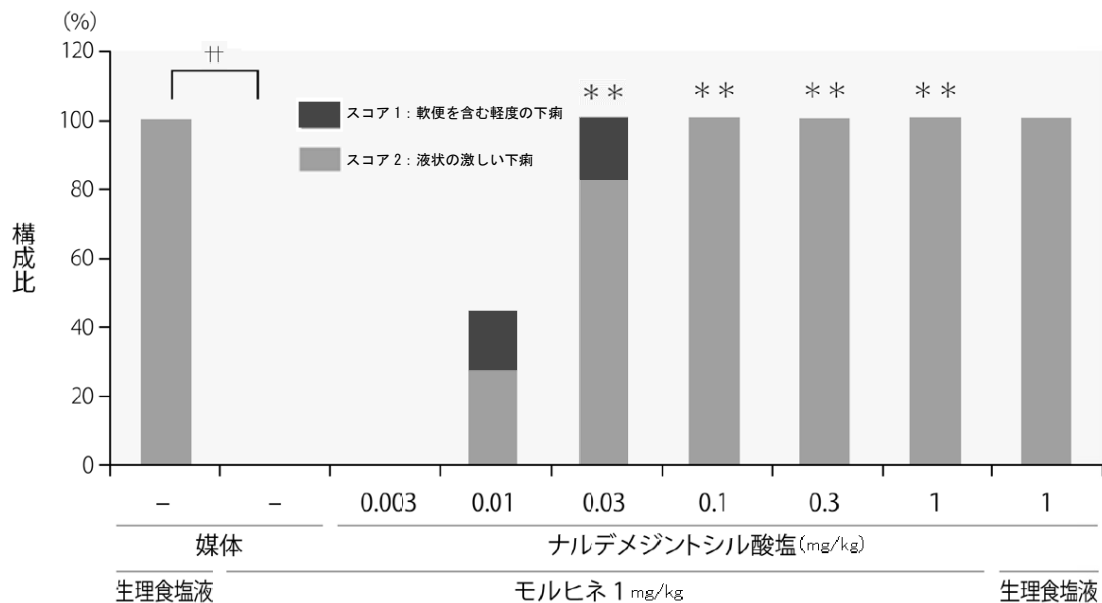
その結果、ナルデメジントシル酸塩は 0.1 ~ 10 mg/kg の用量範囲で、モルヒネ経口投与で誘発される小腸輸送能阻害を有意に抑制し ( $p < 0.01$ , Dunnett's test), ED<sub>50</sub> 値は 0.23 mg/kg, ED<sub>80</sub> 値は 1.04 mg/kg であった。これらの結果から、ナルデメジントシル酸塩はモルヒネ経口投与で誘発される小腸輸送能阻害作用に対しても有効であることが示された。



4) モルヒネ皮下投与で誘発されるラットヒマシ油誘発下痢阻害に対する作用 (ラット) <sup>22)</sup>

ラットへのモルヒネ皮下投与で誘発される便秘に対するナルデメジントシル酸塩, MNTX の作用を, ヒマシ油誘発下痢を評価することで比較した。雄ラット (SD 系,  $n = 11$ /群) に媒体 (0.5 w/v%メチルセルロース水溶液) 又はナルデメジントシル酸塩 (0.003, 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1 mg/kg) を単回経口投与あるいは MNTX (0.03, 0.1, 0.3, 1, 3, 10 mg/kg) を単回皮下投与し, その 45 分後にヒマシ油を胃内投与した。ヒマシ油投与 15 分後にモルヒネ 1 mg/kg 又は生理食塩液を皮下投与した。モルヒネ又は生理食塩液の皮下投与後 1 時間, ヒマシ油誘発による下痢症状を観察した。下痢症状をスコア化 (0 : 下痢症状なし, 1 : 軟便を含む軽度の下痢, 2 : 液状の激しい下痢) し, ED<sub>50</sub> 値及び ED<sub>80</sub> 値はスコア 1 又は 2 の下痢を発現した動物数の割合を基に算出した。

その結果, ナルデメジントシル酸塩は 0.03 ~ 1 mg/kg の用量範囲で, モルヒネ皮下投与で誘発されるヒマシ油誘発下痢阻害を有意に抑制した。また, MNTX も 1 ~ 10 mg/kg の用量範囲で有意な抑制を示した。ナルデメジントシル酸塩の ED<sub>50</sub> 値は 0.010 mg/kg, MNTX の ED<sub>50</sub> 値は 0.585 mg/kg であり, ナルデメジントシル酸塩の ED<sub>80</sub> 値は 0.011 mg/kg, MNTX の ED<sub>80</sub> 値は 1.929 mg/kg であった。



各群  $n = 11$

\*\* :  $p < 0.01$  (vs 媒体-モルヒネ群) Steel multiple comparison test

†† :  $p < 0.01$  (vs 媒体-生理食塩液群) Wilcoxon rank sum test

図VI-4 モルヒネ皮下投与で誘発されるラットヒマシ油誘発下痢阻害に対するナルデメジントシル酸塩の作用

(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

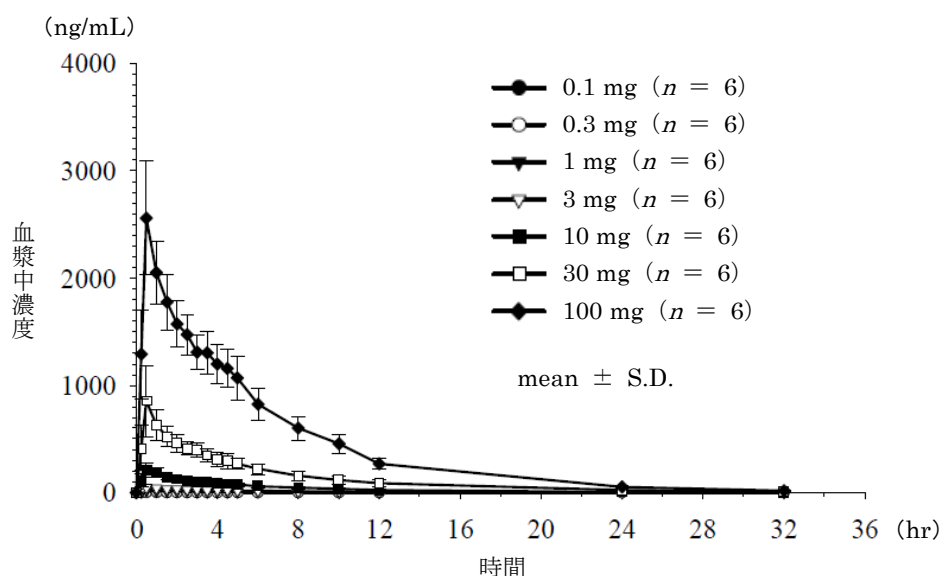
該当資料なし

#### (2) 臨床試験で確認された血中濃度

##### 1) 健康成人

##### ① 単回投与<sup>7)</sup>

健康成人男性各6例を対象にナルデメジン 0.1<sup>\*</sup> ~ 100<sup>\*</sup> mg を空腹時単回経口投与した結果、 $C_{max}$ 、 $AUC_{0-last}$  及び  $AUC_{0-inf}$  はほぼ用量比例的に増大した。すべての用量群で  $T_{max}$  中央値は 0.50 時間であり、経口投与後速やかに吸収されることが示された。終末相消失半減期 ( $t_{1/2,z}$ ) 及びみかけの全身クリアランス ( $CL/F$ ) の幾何平均値は 0.1<sup>\*</sup> ~ 100<sup>\*</sup> mg の用量範囲でそれぞれ 5.15 ~ 9.24 時間及び 7.46 ~ 9.35 L/hr であった。



図VII-1 空腹時単回経口投与後のナルデメジンの血漿中濃度推移

表VII-1 空腹時単回経口投与後のナルデメジンの薬物動態パラメータ

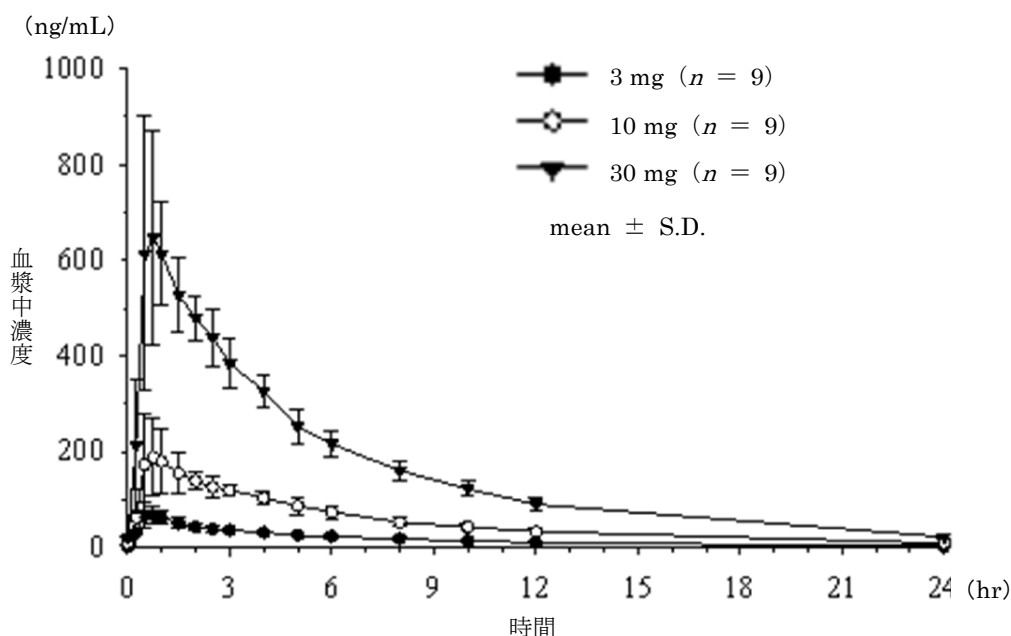
投与量 (mg)	n	$C_{max}^a$ (ng/mL)	$T_{max}^b$ (hr)	$AUC_{0-last}^a$ (ng · hr/mL)	$AUC_{0-inf}^a$ (ng · hr/mL)	$t_{1/2,z}^a$ (hr)	$CL/F^a$ (L/hr)	$Feu^a$ (%)
0.1	6	1.98 (30.9)	0.50 (0.50, 1.0)	10.99 (24.6)	11.60 (25.4)	8.30 (9.8)	8.62 (25.4)	15.9 (29.2)
0.3	6	4.47 (19.3)	0.50 (0.25, 0.50)	29.68 (13.0)	32.53 (16.5)	9.24 (20.4)	9.22 (16.5)	17.8 (10.7)
1	6	16.2 (23.0)	0.50 (0.50, 1.0)	102.9 (8.0)	107.7 (7.9)	7.56 (10.9)	9.28 (7.9)	18.3 (24.2)
3	6	52.2 (14.3)	0.50 (0.25, 1.5)	303.2 (16.0)	320.8 (15.3)	8.13 (14.6)	9.35 (15.3)	23.1 (8.9)
10	6	217 (26.3)	0.50 (0.50, 1.0)	1104 (17.7)	1135 (17.9)	6.62 (6.8)	8.81 (17.9)	20.3 (15.9)
30	6	822 (39.8)	0.50 (0.50, 1.0)	3887 (24.3)	3969 (24.6)	6.10 (5.2)	7.56 (24.6)	18.9 (40.3)
100	6	2510 (23.7)	0.50 (0.50, 0.50)	13270 (16.0)	13410 (16.0)	5.15 (3.9)	7.46 (16.0)	20.5 (21.8)

Feu : 各用量に対する尿中排泄率, a : 幾何平均値 (%幾何変動係数), b : 中央値 (最小値, 最大値)

※ : 承認外用量 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

② 反復投与<sup>8)</sup>

健康成人男性各 9 例を対象にナルデメジン 3<sup>\*</sup> ~ 30<sup>\*</sup> mg を空腹時に 1 日 1 回 10 日間反復経口投与した結果、ナルデメジンの血漿中濃度は 2 日以内に定常状態に達した。投与 1 日目の C<sub>max</sub> に対する投与 10 日目の C<sub>max</sub> より算出した蓄積比(R<sub>Cmax</sub>)は 0.963 ~ 1.299, 投与 1 日目での台形法により算出した投与間隔 τ における AUC (AUC<sub>0-τ</sub>) に対する投与 10 日目の AUC<sub>0-τ</sub> の蓄積比 (R<sub>AUC</sub>) は 0.994 ~ 1.186 であり、わずかに蓄積した。ナルデメジンの C<sub>max</sub>, AUC<sub>0-τ</sub> はいずれも 3<sup>\*</sup> ~ 30<sup>\*</sup> mg の範囲で用量に比例して増大した。投与 1 日目及び 10 日目でのナルデメジンの T<sub>max</sub> 中央値は、3<sup>\*</sup> ~ 30<sup>\*</sup> mg のいずれの用量群でも 0.50 あるいは 0.75 時間であり、ナルデメジンは経口投与後速やかに吸収されることが示された。



図Ⅶ-2 1日1回10日間空腹時反復投与後のナルデメジンの血漿中濃度推移 (10日目)

表Ⅶ-2 1日1回10日間空腹時反復投与後のナルデメジンの薬物動態パラメータ

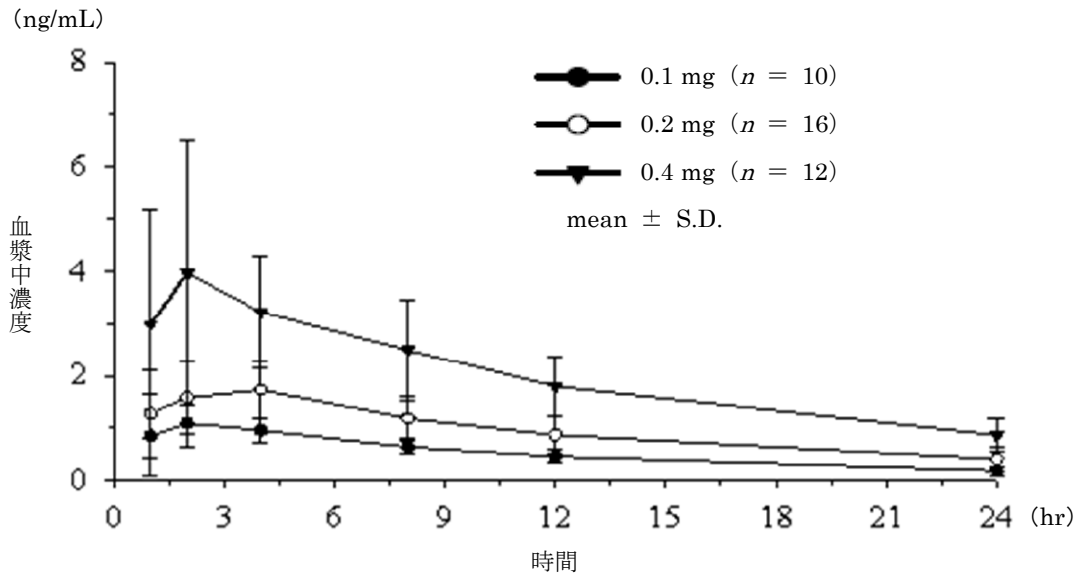
投与群	日数	n	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>b</sup> (hr)	AUC <sub>0-τ</sub> <sup>a</sup> (ng · hr/mL)	t <sub>1/2Z</sub> <sup>a</sup> (hr)	R <sub>Cmax</sub> <sup>a</sup>	R <sub>AUC</sub> <sup>a</sup>	Feu <sup>a</sup> (%)
3 mg	1	9	56.8 (29.3)	0.75 (0.25, 1.5)	343.7 (13.5)	—	—	—	17.6 (19.9)
	10	9	73.8 (27.1)	0.50 (0.50, 1.0)	407.5 (16.8)	37.8 (27.8)	1.299 (19.2)	1.186 (11.8)	19.7 (19.2)
10 mg	1	9	177 (24.6)	0.75 (0.50, 4.0)	1094 (21.5)	—	—	—	15.3 (12.6)
	10	9	213 (30.8)	0.75 (0.50, 5.0)	1230 (14.0)	40.4 (50.5)	1.203 (32.1)	1.124 (13.6)	16.5 (10.2)
30 mg	1	9	727 (26.7)	0.75 (0.50, 2.0)	3764 (13.7)	—	—	—	19.6 (17.0)
	10	9	700 (24.2)	0.75 (0.50, 2.5)	3744 (9.1)	45.7 (18.2)	0.963 (24.3)	0.994 (9.0)	19.1 (12.8)

Feu: 各用量に対する尿中排泄率, a: 幾何平均値 (%幾何変動係数), b: 中央値 (最小値, 最大値)

※: 承認外用量 (「V. 3. 用法及び用量」の項参照)

2) がん患者<sup>10)</sup>

オピオイド鎮痛薬治療を2週間以上受けているOICを有するがん患者38例を対象に、ナルデメジン0.1<sup>\*</sup>、0.2、0.4<sup>\*</sup> mgを1日1回2週間経口投与した結果、ナルデメジン0.2 mg初回投与時のC<sub>max</sub>は2.02 ng/mL(変動係数:31.4%)、AUC<sub>0-inf</sub>は23.79 ng・hr/mL(変動係数:19.7%)であった。ナルデメジンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-last</sub>の幾何平均値は、投与量0.1<sup>\*</sup>～0.4<sup>\*</sup> mgの範囲で用量に比例して増大した。



図VII-3 OICを有するがん患者でのナルデメジン初回投与時の血漿中濃度推移

表VII-3 OICを有するがん患者でのナルデメジン初回投与時の薬物動態パラメータ

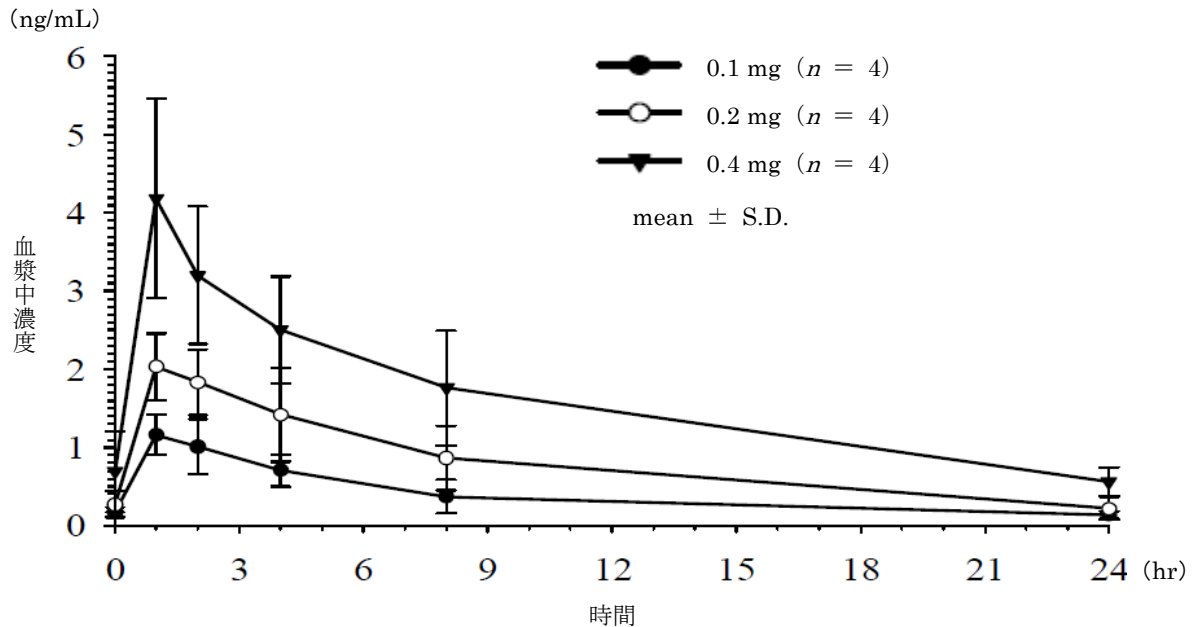
投与量 (mg/日)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (hr)	AUC <sub>0-last</sub> (ng・hr/mL)	AUC <sub>0-inf</sub> (ng・hr/mL)	t <sub>1/2,z</sub> (hr)
0.1	10	1.32 (34.0)	1.93 (1.00, 7.92)	12.04 <sup>b</sup> (21.1)	12.29 <sup>c</sup> (28.8)	8.96 <sup>d</sup> (37.0)
0.2	16	2.02 (31.4)	2.00 (0.96, 11.50)	21.59 <sup>e</sup> (29.1)	23.79 <sup>d</sup> (19.7)	9.53 <sup>f</sup> (19.7)
0.4	12	4.80 (36.9)	1.92 (0.92, 7.64)	45.09 <sup>g</sup> (27.8)	42.20 <sup>c</sup> (26.4)	10.1 <sup>h</sup> (19.9)

幾何平均値(%幾何変動係数), a:中央値(最小値,最大値), b:n=9, c:n=4, d:n=8, e:n=15, f:n=13, g:n=11, h:n=10

※:承認外用量(「V.3.用法及び用量」の項参照)

3) 非がん患者（外国人データ）<sup>23)</sup>

OICを有する非がん性慢性疼痛患者28例を対象に、ナルデメジン0.1<sup>\*</sup>、0.2、0.4<sup>\*</sup> mgを1日1回28日間反復経口投与した結果、ナルデメジン0.2 mg投与28日目のC<sub>max</sub>は2.00 ng/mL（変動係数：22.7%）、AUC<sub>0-τ</sub>は16.94 ng・hr/mL（変動係数：46.6%）であった。ナルデメジンは速やかに吸収され、T<sub>max</sub>の中央値は投与1日目、28日目共に1.0時間であった。また、ナルデメジンのC<sub>max</sub>及びAUC<sub>0-τ</sub>の幾何平均値は、投与量0.1<sup>\*</sup>～0.4<sup>\*</sup> mgの範囲で用量に比例して増大した。



図Ⅶ-4 OICを有する外国人非がん性慢性疼痛患者でのナルデメジンの血漿中濃度推移（28日目）

表Ⅶ-4 OICを有する外国人非がん性慢性疼痛患者でのナルデメジン反復経口投与時の薬物動態パラメータ

日数	投与量 (mg/日)	n	C <sub>max</sub> (ng/mL)	T <sub>max</sub> <sup>a</sup> (hr)	AUC <sub>0-τ</sub> (ng・hr/mL)	t <sub>1/2,z</sub> (hr)
1	0.1	9	0.987 (41.1)	1.00 (0.97, 2.27)	8.491 <sup>b</sup> (24.5)	8.38 <sup>b</sup> (19.9)
1	0.2	9	1.89 (48.2)	1.03 (0.97, 4.02)	15.95 <sup>c</sup> (42.6)	8.47 <sup>d</sup> (35.9)
1	0.4	10	3.67 (41.3)	1.03 (0.95, 4.00)	30.58 <sup>d</sup> (26.9)	8.04 <sup>e</sup> (14.4)
28	0.1	4	1.15 (25.8)	1.03 (1.00, 1.97)	9.677 <sup>f</sup> (33.7)	8.64 <sup>f</sup> (16.4)
28	0.2	4	2.00 (22.7)	1.00 (1.00, 1.03)	16.94 (46.6)	7.11 (28.7)
28	0.4	4	4.03 (32.3)	1.00 (1.00, 1.08)	31.72 <sup>f</sup> (11.4)	10.8 <sup>f</sup> (31.5)

幾何平均値（%幾何変動係数），a：中央値（最小値，最大値），b：n = 6，c：n = 8，d：n = 7，e：n = 5，f：n = 3

※：承認外用量（「V. 3. 用法及び用量」の項参照）

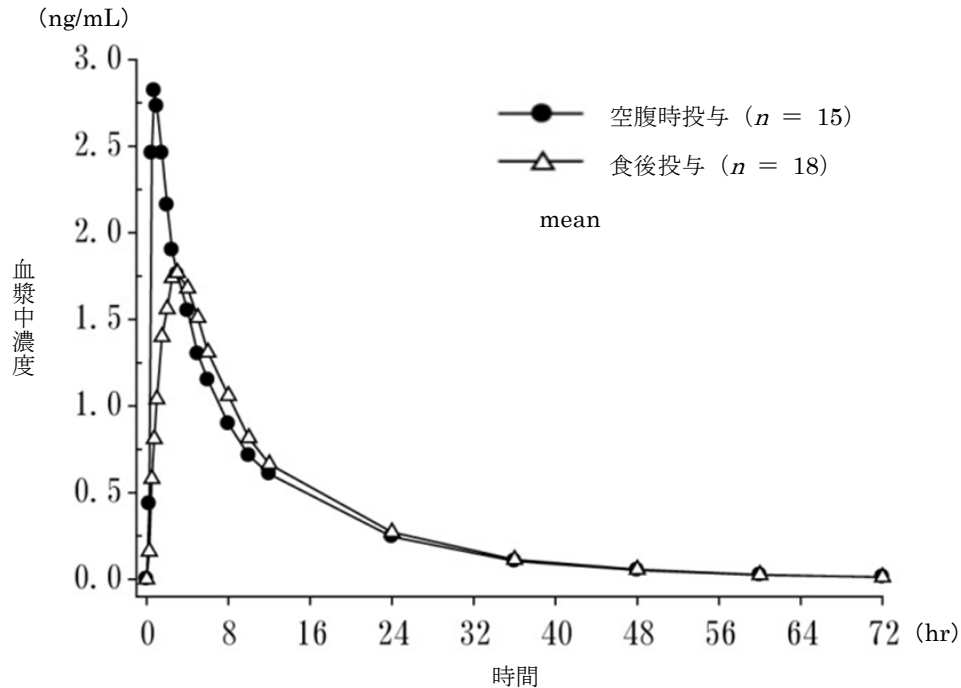
### (3) 中毒域

該当資料なし

### (4) 食事・併用薬の影響

#### 1) 食事の影響（外国人データ）<sup>24)</sup>

健康成人男女を対象に、ナルデメジン 0.2 mg 錠を空腹時（15 例）又は食後（高脂肪食）（18 例）に単回経口投与した。空腹時投与と比較し、食後投与で  $C_{max}$  は 35%減少したが、 $AUC_{0-inf}$  はほぼ同様の値であった。 $T_{max}$  は空腹時の 0.75 時間に対し、食後投与では 2.50 時間に遅延した。食事摂取による吸収の遅延が示唆されたが、吸収量への影響は認められなかった。



図VII-5 空腹時あるいは食後単回経口投与したときのナルデメジンの血漿中濃度

表VII-5 空腹時あるいは食後単回経口投与したときのナルデメジンの薬物動態パラメータ

	<i>n</i>	$C_{max}$ (ng/mL)	$T_{max}^a$ (hr)	$AUC_{0-inf}$ (ng · hr/mL)	$t_{1/2,Z}$ (hr)
空腹時	15	3.07 (18.7%)	0.75 (0.50, 2.00)	23.79 <sup>b</sup> (17.1%)	10.9 <sup>b</sup> (14.3%)
食後	18	2.01 (19.0%)	2.50 (0.75, 5.02)	23.13 (14.0%)	10.9 (17.9%)

幾何平均値 (%変動係数), a: 中央値 (最小値, 最大値), b:  $n = 14$

#### 2) 併用薬の影響

##### ① シクロスポリン（外国人データ）

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

##### ② リファンピシン（外国人データ）

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

##### ③ イトラコナゾール

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

##### ④ フルコナゾール

「VIII. 7. 相互作用」の項参照

## 2. 薬物速度論的パラメータ

### (1) 解析方法

モデルに依存しないノンコンパートメント解析又は母集団薬物動態解析により、以下の薬物速度論的パラメータを算出した。（「VII.3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照）

### (2) 吸収速度定数

母集団薬物動態解析の結果、吸収速度定数（ $K_a$ ）は  $2.94 \times (\text{Age}/52)^{-1.16} \text{ hr}^{-1}$ （Age：年齢）と推定された。また、吸収ラグタイム（ $t_{\text{lag}}$ ）は 0.195 hr と推定された<sup>25)</sup>。（「VII.3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照）

### (3) 消失速度定数

該当資料なし

### (4) クリアランス

健康成人男女 18 例を対象に、ナルデメジン 0.2 mg 錠を空腹時単回経口投与したときのみかけの全身クリアランス（CL/F）は 8.41 L/hr であった<sup>24)</sup>。

母集団薬物動態解析の結果、CL/F は  $9.10 \times (\text{Age}/52)^{-0.195} \times (\text{CLcr}/108)^{0.0739} \times 0.870^{\text{White}} \times 0.902^{\text{Gender}} \text{ L/hr}$ （CLcr：クレアチニンクリアランス、非白人：White = 1, 白人：White = 0, 女性：Gender = 1, 男性：Gender = 0）、みかけのコンパートメント間のクリアランス（Q/F）は 4.77 L/hr と推定された<sup>25)</sup>。（「VII.3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照）

### (5) 分布容積

健康成人男女 14 例を対象に、ナルデメジン 0.2 mg 錠を空腹時単回経口投与したときの終末相分布容積（ $V_z/F$ ）は 155 L であった<sup>26)</sup>。

母集団薬物動態解析の結果、中央コンパートメントのみかけの分布容積（ $V_c/F$ ）は  $75.9 \times (\text{Body Weight}/76) \times 1.20^{\text{non-cancer}} \times 1.27^{\text{cancer}} \times 1.12^{\text{food condition}} \text{ L}$ （OIC を有する非がん性慢性疼痛患者：non-cancer = 1 and cancer = 0, OIC を有するがん患者：non-cancer = 0 and cancer = 1, 健康成人：non-cancer = 0 and cancer = 0, 食事摂取あり：food condition = 1, 食事摂取なし：food condition = 0）、末梢コンパートメントのみかけの分布容積（ $V_p/F$ ）は 41.8 L と推定された<sup>25)</sup>。（「VII.3. 母集団（ポピュレーション）解析」の項参照）

### (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<sup>25)</sup>

健康成人、OIC を有する非がん性慢性疼痛患者、OIC を有するがん患者、腎機能障害患者及び肝機能障害患者を対象とした、第 I 相試験 10 試験、第 II 相試験 3 試験及び第 III 相試験 5 試験の計 18 試験（V9211, V9213, V9215, V9218, V9219, V921A, V921B, V921C, V921D, V921E, V9214, V9221, V9222, V9231, V9232, V9236, V9238, V9239）を併合して得られた計 949 例／総 8146 点の血漿中ナルデメジン濃度データを用いて母集団薬物動態解析を実施し、血漿中ナルデメジンの薬物動態に対する変動要因を評価した。母集団薬物動態解析には NONMEM®（非線形混合モデル解析ソフトウェア）を用いた。

薬物動態の変動要因の探索を、年齢、体重、BMI、性別、アルブミン、AST、ALT、総ビリルビン、CLcr、人種/民族（白人/白人以外、日本人/日本人以外、ヒスパニック若しくはラティーノ/それ以外）、健康状態（健康成人/OICを有する非がん性慢性疼痛患者/OICを有するがん患者）及び投与条件（食事摂取なし/食事摂取あり、P-gpあるいはCYP3A阻害薬の併用/単独）をCL/Fに対する共変量の候補、年齢、体重、BMI、性別、人種/民族、健康状態及び投与条件をVc/Fに対する候補、年齢、性別、健康状態及び投与条件をKaに対する候補として検討した。

母集団薬物動態解析の最終モデルには、個体間変動を対数誤差モデル、個体内変動を相対誤差モデルとした、ラグタイムのある1次吸収を伴う2-コンパートメントモデルを採用した。

## (2) パラメータ変動要因<sup>25)</sup>

モデル構築の結果、年齢、CLcr、人種（白人/白人以外）及び性別がCL/Fの共変量、体重、健康状態（健康成人/OICを有する非がん性慢性疼痛患者/OICを有するがん患者）及び食事摂取の有無がVc/Fの共変量、年齢がKaの共変量であった。母集団薬物動態解析で構築した最終モデルのパラメータを表VII-6に示す。

表VII-6 血漿中ナルデメジンの母集団薬物動態モデル及びパラメータ

最終モデル及びパラメータ	個体間変動 [CV (%)]
$CL/F (L/h) = 9.10 \times (Age/52)^{-0.195} \times (CLcr/108)^{0.0739} \times 0.870^{white} \times 0.902^{gender}$ white = 1 : 非白人, white = 0 : 白人 gender = 1 : 女性, gender = 0 : 男性	37.9
$Vc/F (L) = 75.9 \times (Body\ Weight/76) \times 1.20^{non-cancer} \times 1.27^{cancer} \times 1.12^{food\ condition}$ non-cancer = 1かつcancer = 0 : OICを有する非がん性慢性疼痛患者 non-cancer = 0かつcancer = 1 : OICを有するがん患者 non-cancer = 0かつcancer = 0 : 健康成人 food condition = 1 : 食事摂取あり, food condition = 0 : 食事摂取なし	25.3
Vp/F (L) = 41.8	36.3
Q/F (L/h) = 4.77	46.3
$Ka (h) = 2.94 \times (Age/52)^{-1.16}$	161.2
t <sub>lag</sub> (h) = 0.195	NC
個体内変動 [CV (%)]	25.7

CL/F : みかけの全身クリアランス, Vc/F : 中央コンパートメントのみかけの分布容積,

Vp/F : 末梢コンパートメントのみかけの分布容積, Q/F : みかけのコンパートメント間のクリアランス,

Ka : 吸収速度定数, t<sub>lag</sub> : 吸収ラグタイム

NC : 算出せず

## 4. 吸収

### バイオアベイラビリティ

ラットにナルデメジントシル酸塩 0.5 mg/kg を静脈内投与したときの AUC<sub>0-inf</sub> を用いて算出した 0.3, 1, 3 及び 10 mg/kg 単回経口投与時における絶対的バイオアベイラビリティは、それぞれ 32.1%, 24.5%, 32.0% 及び 37.7% であった<sup>27)</sup>。

## 5. 分布

雄ラット (SD系, n = 1/時点) に [oxadiazole-<sup>14</sup>C]-ナルデメジントシル酸塩を 1 mg/kg 又は [carbonyl-<sup>14</sup>C]-ナルデメジントシル酸塩を 1 mg/kg 単回経口投与した結果、放射能は脳以外の組織に幅広く分布し、比較的高い放射能が認められたのは、[oxadiazole-<sup>14</sup>C]-ナルデメジ



ントシル酸塩投与時では、副腎、ハーダー腺、肝臓、腎臓皮質、腎臓髄質、顎下線、直腸粘膜及び耳下腺であり、[carbonyl-<sup>14</sup>C]-ナルデメジントシル酸塩投与時では、副腎、下垂体、腸管壁、肝臓、腎皮質、腎乳頭及び顎下線であった。投与後 72 時間で、[oxadiazole-<sup>14</sup>C]-ナルデメジントシル酸塩投与時は肝臓以外、[carbonyl-<sup>14</sup>C]-ナルデメジントシル酸塩投与時は肝臓と腎皮髄境界部以外すべての組織における放射能濃度が定量下限 ([oxadiazole-<sup>14</sup>C]-ナルデメジントシル酸塩投与時:約 16.3 ng/g, [carbonyl-<sup>14</sup>C]-ナルデメジントシル酸塩投与時:約 15.5 ng/g) 未満となった。その後、[oxadiazole-<sup>14</sup>C]-ナルデメジントシル酸塩投与時の肝臓の放射能は 24.0 時間の  $t_{1/2,z}$  で、[carbonyl-<sup>14</sup>C]-ナルデメジントシル酸塩投与時の肝臓及び腎皮髄境界部の放射能もそれぞれ 55.4 時間及び 349 時間の  $t_{1/2,z}$  で消失したことから、放射能が残留しないことが示唆された。なお、脳内における放射能はほとんど検出されず、血液脳関門におけるナルデメジン及びその代謝物の透過性は極めて低いと考えられる。

また、雄ラット (SD 系,  $n = 1$ /時点) に [carbonyl-<sup>14</sup>C]-ナルデメジントシル酸塩 1 mg/kg を 1 日 1 回 14 日間反復経口投与した結果、組織中放射能は 13 回目投与までに定常状態に達し、14 回目投与後 672 時間後にはすべての組織において検出されなかったことから、放射能が残留しないことが示された。なお、脳内における放射能は検出されず、血液脳関門におけるナルデメジン及びその代謝物の透過性は極めて低いと考えられる。

雄有色ラット (Long Evans 系,  $n = 1$ /時点) に [oxadiazole-<sup>14</sup>C] ナルデメジントシル酸塩又は [carbonyl-<sup>14</sup>C]-ナルデメジントシル酸塩 1 mg/kg を単回経口投与した結果、放射能は脳以外の組織に幅広く分布し、[oxadiazole-<sup>14</sup>C] ナルデメジントシル酸塩投与後 8 時間又は [carbonyl-<sup>14</sup>C]-ナルデメジントシル酸塩投与後 1 時間までに最高値に達した。投与後 840 時間では、各標識体由来の放射能はブドウ膜においてのみ定量可能であった。[oxadiazole-<sup>14</sup>C]-ナルデメジントシル酸塩及び [carbonyl-<sup>14</sup>C]-ナルデメジントシル酸塩投与後のブドウ膜における放射能はそれぞれ 309 及び 447 時間の  $t_{1/2}$  で消失したことから、メラニン含有組織に残留しないと考えられる<sup>28)</sup>。

### (1) 血液－脳関門通過性

「VII. 5. 分布」の項参照

### (2) 血液－胎盤関門通過性

妊娠 18 日齢のラット (SD 系,  $n = 1$ /時点) に [carbonyl-<sup>14</sup>C]-ナルデメジントシル酸塩 1 mg/kg を単回経口投与した結果、投与後 1 又は 2 時間で大部分の組織中放射能濃度は最高値に達した。胎児の組織における放射能は母動物の血液における放射能より低く、投与後 24 時間までに定量下限 (約 7 ng/g) 付近まで低下したことから、ナルデメジン及びその代謝物の胎盤通過性は低く、胎児に移行した放射能も速やかに消失すると考えられる<sup>28)</sup>。

### (3) 乳汁への移行性

授乳ラット (SD 系,  $n = 3$ ) に [carbonyl-<sup>14</sup>C]-ナルデメジントシル酸塩 1 mg/kg を単回経口投与した結果、投与後 1 時間で血漿及び乳汁中放射能は最大値に到達した。乳児が母乳を介して受ける放射能の最大曝露量は少なく、母ラットに投与した放射能の 0.03% と計算された。投与後 24 時間には母ラットの血漿及び乳汁中放射能は、定量下限 (それぞれ 1.59 ~ 1.71 ng/g, 3.08 ~ 7.16 ng/g) 未満に低下したことより、母ラット及び乳児にナルデメジン及びその代謝物は残留しないと考えられる<sup>28)</sup>。

#### (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

血球移行性<sup>29)</sup>

##### 1) *in vitro* 試験

ラット (SD 系, 雄), イヌ (ビーグル, 雄) 及びヒト (男性) から採取した血液における 0.02, 0.2, 2 µg/mL の [oxadiazole-<sup>14</sup>C]-ナルデメジントシル酸塩の血球移行率は, それぞれ 13.5 ~ 16.3%, 16.2 ~ 20.3% 及び 13.9 ~ 15.5% であり, 血球移行性は低かった。検討したすべての種で, 血球移行率は 0.02 ~ 2 µg/mL の範囲で濃度依存的な変化は認められなかった。

##### 2) ラット

雄ラット (SD 系,  $n = 4$ ) に [oxadiazole-<sup>14</sup>C]-ナルデメジントシル酸塩又は [carbonyl-<sup>14</sup>C]-ナルデメジントシル酸塩を 1 mg/kg 単回経口投与した結果, 投与後 15 分 ~ 24 時間までの [oxadiazole-<sup>14</sup>C]-ナルデメジン及び [carbonyl-<sup>14</sup>C]-ナルデメジン由来の放射能の血球移行率は, それぞれ 19.8 ~ 55.5% 及び 13.9 ~ 34.8% であった。血球における放射能は, それぞれ 4.41 及び 16.5 時間の  $t_{1/2,Z}$  で減少したことから, 放射能は血球に残留しないことが示唆された。

##### 3) イヌ

雄イヌ (ビーグル,  $n = 4$ ) に [oxadiazole-<sup>14</sup>C]-ナルデメジントシル酸塩又は [carbonyl-<sup>14</sup>C]-ナルデメジントシル酸塩を 1 mg/kg 単回経口投与した結果, 投与後 15 分 ~ 24 時間までの [oxadiazole-<sup>14</sup>C]-ナルデメジン及び [carbonyl-<sup>14</sup>C]-ナルデメジン由来の放射能の血球移行率は, それぞれ 8.4 ~ 36.9% 及び 6.9 ~ 32.1% であった。血球における放射能は, それぞれ 12.6 及び 47.6 時間の  $t_{1/2,Z}$  で減少したことから, 放射能は血球に残留しないことが示唆された。

#### (6) 血漿蛋白結合率

ナルデメジンのヒト血清蛋白結合率は, 0.02 ~ 2 µg/mL の濃度範囲で 93.2 ~ 94.2% であり濃度依存性は認められなかった (*in vitro*)<sup>30)</sup>。

## 6. 代謝

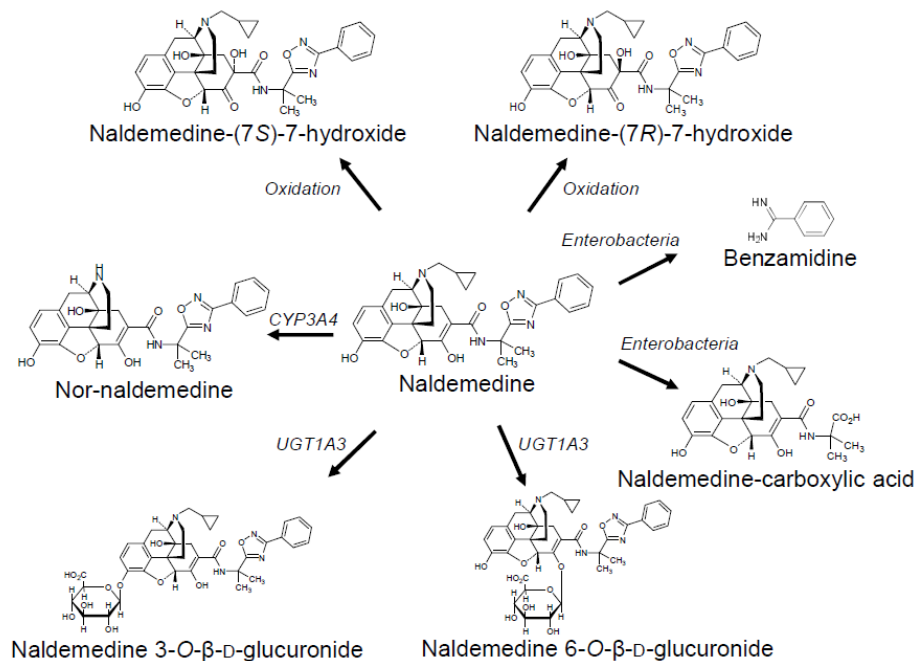
### (1) 代謝部位及び代謝経路

代謝部位: 肝臓

代謝経路: ヒト肝ミクロソーム, 組換えヒト CYP あるいはウリジン二リン酸グルクロン酸転移酵素 (UGT) 酵素による *in vitro* 試験の結果, ナルデメジンは主に CYP3A4 によって nor-ナルデメジンに代謝され, UGT1A3 によってナルデメジン 3-G 及びナルデメジン 6-G へと代謝されることが明らかとなった<sup>31)</sup>。

また, 健康成人男性 12 例にナルデメジン 2\* mg を単回経口投与したときの血漿中代謝物を検索した結果, 血漿中の主要な成分は未変化体であり, nor-ナルデメジン及びナルデメジン 3-G の全身曝露量はそれぞれ未変化体の約 9 ~ 13% 及び 2% 以下であった (外国人データ)<sup>32)</sup>。

※: 承認外用量 (「V.3. 用法及び用量」の項参照)



図Ⅶ-6 ナルデメジンの推定代謝経路

(2) 代謝に関与する酵素（CYP 等）の分子種、寄与率

1) ヒト CYP 酵素に対する阻害作用 (*in vitro*)

主要なヒト肝 CYP 分子種（CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4/5 及び 4A11）に対するナルデメジントシル酸塩の濃度及び時間依存的な影響を 0.03 ~ 20  $\mu\text{mol/mL}$  の範囲で検討した。また、主要なヒト肝 CYP 分子種（CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 及び 3A4/5）に対する nor-ナルデメジンの濃度及び時間依存的な影響を 1 及び 20  $\text{nmol/L}$  の濃度で検討した。

その結果、いずれの CYP 分子種に対してもナルデメジントシル酸塩及び nor-ナルデメジンの  $\text{IC}_{50}$  値はそれぞれ  $> 20 \mu\text{mol/L}$ ,  $> 20 \text{nmol/L}$  となり濃度依存的な阻害はほとんど認められなかった。

また、時間依存的な阻害では、評価したすべての CYP 酵素について、ナルデメジントシル酸塩 20  $\mu\text{mol/L}$  及び nor-ナルデメジン 20  $\text{nmol/L}$  での 30 分間プレインキュベーション後における阻害は、それぞれ 16%未満及び 9.4%未満であり、ナルデメジントシル酸塩及び nor-ナルデメジンによる不可逆的な阻害も認められなかった<sup>33)</sup>。

2) ヒト肝薬物代謝酵素系に対する誘導作用 (*in vitro*)

ナルデメジンによる CYP1A2, CYP3A4, UGT1A2, UGT1A6 又は UGT2B7 の明らかな誘導及び CYP2B6 の誘導は認められなかった<sup>33)</sup>。

(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

### (1) 排泄部位及び経路

(外国人データ)

[Carbonyl-<sup>14</sup>C]-ナルデメジン及び [oxadiazole-<sup>14</sup>C]-ナルデメジン 2<sup>\*</sup> mg をそれぞれ健康成人男性 6 例に空腹時単回経口投与したとき、[oxadiazole-<sup>14</sup>C]-ナルデメジン投与では投与された放射能の 57.3%及び 34.8%がそれぞれ尿及び糞中に排泄され、[carbonyl-<sup>14</sup>C]-ナルデメジン投与では投与された放射能の 20.4%及び 64.3%がそれぞれ尿及び糞中に排泄された。投与量の約 20%が尿中に未変化体として排泄された<sup>32)</sup>。

※：承認外用量（「V.3. 用法及び用量」の項参照）

### (2) 排泄率

「VII. 7. (1) 排泄部位及び経路」の項参照

### (3) 排泄速度

該当資料なし

## 8. トランスポーターに関する情報

*In vitro* 試験の結果、ナルデメジントシル酸塩は P-gp の基質であるが、阻害剤ではないことが示唆された。また、肝取り込みトランスポーター [有機アニオントランスポーターポリペプチド (OATP) 1B1, OATP1B3 及び有機カチオントランスポーター (OCT) 1], 腎取り込みトランスポーター [有機アニオントランスポーター (OAT) 1, OAT3 及び OCT2] 並びに排出トランスポーター [breast cancer resistance protein (BCRP)] の基質及び阻害剤ではないことが示唆された<sup>33)</sup>。

## 9. 透析等による除去率

「VII.10. 2) 腎機能障害患者（外国人データ）」の項参照

## 10. 特定の背景を有する患者

### 1) 高齢者（外国人データを含む）<sup>25)</sup>

表VII-7 に示すとおり、OIC を有するがん患者を対象とした V9236 試験において、母集団薬物動態解析で高齢患者（65 ～ 85 歳）47 例と非高齢患者（37 ～ 64 歳）50 例を比較した結果、年齢はナルデメジンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

また、OIC を有する非がん性慢性疼痛患者を対象とした V9231 試験、V9232 試験において、母集団薬物動態解析で高齢患者（65 ～ 79 歳）58 例と非高齢患者（19 ～ 64 歳）387 例を比較した結果、年齢はナルデメジンの薬物動態に影響を及ぼさなかった。

表VII-7 ナルデメジンの薬物動態に対する年齢の影響

V9236					V9231, V9232				
年齢中央値 (最小値, 最大値)	年齢 区分	n	AUC <sup>a</sup> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (ng/mL)	年齢中央値 (最小値, 最大値)	年齢 区分	n	AUC <sup>a</sup> (ng・hr/mL)	C <sub>max</sub> <sup>a</sup> (ng/mL)
64 (37, 85)	< 65	50	29.40(7.832)	2.70(0.973)	54 (19, 79)	< 65	387	26.94(12.16)	2.17(0.575)
	≥65	47	30.78(10.01)	2.60(1.05)		≥65	58	31.24(14.35)	2.37(0.603)

a : mean (S.D.)

2) 腎機能障害患者（外国人データ）<sup>34)</sup>

健康成人，軽度～重度腎機能障害患者，血液透析を要する末期腎機能不全（ESRD）患者各6～8例にナルデメジン0.2 mgを空腹時単回経口投与したとき，健康成人と比較し，軽度，中等度，重度の腎機能障害患者及びESRD患者でAUC<sub>0-inf</sub>の比がそれぞれ1.08，1.06，1.38，0.83倍であった。血液透析を要するESRD患者における血液透析によるナルデメジン回収率及びナルデメジン除去率はそれぞれ，2.7%（32.8%）\*及び8.2%（84.7%）\*であった。

\*：幾何平均（変動係数）

表Ⅶ-8 健康成人及び腎機能障害患者におけるナルデメジンの薬物動態パラメータとその比較

パラメータ	患者群	n	幾何平均（変動係数）	幾何平均の比（90%信頼区間）
C <sub>max</sub> (ng/mL)	健康成人	8	3.39 (20.7)	—
	軽度腎機能障害	8	3.01 (23.7)	0.8872 (0.7354, 1.0704)
	中等度腎機能障害	8	2.56 (25.5)	0.7546 (0.6254, 0.9103)
	重度腎機能障害	6	2.76 (13.4)	0.8125 (0.6634, 0.9951)
	ESRD	8	2.81 (24.8)	0.8292 (0.6873, 1.0004)
AUC <sub>0-last</sub> (ng・hr/mL)	健康成人	8	22.94 (18.3)	—
	軽度腎機能障害	8	24.62 (23.5)	1.0735 (0.9084, 1.2687)
	中等度腎機能障害	8	23.81 (22.4)	1.0380 (0.8783, 1.2267)
	重度腎機能障害	6	30.41 (16.1)	1.3259 (1.1071, 1.5881)
	ESRD	8	18.88 (17.3)	0.8231 (0.6965, 0.9727)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng・hr/mL)	健康成人	8	23.55 (18.9)	—
	軽度腎機能障害	8	25.35 (24.6)	1.0768 (0.9036, 1.2832)
	中等度腎機能障害	8	24.97 (23.6)	1.0603 (0.8898, 1.2635)
	重度腎機能障害	6	32.44 (18.1)	1.3777 (1.1400, 1.6650)
	ESRD	8	19.49 (17.9)	0.8276 (0.6945, 0.9862)

分散分析

3) 肝機能障害患者（外国人データ）<sup>35)</sup>

健康成人，軽度（Child-Pugh 分類 A），中等度（Child-Pugh 分類 B）の肝機能障害患者各 8 例にナルデメジン 0.2 mg を単回経口投与したとき，健康成人と比べ，軽度及び中等度の肝機能障害患者で AUC<sub>0-inf</sub> の比がそれぞれ 0.83，1.05 倍であった。

**表 VII-9 健康成人及び肝機能障害患者におけるナルデメジンの薬物動態パラメータとその比較**

パラメータ	患者群	<i>n</i>	幾何平均（変動係数）	幾何平均の比（90%信頼区間）
C <sub>max</sub> (ng/mL)	健康成人	8	2.71 (26.3)	—
	軽度肝機能障害	8	2.44 (47.4)	0.8998 (0.6864, 1.1796)
	中等度肝機能障害	8	2.93 (16.8)	1.0784 (0.8226, 1.4137)
AUC <sub>0-last</sub> (ng・hr/mL)	健康成人	8	23.10 (22.8)	—
	軽度肝機能障害	8	19.10 (36.4)	0.8270 (0.6546, 1.0448)
	中等度肝機能障害	8	24.18 (21.7)	1.0470 (0.8288, 1.3228)
AUC <sub>0-inf</sub> (ng・hr/mL)	健康成人	8	23.61 (22.8)	—
	軽度肝機能障害	8	19.56 (35.9)	0.8284 (0.6569, 1.0448)
	中等度肝機能障害	8	24.82 (21.8)	1.0516 (0.8339, 1.3262)

分散分析

## 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

設定されていない

### 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

（解説）

医薬品全般に対する一般的な注意事項である。

本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者に投与した場合、重篤な過敏症を引き起こすおそれがあるため、このような患者には本剤を投与しないこと。

##### 2.2 消化管閉塞若しくはその疑いのある患者、又は消化管閉塞の既往歴を有し再発のおそれの高い患者 [消化管穿孔を起こすおそれがある。]

（解説）

承認時までの国内及び海外における臨床試験では、消化管穿孔は報告されていない。しかし、海外で発売されている末梢性 $\mu$ オピオイド受容体拮抗薬（国内未承認）の投与により、消化管穿孔が発現したとの報告がある。また、一般的に、腸管に閉塞のある患者又はその疑いのある患者への下剤の投与は、腸管蠕動運動の促進により腸管の閉塞による症状が増悪し、腸管穿孔に至るおそれがあることが知られている。

以上のことから、消化管閉塞若しくはその疑いのある患者、又は消化管閉塞の既往歴を有し再発のおそれの高い患者に投与した場合、消化管穿孔を起こすおそれがあるため、このような患者へは本剤を投与しないこと。

「VIII. 5. 重要な基本的注意とその理由」及び「VIII. 6. (1) 合併症・既往歴等のある患者」の項参照

### 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 海外で類薬の投与により、消化管穿孔を来し死亡に至ったとの報告がある。激しい又は持続する腹痛等、消化管穿孔が疑われる症状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。 [9. 1. 1参照]

(解説)

本剤の臨床試験では、消化管穿孔は報告されていない。しかし、海外で発売されている末梢性  $\mu$  オピオイド受容体拮抗薬である **methylnaltrexone bromide** (国内未承認) の投与により、消化管穿孔を来し死亡に至ったとの報告がある<sup>36)</sup>。投与後に激しい又は持続する腹痛等が認められた場合には、消化管穿孔の可能性があるので、投与を中止するなど適切な処置を行うこと。また、本剤を投与する患者に対して、このような場合には直ちに医療機関を受診するよう指導すること。

**8.2 オピオイド離脱症候群** (一般的には、投与後数分あるいは数日以内に起こる次の症状の複合的な発現：不安、悪心、嘔吐、筋肉痛、流涙、鼻漏、散瞳、立毛、発汗、下痢、あくび、発熱、不眠) を起こすおそれがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には適切な処置を行うこと。 [9.1.2、13.1参照]

(解説)

承認時までの国内臨床試験では、ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) の標準検索式 (SMQ) の「薬剤離脱」に該当する副作用は報告されていない。また、海外の第III相臨床試験 (3 試験) では、本剤 0.2 mg 併合群における「薬剤離脱 (SMQ)」に該当する副作用の発現頻度は 0.9% (10/1163 例) であった。

しかし、本剤の薬理作用を勘案すると、オピオイド離脱症候群が発現する可能性を完全に否定することはできない。したがって、観察を十分に行い、異常が認められた場合には、患者の状態に応じて対症療法を行うなど適切な処置を行うこと。

## 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 消化管壁の脆弱性が認められる又は疑われる疾患を有する患者**

消化管潰瘍、憩室疾患、浸潤性消化管がん、がんの腹膜転移、クローン病などの患者では、消化管穿孔の危険性が高まるおそれがある。 [8.1 参照]

(解説)

承認時までの国内及び海外における臨床試験では、消化管穿孔は報告されていない。しかし、消化管壁が脆弱な患者では、本剤の投与により消化管運動が促進することで、消化管穿孔の危険性が高まるおそれがあると考えられる。このような患者に投与する場合は、慎重に投与すること。

###### **9.1.2 血液脳関門が機能していない又は機能不全が疑われる患者**

脳腫瘍 (転移性を含む) などの患者では、オピオイド離脱症候群又はオピオイドの鎮痛作用の減弱を起こすおそれがある。 [8.2 参照]



(解 説)

本剤は非臨床試験において脳移行性が低いことが確認されており、通常の用量において中枢への影響はないと考えられる。承認時までの国内臨床試験では、ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) の標準検索式 (SMQ) の「薬剤離脱」に該当する副作用は報告されていない。また、海外の第Ⅲ相臨床試験 (3 試験) では、本剤 0.2 mg 併合群における「薬剤離脱 (SMQ)」に該当する副作用の発現頻度は 0.9% (10/1163 例) であった。そして、承認時までの国内及び海外における臨床試験では、痛みの強さの指標である Numerical Rating Scale (NRS) スコアの変動及びオピオイド平均投与量のベースラインからの変化量は小さかったことから、オピオイドの鎮痛作用への影響は少ないと考えられた。

しかし、血液脳関門が機能していない又は機能不全が疑われる患者<sup>注</sup>においては、本剤が中枢に移行し、オピオイド離脱症候群又はオピオイドの鎮痛作用の減弱を起こすおそれがあることから、このような患者に投与する場合は、慎重に投与すること。

注：血液脳関門が機能していない又は機能不全が疑われる疾患として、脳腫瘍 (転移性を含む)、エイズに伴う認知症、多発性硬化症、アルツハイマー型認知症が考えられる。

承認時までの国内及び海外における臨床試験では、該当する患者が 110 例 (国内 53 例、海外 57 例) 含まれており、安全性に大きな問題は認められなかった。海外臨床試験の症例のうちの 1 例で軽度の薬剤離脱症候群が報告されているが、COWS\*合計スコアの増加は認められず、本剤は継続して投与され、処置を要することなく回復している。

\*：COWS (Clinical Opioid Withdrawal Scale)；退薬症候評価<sup>1)</sup>

下記 11 項目症状についてそれぞれ 3 ～ 5 段階で評価する。合計スコアにより 4 段階 (5 ～ 12：軽度、13 ～ 24：中等度、25 ～ 36：やや高度、36 超：高度) に分類する。

- |           |            |            |           |
|-----------|------------|------------|-----------|
| 1. 安静時脈拍数 | 2. 発汗      | 3. 落ち着きのなさ | 4. 瞳孔の大きさ |
| 5. 骨及び関節痛 | 6. 鼻汁及び涙   | 7. 消化器不調   | 8. 振戦     |
| 9. あくび    | 10. 不安及び過敏 | 11. 鳥肌様皮膚  |           |

<海外の第Ⅲ相臨床試験における薬剤離脱症候群 症例概要>

・48歳男性

発現日 <sup>注1)</sup>	本剤投与4日後			
COWS 合計スコア	Day 1 投与前	1	Week 1	1
	Day 1 投与後 60分	1	Week 2	3
	Day 1 投与後 90分	3	Week 4	0
	Day 1 投与後 2時間	4	Week 8	1
			Week 12	1
[病歴] 便秘, 腰痛, 双極性障害, 線維筋痛, 胃食道逆流性疾患, 高コレステロール血症, 低マグネシウム血症, 多発性硬化症, 頸部痛, 2型糖尿病, 排尿躊躇				

注1): 発現日-本剤投薬開始日+1

(2) 腎機能障害患者

設定されていない

(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。動物試験において、ウサギで流産及び早産、胎児体重の低値、ラットで分娩中の母動物の死亡、出生率及び出生児生存率の低下、並びに発育遅延が報告されている。また、ラットで胎児への移行が認められているが、いずれの動物種でも催奇形性は認められていない<sup>1)</sup>。

(解説)

承認時までの臨床試験において、妊婦又は妊娠している可能性のある女性に対する使用経験はなく、妊娠中の投与に関する安全性は確立していない。

動物試験（ラット及びウサギ）において催奇形性作用は認められていないが、妊娠ウサギに400 mg/kg/日（AUC比較で臨床曝露量の約844倍）を投与した場合に、流産及び早産、胎児体重の低値が認められた。また、ラットを用いた出生前及び出生後の発生並びに母体の機能に関する試験では、母動物に30 mg/kg/日（同626倍）以上を投与した場合に、出生率の低下、哺育不良による全児死亡及び出生児の生後4日生存率の低下が認められており、1000 mg/kg/日（同23081倍）を投与した場合には、分娩中の母動物の死亡、出生児の哺育中の体重低値及び発育遅延が認められている<sup>3)</sup>。また、動物試験（ラット）で胎児への移行が認められている。

したがって、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。

## (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。  
ラットで乳汁中への移行が報告されている。

#### (解説)

ヒトでの乳汁移行に関するデータはないが、動物試験（ラット）において、乳汁中への移行が報告されていることから、本剤投与中は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。

## (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。

#### (解説)

国内の承認時までには、低出生体重児、新生児、乳児、幼児又は小児に対する国内の臨床試験は実施されていない。

## (8) 高齢者

### 9.8 高齢者

一般に生理機能が低下している。

#### (解説)

日本人及び外国人を対象とした母集団薬物動態解析の結果、本剤の薬物動態に及ぼす年齢の影響は小さく、年齢による用量調節は必要ないことが示唆されている。また、承認時までの臨床試験において、非高齢者（65歳未満）と高齢者（65歳以上）とで発現頻度が大きく異なる有害事象及び副作用はなかった。

しかし、一般に高齢者では生理機能が低下しており、予測できない事象が発現するおそれがあるため、投与に際しては注意すること。

## 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

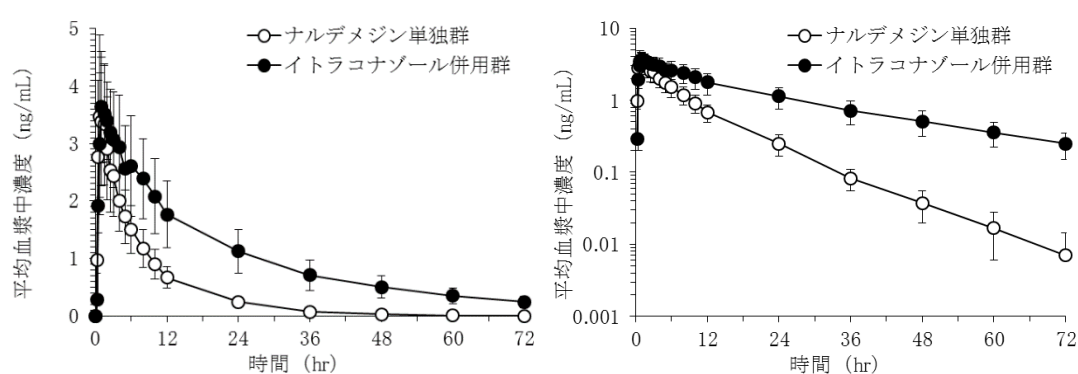
#### 10.2 併用注意（併用に注意すること）

薬剤名等	臨床症状・措置方法	機序・危険因子
CYP3A 阻害剤 イトラコナゾール、フルコナゾール等 [16.7.4、16.7.5 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。	CYP3A4 を介する本剤の代謝が阻害される。

(解説)

国内における薬物相互作用試験において、日本人健康成人男女 28 例（各コホート 14 例）に、本剤（ナルデメジン 0.2 mg 単回経口投与）と強力な CYP3A 阻害作用を有するイトラコナゾール（200 mg 又は 400 mg/日反復経口投与）又は中程度の CYP3A 阻害作用を有するフルコナゾール（200 mg 又は 400 mg/日反復経口投与）を併用投与した結果、単独投与時に比べ、血漿中濃度が増大した。

イトラコナゾール併用投与時の本剤の AUC は 2.9 倍に増大し、 $C_{max}$  は 1.1 倍であった（図 VIII-1 及び表 VIII-1）。また、フルコナゾール併用投与時の本剤の AUC は 1.9 倍に増大し、 $C_{max}$  は 1.4 倍に上昇した（図 VIII-2 及び表 VIII-2）。これらの報告があることから<sup>38)</sup>、本剤とこれらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあると考えられる。したがって、これらの薬剤と併用する場合は、注意して投与する必要がある。



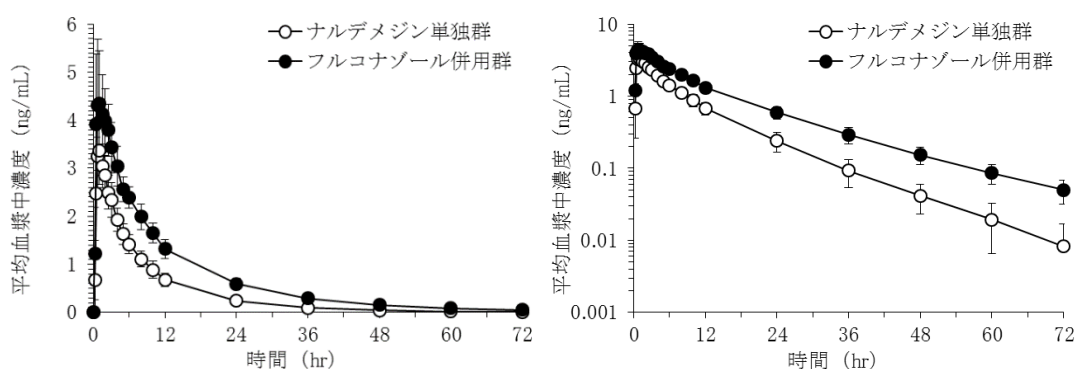
左図：普通濃度軸，右図：対数濃度軸  
(算術平均値±標準偏差，ナルデメジン単独群 14 例，イトラコナゾール併用群 14 例)

図 VIII-1 ナルデメジン単独群及びイトラコナゾール併用群における経口投与後のナルデメジンの平均血漿中濃度推移

表Ⅷ-1 ナルデメジンの薬物動態に及ぼすイトラコナゾールの影響

薬物動態パラメータ	幾何平均 [CV (%)]		幾何平均の比	幾何平均の比の90%信頼区間
	イトラコナゾール併用群	ナルデメジン単独群		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	4.00 (20.2)	3.56 (38.2)	1.1237	0.9706 - 1.3010
AUC <sub>0-last</sub> (ng・hr/mL)	70.88 (34.4)	26.73 (38.2)	2.6517	2.3968 - 2.9338
AUC <sub>0-inf</sub> (ng・hr/mL)	78.64 (35.3)	26.98 (37.7)	2.9149	2.6420 - 3.2160
t <sub>1/2</sub> (hr)	22.2 (17.8)	10.4 (24.8)	2.1286	1.9444 - 2.3302
T <sub>max</sub> (hr)	1.00 (0.50, 4.00) a)	0.75 (0.50, 1.50) a)	—	—

a) 中央値 (最小値, 最大値), — : 算出せず



左図：普通濃度軸，右図：対数濃度軸

(算術平均値±標準偏差，ナルデメジン単独群 14 例，フルコナゾール併用群 14 例)

図Ⅷ-2 ナルデメジン単独群及びフルコナゾール併用群における経口投与後のナルデメジンの平均血漿中濃度推移

表Ⅷ-2 ナルデメジンの薬物動態に及ぼすフルコナゾールの影響

薬物動態パラメータ	幾何平均 [CV (%)]		幾何平均の比	幾何平均の比の90%信頼区間
	フルコナゾール併用群	ナルデメジン単独群		
C <sub>max</sub> (ng/mL)	4.81 (16.1)	3.48 (23.7)	1.3831	1.2316 - 1.5532
AUC <sub>0-last</sub> (ng・hr/mL)	50.58 (13.3)	26.93 (16.5)	1.8782	1.7827 - 1.9789
AUC <sub>0-inf</sub> (ng・hr/mL)	51.60 (13.5)	27.18 (16.5)	1.8987	1.8049 - 1.9973
t <sub>1/2</sub> (hr)	14.0 (13.1)	10.1 (24.2)	1.3761	1.2630 - 1.4992
T <sub>max</sub> (hr)	1.00 (0.50, 2.50) a)	1.00 (0.50, 3.00) a)	—	—

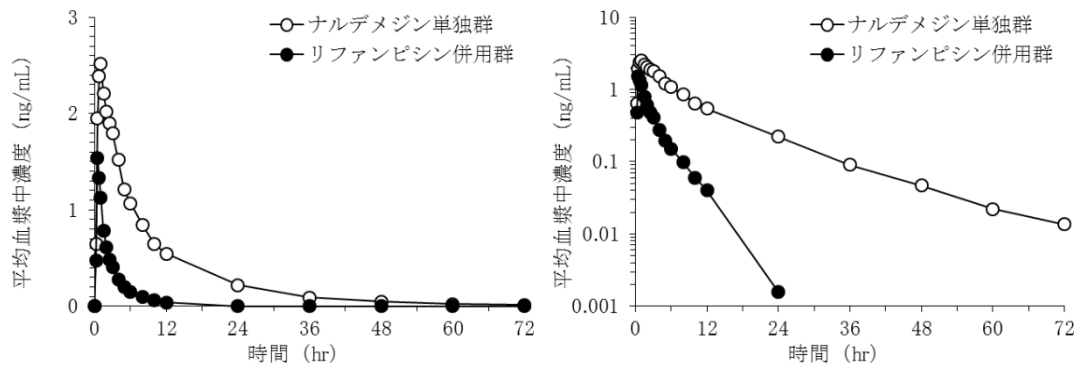
a) 中央値 (最小値, 最大値), — : 算出せず

## 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
CYP3A 誘導剤 リファンピシン等 [16.7.3 参照]	本剤の血中濃度が低下し、効果が減弱するおそれがある。	CYP3A4 を介する本剤の代謝が促進される。

（解説）

海外における薬物相互作用試験において、健康成人男女（14例）に、本剤（ナルデメジン 0.2 mg 単回経口投与）とリファンピシン（600 mg/日反復経口投与）を併用投与した結果、単独投与時に比べ、本剤の  $C_{max}$ 、AUC はそれぞれ 38% 及び 83% 低下した（図Ⅷ-3、表Ⅷ-3）との報告があるため<sup>26)</sup>、本剤とこれらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が低下し、本剤の薬効が減弱するおそれがあると考えられる。したがって、これらの薬剤と併用する場合は、注意して投与する必要がある。



左図：普通濃度軸，右図：対数濃度軸  
(算術平均値，ナルデメジン単独群 14 例，リファンピシン併用群 14 例)

図Ⅷ-3 ナルデメジン単独群及びリファンピシン併用群における経口投与後のナルデメジンの平均血漿中濃度推移

表Ⅷ-3 ナルデメジンの薬物動態に及ぼすリファンピシンの影響

薬物動態パラメータ	幾何平均 [CV (%)]		幾何平均の比	幾何平均の比の90%信頼区間
	リファンピシン併用群	ナルデメジン単独群		
$C_{max}$ (ng/mL)	1.68 (21.1)	2.72 (25.7)	0.6180	0.5466 - 0.6987
$AUC_{0-last}$ (ng·hr/mL)	3.549 (16.6)	21.49 (19.1)	0.1651	0.1469 - 0.1856
$AUC_{0-inf}$ (ng·hr/mL)	3.701 (16.0)	21.77 (19.2)	0.1700	0.1512 - 0.1911
$t_{1/2}$ (hr)	3.22 (15.5)	11.7 (18.5)	0.2745	0.2524 - 0.2986
$T_{max}$ (hr)	0.51 (0.50, 1.00) <sup>a)</sup>	1.00 (0.50, 2.50) <sup>a)</sup>	—	—

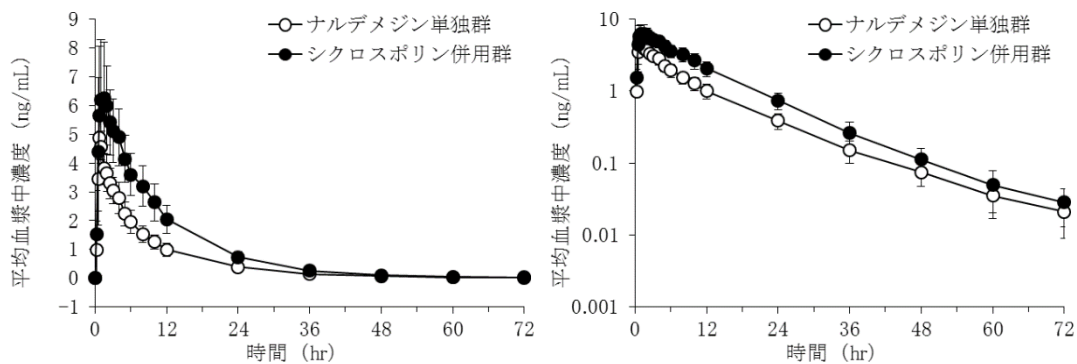
a) 中央値（最小値，最大値），—：算出せず

## 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
P-糖蛋白阻害剤 シクロスポリン等 [16.7.2 参照]	本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがある。また、血液脳関門への影響により、本剤の脳内濃度が上昇するおそれがある。	P-糖蛋白を介する本剤の輸送が阻害される。

### （解説）

本剤はP-糖蛋白の基質であり、海外における薬物相互作用試験において、健康成人男性（14例）に本剤〔ナルデメジン 0.4 mg（承認外用量）単回経口投与〕とP-糖蛋白阻害作用を有するシクロスポリン（600 mg 単回経口投与）を併用投与した結果、単独投与時に比べ、本剤のAUCは1.8倍に増大し、 $C_{max}$ は1.4倍に上昇した（図Ⅷ-4及び表Ⅷ-4）との報告があるため<sup>39)</sup>、本剤とこれらの薬剤との併用により、本剤の血中濃度が上昇し、副作用が発現するおそれがあると考えられる。したがって、これらの薬剤と併用する場合は、注意して投与する必要がある。



左図：普通濃度軸，右図：対数濃度軸  
（算術平均値±標準偏差，ナルデメジン単独群 13 例，シクロスポリン併用群 13 例）

図Ⅷ-4 ナルデメジン単独群及びシクロスポリン併用群における経口投与後のナルデメジンの平均血漿中濃度推移

表Ⅷ-4 ナルデメジンの薬物動態に及ぼすシクロスポリンの影響

薬物動態パラメータ	幾何平均 [CV (%)]		幾何平均の比	幾何平均の比の90%信頼区間
	シクロスポリン併用群	ナルデメジン単独群		
$C_{max}$ (ng/mL)	7.03 (25.0)	4.86 (14.5)	1.4496	1.2676 - 1.6578
$AUC_{0-last}$ (ng・hr/mL)	69.17 (19.2)	38.60 (17.2)	1.7875	1.5746 - 2.0293
$AUC_{0-inf}$ (ng・hr/mL)	69.55 (19.2)	38.94 (17.3)	1.7811	1.5686 - 2.0223
$t_{1/2}$ (hr)	8.89 (13.4)	10.6 (12.6)	0.8241	0.7683 - 0.8840
$T_{max}$ (hr)	1.00 (0.50, 5.00) a)	0.75 (0.50, 1.00) a)	—	—

a) 中央値（最小値，最大値），—：算出せず

## 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 重度の下痢 (0.7%)

脱水症状まで至ることがあるため、異常が認められた場合には補液等の適切な処置を行うこと。

#### (解説)

がん患者を対象とした国内第Ⅲ相臨床試験において、投与初期に重度の下痢が2例報告されている。いずれの症例においても転帰は「回復」であるが、入院による輸液管理及び薬物投与が行われた。重度の下痢は脱水症状に至るおそれもあることから、観察を十分に行い、異常があらわ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。

本剤において、下痢に伴う脱水症状をきたした症例が市販後に集積したことから、「重大な副作用」の「重度の下痢」の項に脱水症状に関する情報を追加し、注意喚起を図ることとした。

#### <重度の下痢 症例概要>

##### ・71歳女性

主な事象	下痢，嘔吐，発熱，肝機能検査値異常
初回投与の約3時間後～10時間後の間に7回の下痢が発生し，嘔吐を併発した。翌日まで症状が継続したため救急外来を受診し，38.5℃の発熱と下痢，悪心，肝機能検査異常（AST：243 U/L，ALT：171 U/L）が認められたため，精査目的で入院となった。本剤及び併用緩下薬の投与中止，輸液管理等の処置により，発現3日目以降に下痢は認められず，発現6日後に下痢は回復した（他の有害事象も同日までに回復した）。	

##### ・67歳女性

主な事象	水性下痢
本剤の初回投与直後から軟便（3回）及び水性下痢（7回）が発生した。救急外来受診後，グレード3の下痢と診断され入院となった。本剤の投与は中止され，脱水症状に対する輸液管理や，ブチルスコポラミン臭化物等の処置により症状は改善した。発現から2日後には下痢が回復し，退院となった。	

#### (2) その他の副作用

##### 11.2 その他の副作用

種類\頻度	5%以上	1～5%未満	1%未満
消化器	下痢（21.3%）	腹痛、嘔吐、悪心、食欲減退	
その他		ALT増加、AST増加	倦怠感

#### (解説)

承認時における副作用（臨床検査値の異常変動を含む）の発現状況



OICを有するがん患者を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象症例224例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は67例（29.9%）に認められた。主なものは、下痢49例（21.9%）、腹痛5例（2.2%）であった。

OICを有する非がん性慢性疼痛患者を対象とした国内臨床試験において、安全性評価対象症例53例中、副作用（臨床検査値異常変動を含む）は17例（32%）に認められた。主なものは、下痢10例（19%）、腹痛3例（6%）であった。

表Ⅷ-5 副作用（臨床検査値異常変動を含む）の発現状況

	がん	非がん性慢性疼痛	合計
安全性評価対象症例	224 例	53 例	277 例
副作用発現例数 (発現率)	67 例 (29.9%)	17 例 (32%)	84 例 (30.3%)

副作用の種類	発現例数 (%)		
	がん	非がん性慢性疼痛	合計
	<i>n</i> = 224	<i>n</i> = 53	<i>n</i> = 277
代謝および栄養障害	4 (1.8)	0 (—)	4 (1.4)
食欲減退	3 (1.3)	0 (—)	3 (1.1)
高トリグリセリド血症	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
精神障害	0 (—)	1 (2)	1 (0.4)
不安	0 (—)	1 (2)	1 (0.4)
神経系障害	1 (0.4)	1 (2)	2 (0.7)
ジスキネジー	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
感覚鈍麻	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
振戦	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
浮動性めまい	0 (—)	1 (2)	1 (0.4)
心臓障害	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
頻脈	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
胃腸障害	55 (24.6)	13 (25)	68 (24.5)
下痢	49 (21.9)	10 (19)	59 (21.3)
腹痛	5 (2.2)	3 (6)	8 (2.9)
嘔吐	4 (1.8)	1 (2)	5 (1.8)
上腹部痛	3 (1.3)	0 (—)	3 (1.1)
腹部膨満	2 (0.9)	0 (—)	2 (0.7)
悪心	2 (0.9)	1 (2)	3 (1.1)
便失禁	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
直腸しぶり	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
皮膚および皮下組織障害	3 (1.3)	0 (—)	3 (1.1)
そう痒症	2 (0.9)	0 (—)	2 (0.7)
発疹	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
筋骨格系および結合組織障害	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
関節痛	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
筋肉痛	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
腎および尿路障害	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
蛋白尿	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
一般・全身障害および投与部位の状態	4 (1.8)	1 (2)	5 (1.8)
悪寒	2 (0.9)	0 (—)	2 (0.7)
倦怠感	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
発熱	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
口渇	0 (—)	1 (2)	1 (0.4)
臨床検査	13 (5.8)	1 (2)	14 (5.1)
アラニンアミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.3)	0 (—)	3 (1.1)
アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ増加	3 (1.3)	0 (—)	3 (1.1)
血中尿素増加	2 (0.9)	0 (—)	2 (0.7)
血中アルカリホスファターゼ増加	2 (0.9)	0 (—)	2 (0.7)
血中クレアチニン増加	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)

副作用の種類	発現例数 (%)		
	がん	非がん性慢性疼痛	合計
	n = 224	n = 53	n = 277
血中プロラクチン異常	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
血中プロラクチン増加	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
ヘマトクリット減少	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
肝機能検査異常	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
赤血球数減少	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
白血球数減少	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
尿中蛋白陽性	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
尿中ウロビリノーゲン増加	1 (0.4)	0 (—)	1 (0.4)
体重減少	0 (—)	1 (2)	1 (0.4)

副作用は ICH 国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) Ver.16.1 の器官別大分類 (SOC) 及び基本語 (PT) で集計

## 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

#### 13.1 症状

海外臨床試験 (0.01~3mg 単回投与) において、1mg を投与した場合に、重度の悪心、胃痙攣を含むオピオイド離脱症候群が認められている。 [8.2 参照]

#### 13.2 処置

特異的な解毒剤はない。本剤は血液透析により除去されない。

(解説)

海外の第Ⅱ相試験では、承認用量の5倍である1mgを単回投与した患者において、高度な悪心、胃痙攣を含む薬剤離脱症候群が9例中1例に発現した。

また、日韓及び海外の後期第Ⅱ相試験では、承認用量の2倍である1日1回0.4mgを2週間又は4週間投与した患者群において、胃腸障害の副作用発現頻度の増加が認められた。

過量投与時には下痢、腹痛等の胃腸障害やオピオイド離脱症候群が発現するおそれがあることから、適切にモニタリングを行い、患者の状態を注意深く観察しながら、発現した症状に応じて対症療法を行うこと。なお、本剤は蛋白結合率が高いので、血液透析は効果的ではない<sup>34)</sup>。

<海外の第Ⅱ相臨床試験における薬剤離脱症候群 症例概要>

・32歳女性

本剤1mg投与後経過時間	経過及び処置	COWS合計スコア
15分後	軽度の悪心が発現。	—
55分後	軽度の頭痛が発現。	—

1 時間後	重度の胃痙攣が発現し、処置として塩酸ミダゾラム及びヒドロモルフォンを投与。	2
1 時間 27 分後	中等度の発汗、中等度の易刺激性、中等度の流涙、中等度の落ち着きのなさが発現。	15
1 時間 40 分後	すべての副作用は継続しており、新たに中等度の下痢が発現。処置として塩酸ミダゾラム及びヒドロモルフォンを投与。	16
1 時間 45 分後	流涙が回復。	5
4 時間 15 分後	悪心、頭痛、易刺激性、下痢が回復。新たに発現した重度の悪心への処置としてエソメプラゾールマグネシウム及びオンダンセトロンを投与（1 時間後に悪心が回復）。	以降、本剤投与 48 時間後まで 8 未満で推移
9 時間 15 分後	胃痙攣、発汗、落ち着きのなさが回復（薬物離脱症候群に伴うすべての副作用が回復）。	

<日韓及び海外の後期第Ⅱ相試験における胃腸障害の副作用発現頻度>

	海外後期第Ⅱ相試験			日韓後期第Ⅱ相試験		
	0.1 mg (n = 61)	0.2 mg (n = 60)	0.4 mg (n = 61)	0.1 mg (n = 56)	0.2 mg (n = 58)	0.4 mg (n = 56)
発現例数 (%)	7 (11)	12 (20)	19 (31)	15 (27)	24 (41)	28 (50)

ICH 国際医薬用語集 (MedDRA) の器官別大分類 (SOC) で集計した。

## 11. 適用上の注意

### 14. 適用上の注意

#### 14.1 薬剤交付時の注意

PTP 包装の薬剤は PTP シートから取り出して服用するよう指導すること。PTP シートの誤飲により、硬い鋭角部が食道粘膜へ刺入し、更には穿孔をおこして縦隔洞炎等の重篤な合併症を併発することがある。

(解 説)

PTP 包装の薬剤に共通の注意で、PTP シートの誤飲対策として記載した。

## 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

表IX-1 安全性薬理試験<sup>40)</sup>

	動物種 (系統) 性, n/群	投与 経路	投与量	特記すべき所見
中枢神経系				
機能観察総合評価法	ラット (SD系) 雄 6/群	経口	0, 30, 100, 300 mg/kg	いずれの用量でも投与後8時間までの一般症状及び神経行動学的機能に対して影響を及ぼさない。
呼吸系				
WBP <sup>※</sup> 法 呼吸数, 1回換気 量, 分時換 気量	ラット (SD系) 雄 8/群	経口	0, 30, 100, 300 mg/kg	いずれの用量でも投与後8時間までの呼吸数, 1回換気量, 分時換気量に影響を及ぼさない。
心血管系				
乳頭筋での 心筋活動電 位	モルモット (Hartley系) 雄 から摘出した右心 室乳頭筋 5/群	<i>in vitro</i>	0, 0.3, 3, 30 µmol/L	0.3 µmol/L ではいずれのパラメータにも影響を及ぼさなかった。 30 µmol/L でモルモット乳頭筋の活動電位持続時間 (APD <sub>90</sub> , APD <sub>30-90</sub> ) を10%以上延長させた。
ホールセル パッチクラ ンプ法 hERG 電流	hERG 発現ヒト胎児 腎臓細胞 (HEK293 細胞) 5/群	<i>in vitro</i>	0, 0.3, 3, 30 µmol/L	0.3, 3, 30 µmol/L で hERG 電流 (ピークテール電流) をそれぞれ適用前値より3.2%, 5.6%, 33.1% (媒体対照群の抑制率で補正) 抑制した。IC <sub>50</sub> は30 µmol/L を超えると推定した。
テレメント リー法 血圧, 心拍 数, 心電図	イヌ (ビーグル) 雄 4/群	経口	0, 10, 30, 100 mg/kg 6あるいは13日の 投与間隔で漸増投与	10, 30, 100 mg/kg で, 血圧, 心拍数, 心電図に影響を及ぼさなかった。また, すべての用量で不整脈は観察されなかった。

※: WBP; whole body plethysmography

hERG: ヒト遅延整流性カリウムイオンチャンネル遺伝子

APD: 活動電位持続時間

HEK: ヒト胎児腎

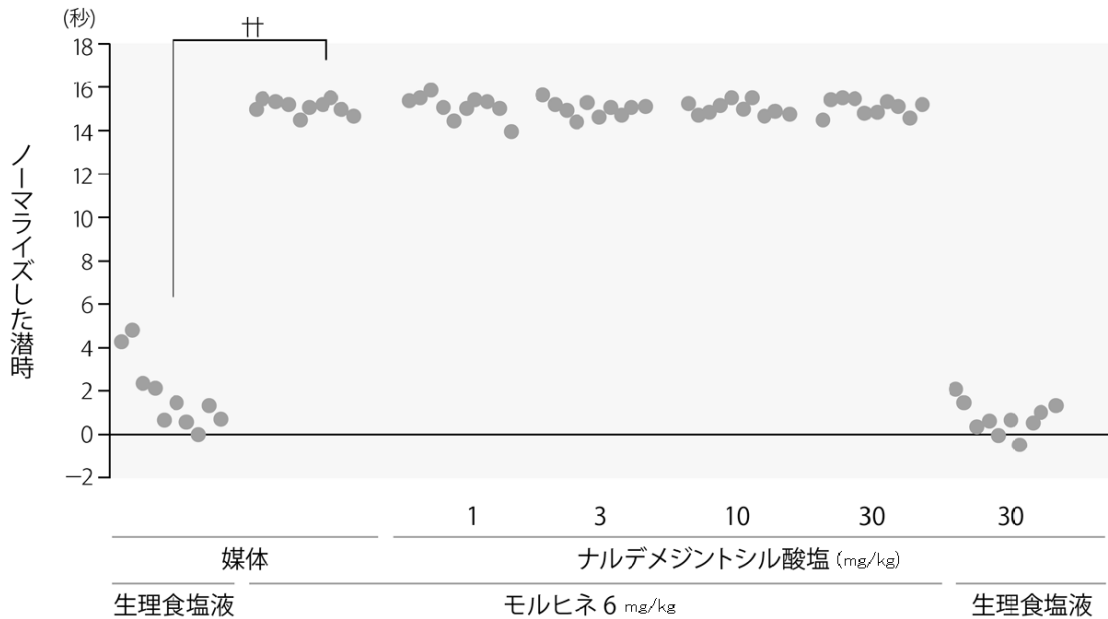
#### (3) その他の薬理試験

##### 1) モルヒネ誘発鎮痛に対する作用 (ラット)<sup>41)</sup> (参考情報)

###### ① ラットテールフリック試験におけるモルヒネ皮下投与で誘発される鎮痛に対する作用

モルヒネ皮下投与で誘発される鎮痛に対するナルデメジントシル酸塩の影響をラットテールフリック試験で評価した。雄ラット (Wistar 系, n = 10/群) に媒体 (0.5 w/v% メチルセルロース水溶液) に懸濁したナルデメジントシル酸塩 (1, 3, 10, 30 mg/kg) の単回経口投与又は5%キシリトールに溶解した MNTX (1, 3, 10, 30 mg/kg) の単回皮下投与1時間後に, 皮下投与したモルヒネ 6 mg/kg の鎮痛作用を評価した。モルヒネ又は生理食塩液はテールフリック試験の45分前に皮下投与した。

その結果、ナルデメジントシル酸塩はいずれの用量でも、モルヒネの鎮痛作用に対して影響を及ぼさなかった。



各個体のノーマライズした潜時 (秒) は [投与後の潜時] - [ベースラインの潜時] で算出  
 † :  $p < 0.01$  (vs 媒体-生理食塩液群) , Fisher's exact test

### 図Ⅸ-1 ラットテールフリック試験におけるモルヒネ皮下投与で誘発される鎮痛に対するナルデメジントシル酸塩投与後1時間の作用

#### ② ラットテールフリック試験におけるナルデメジントシル酸塩の鎮痛抑制作用の時間経過 (参考情報)

ナルデメジントシル酸塩の鎮痛抑制作用を経時的に調べる目的で、モルヒネ皮下投与で誘発される鎮痛作用に対するナルデメジントシル酸塩の影響を、ナルデメジントシル酸塩単回経口投与後24時間までに6回、ラットテールフリック試験で評価した。雄ラット(Wistar系,  $n = 10 \sim 11$ /群)にナルデメジントシル酸塩(3, 5, 7, 10, 30 mg/kg)を単回経口投与し、投与後1, 2, 4, 6, 8及び24時間に尾の逃避反射の潜時を測定した。モルヒネ6 mg/kg又は生理食塩液は各測定時点の45分前に皮下投与した。

その結果、ナルデメジントシル酸塩は3 ~ 7 mg/kgの用量範囲ではいずれの測定時点でもモルヒネの鎮痛作用に対して影響を及ぼさなかった。10 mg/kgでは投与後6時間( $p < 0.05$ , Log-rank test), 30 mg/kgでは投与後4, 6, 8時間( $p < 0.01$ , Log-rank test)でそれぞれモルヒネの鎮痛作用に対して有意な影響を及ぼした。ラットテールフリック試験ではナルデメジントシル酸塩は7 mg/kgの用量までモルヒネの鎮痛作用に影響を及ぼさなかった。

#### ③ ラット術後痛モデルにおけるモルヒネ皮下投与で誘発される鎮痛に対する作用 (参考情報)

モルヒネ皮下投与で誘発される鎮痛に対するナルデメジントシル酸塩及びナロキシソンの影響をラット術後痛モデルで評価した。ナロキシソンは血液脳関門を容易に通過することから、オピオイド拮抗薬の陽性対照物質として使用した。雄ラット(Wistar系,  $n = 10 \sim 12$ /群)にナルデメジントシル酸塩(1, 3, 5, 7 mg/kg)を単回経口投与あるいはナロキシソン0.1 mg/kgを単回皮下投与し、投与後1, 2, 4, 6, 8時間に鎮痛抑制作用を測定した。モルヒネ6 mg/kg又は生理食塩液は各測定時点の45分前に皮下投与した。

その結果、ナロキソンは投与後 1 時間にモルヒネの鎮痛作用を有意に抑制した ( $p < 0.01$ , Log-rank test)。これに対し、ナルデメジントシル酸塩は 1, 3 mg/kg の用量範囲ではいずれの測定時間でもモルヒネの鎮痛作用に対して影響を及ぼさなかった。一方, 5 mg/kg では投与後 1, 2, 4, 8 時間においてはモルヒネの鎮痛作用に影響を及ぼさなかったが, 投与後 6 時間において有意な阻害が認められた ( $p < 0.05$ , 多重調整のため Dunn-Šidák 法で修正した Log-rank test)。また, 7 mg/kg では投与後 1, 2 時間においてはモルヒネの鎮痛作用に影響を及ぼさなかったが, 投与後 4, 6, 8 時間において有意な阻害が認められた (それぞれ  $p < 0.05$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ , 多重調整のため Dunn-Šidák 法で修正した Log-rank test)。ラット術後痛モデルでは, ナルデメジントシル酸塩は, 3 mg/kg の用量までモルヒネの鎮痛作用に対して影響を及ぼさなかった。

## 2. 毒性試験

### (1) 単回投与毒性試験

表区-2 単回投与毒性試験<sup>42)</sup>

動物種 (系統) 性, n/群	投与 経路	投与量 (mg/kg)	概略致死量 (mg/kg/日)	主な毒性所見
ラット (SD系) 雌雄 各 5/群	経口	0, 500, 2000	> 2000	投与翌日に 500 mg/kg 群の雄, 2000 mg/kg 群の雌雄で体重増加抑制が認められた。
イヌ (ビーグル) 雌 雄 各 1/群	経口	0, 200, 1000	> 1000	200, 1000 mg/kg 群の雌雄では嘔吐又は吐物の発現頻度の用量依存的な増加, わずかな体重減少, 並びに投与翌日の血液化学検査では血漿中 ALP 活性上昇及び総ビリルビン値の高値が認められた。これらの変化は 14 日間の観察期間終了時に軽減又は消失した。

ALP : アルカリホスファターゼ

### (2) 反復投与毒性試験

表区-3 反復投与毒性試験<sup>43)</sup>

動物種 (系統) 性, n/群	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	投与 期間	無毒性量 (mg/kg/日)	主な毒性所見
ラット (SD系) 雌雄 各 10/群	経口	0, 30, 100, 1000	1 ヶ月	1000	毒性学的に意義のある変化はなし (ただし, 雌の全群で性周期の異常が認められた)。
ラット (SD系) 雌 各 10/群	経口	0, 0.3, 1, 3, 10	1 ヶ月	無影響量 : —	性周期異常に関する無影響量を求めるための追加試験。性周期異常発現頻度に用量相関性はみられず, 無影響量は求められなかった。
ラット (SD系) 雌雄 各 12/群	経口	0, 10, 100, 1000	6 ヶ月	100	1000 mg/kg/日群 : 体重増加抑制
イヌ (ビーグル) 雌雄 各 3/群	経口	0, 1, 3, 10, 50	1 ヶ月	10	50 mg/kg/日群 : 嘔吐, ALT 及び ALP 活性の上昇, 総コレステロール値の増加, 軽度な肝細胞の単細胞壊死
イヌ (ビーグル) 雌雄 各 4/群	経口	0, 1, 5, 30	3 ヶ月	5	30 mg/kg/日群 : ALT, $\gamma$ -グルタミルトランスフェラーゼ (GGT), ALP 活性の上昇, 総コレステロール値の増加, 軽度な肝細胞の単細胞壊死
イヌ (ビーグル) 雌雄 各 4/群	経口	0, 1, 4, 20	9 ヶ月	4	20 mg/kg/日群 : ALT, GGT, ALP 活性の上昇, 総コレステロール値の増加, 軽度な肝細胞の単細胞壊死

ALP : アルカリホスファターゼ



(3) 遺伝毒性試験 (*in vitro*, ラット) <sup>44)</sup>

細菌を用いる復帰突然変異試験をネズミチフス菌 (TA98, TA100, TA1535, TA1537) 並びに大腸菌 (WP2uvrA) の 5 菌株を用いて代謝活性化系 (S9mix) の有無の条件下でプレインキュベーション法により実施し、陰性と判断した。また、ほ乳類の培養細胞を用いる染色体異常試験をチャイニーズハムスター肺由来 (CHL/IU) 培養細胞を用いて S9mix の有無の条件下での 6 時間処理 (処理後 18 時間再培養) 又は S9mix 非存在下条件での 24 時間連続処理で実施し、陰性と判断した。更に、雄ラット (SD 系, n = 5/群) における小核試験 [投与量: 0 (陰性対照群), 250, 500, 1000, 2000 mg/kg/日] では、多染性赤血球中の小核を有する細胞の出現頻度は、陰性対照群と比較して、いずれのナルデメジントシル酸塩群においても有意な増加が認められず、陰性と判断した。

(4) がん原性試験 (マウス, ラット) <sup>45)</sup>

雌雄マウス (ICR 系, n = 各 60/群) がん原性試験 [投与量: 0 (対照群), 10, 30, 100 mg/kg/日, 104 週間反復経口投与] では、100 mg/kg/日の用量まで、生存率、一般状態、摂餌量及び血液学的検査にナルデメジントシル酸塩投与による影響は認められなかった。また、ナルデメジントシル酸塩投与に関連する腫瘍性病変、非腫瘍性病変は認められなかったことから、ナルデメジントシル酸塩にがん原性は認められず、非腫瘍性病変の無毒性量は 100 mg/kg/日と判断した。

雌雄ラット (SD 系, n = 各 65/群) がん原性試験 [投与量: 0 (対照群), 10, 30, 100 mg/kg/日, 104 週間<sup>註</sup>反復経口投与] では、生存率、一般状態、眼科学的検査、血液学的検査、尿検査パラメータにナルデメジントシル酸塩投与による影響は認められなかった。わずかな体重増加抑制が全投与群で認められ、雄では摂餌量の低値を伴っていた。血漿中トリグリセリドのわずかな低値が 100 mg/kg/日群の雌雄で認められた。ナルデメジントシル酸塩投与に関連する腫瘍性病変、非腫瘍性病変は認められなかったことから、ナルデメジントシル酸塩にがん原性は認められず、非腫瘍性病変の無毒性量は 100 mg/kg/日と判断した。

注: 対照群の雌の生存数が 15 例まで減少したため、投与期間を計画より 1 週間短縮して、投与開始後 103 週目に全例解剖した。雄の生存例は計画通りに 104 週の投与終了時に解剖した。

(5) 生殖発生毒性試験

表 IX-4 生殖発生毒性試験 <sup>37)</sup>

試験	動物種 (系統) 性, n/群	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	主な毒性所見と無毒性量
受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験	ラット (SD 系) 雌雄 各 20/群	経口	0, 1, 10, 100, 1000	雄 ≥ 10 mg/kg/日: 体重, 摂餌量の低値 雌 1000 mg/kg/日: 体重, 摂餌量の低値 ≥ 10 mg/kg/日で性周期の異常 無毒性量 雄一般毒性: 1 mg/kg/日 雄生殖毒性: 1000 mg/kg/日 雌一般毒性: 100 mg/kg/日 雌生殖毒性: 1 mg/kg/日 初期胚発生毒性: 1000 mg/kg/日

試験	動物種 (系統) 性, <i>n</i> /群	投与 経路	投与量 (mg/kg/日)	主な毒性所見と無毒性量
出生前及び 出生後の発 生並びに母 体の機能に 関する試験	ラット (SD系) 雌 22/群	経口	0, 1, 30, 1000	母動物 1000 mg/kg/日: 死亡 ≥30 mg/kg/日: 妊娠中の体重増加量及び摂餌量の低値, 出生率低値, 哺育不良, 全児死亡 F <sub>1</sub> 出生児 1000 mg/kg/日: 離乳前児体重低値, 耳介展開遅延 ≥30 mg/kg/日: 生後4日の生存率低下 無毒性量 母動物一般毒性, 母動物生殖毒性, 次世代の発生毒性: 1 mg/kg/日
胚・胎児発 生に関する 試験	ラット (SD系) 雌 19又は20/群	経口	0, 10, 100, 1000	母動物 ≥10 mg/kg/日: 体重, 摂餌量の低値 胚・胎児 1000 mg/kg/日: 影響なし 無毒性量 母動物一般毒性: < 10 mg/kg/日 母動物生殖毒性, 胚・胎児発生毒性: 1000 mg/kg/日
	ウサギ (日本白色種) 雌 19又は20/群	経口	0, 25, 100, 400	母動物 400 mg/kg/日: 流産, 早産, 顕著な摂餌低下, 体重減少及び糞量減少 ≥25 mg/kg/日: 体重増加量, 摂餌量の低値 胚・胎児 400 mg/kg/日: 胎盤重量, 胎児体重の低値 無毒性量 母動物一般毒性: < 25 mg/kg/日 母動物生殖毒性, 胚・胎児発生毒性: 100 mg/kg/日

## (6) 局所刺激性試験

該当資料なし

## (7) その他の特殊毒性<sup>46)</sup>

### ① 免疫毒性試験 (ラット)

雌雄ラット (SD系, *n* = 各 10/群) 免疫毒性試験 [投与量: 0 (対照群), 30, 100, 1000 mg/kg/日, 1 ヶ月反復経口投与] の観察期間を通じて, 死亡及び切迫殺例は発生しなかった。投与期間中に, 1000 mg/kg/日投与群の雌雄で流涎がみられ, ナルデメジントシル酸塩全投与群で一過性の体重減少が認められた。いずれのナルデメジントシル酸塩投与群の雌雄においても, 抗キーホールリンペットヘモシアニン抗体価に影響は認められなかった。

以上の結果から, ナルデメジントシル酸塩はラットにおける T 細胞依存性抗体産生能に影響を及ぼさないと判断した。

### ② 性周期及び血漿中生殖ホルモン濃度への影響 (ラット)

雌雄ラット (SD系, *n* = 各 10/群) 1 ヶ月反復投与毒性試験 [投与量: 0 (対照群), 30, 100, 1000 mg/kg/日] におけるナルデメジントシル酸塩全投与群の雌, 並びに雌雄ラット (SD系, *n* = 各 20/群) 受胎能及び着床までの初期胚発生に関する試験 [投与量: 0 (対照群), 1, 10, 100, 1000 mg/kg/日] における 10 mg/kg/日以上の投与群の雌で, 性周期の異常が認められた。

性ホルモン変動に及ぼすナルデメジントシル酸塩の影響を予備的に調べるため雌ラット (SD系, *n* = 20/群) にナルデメジントシル酸塩 1000 mg/kg/日 16 日間反復経口投与し

た結果、性周期の異常が発現し、血漿中プロラクチン及びプロゲステロン濃度が上昇することが示された。

血漿中プロラクチン濃度が性周期の異常の原因である可能性が考えられたことから、雌雄ラット (SD 系,  $n =$ 各 10/群) にナルデメジントシル酸塩を 0 (対照群), 1, 10, 100, 1000 mg/kg 単回経口投与し、血漿中プロラクチン濃度に及ぼすナルデメジントシル酸塩の影響を調べた。雌は正常な性周期を示す動物を選択し、発情後期にナルデメジントシル酸塩を単回投与した。血漿中プロラクチン濃度は、投与後 1, 2, 4, 8 及び 24 時間に測定した。雄ではいずれの投与群においても、プロラクチン濃度に明らかな変化はなかった。

一方、10, 100 及び 1000 mg/kg 投与群の雌では、投与 8 時間後にプロラクチン濃度が上昇したが (それぞれ 67.85, 58.98, 66.13 ng/mL), 上昇の程度はほぼ同じであり、用量依存性は認められなかった。なお、1 mg/kg 投与群の雌及び対照群ではプロラクチン濃度の明らかな変動は認められなかった。

以上の結果より、ナルデメジントシル酸塩は 10 mg/kg 以上の単回投与で雌ラットの血漿中プロラクチン濃度を上昇させることが明らかとなった。

#### ③ 皮膚光毒性試験 (マウス)

雌ヘアレスマウス (SD 系, UV 非照射:  $n =$  5/群, UV 照射:  $n =$  10/群) 皮膚光毒性試験 [投与量: 0 (対照群), 30, 300 mg/kg/日単回経口投与] ではいずれのナルデメジントシル酸塩投与群においても、皮膚光毒性を示唆する所見は認められなかった。

#### ④ 依存性の評価 (ラット, サル)

ナルデメジントシル酸塩の依存性を評価する目的で、ラット薬物弁別試験, サル自己投与試験及びラット身体依存性試験を実施した。ナルデメジントシル酸塩は、雄ラット (Long-Evans 系,  $n =$  15/群) における 0.03, 0.1 及び 0.3 mg/kg の経口投与でモルヒネ様弁別刺激効果を示さず、雌雄アカゲザル ( $n =$  4) における 1, 3 及び 10  $\mu$ g/kg/注入の静脈内自己投与による強化効果を示さなかった。また、ナルデメジントシル酸塩は、雄ラット (SD 系,  $n =$  10/群) における 60 及び 200 mg/kg/日の 1 日 2 回 28 日間反復経口投与後 7 日間の休薬期間において退薬症候を発現させず、身体依存形成能を示さなかった。

#### ⑤ 退薬症候発現リスクの検討 (マウス, ラット)

モルヒネ依存マウス及びラットを用いて、ナルデメジントシル酸塩で誘発される末梢性及び中枢性退薬症候の発現リスクを検討した。モルヒネ依存雄マウス (C57BL/6N 系,  $n =$  12 ~ 13/群) にナルデメジントシル酸塩 0.01, 0.1, 1 及び 10 mg/kg 単回経口投与した結果、1 及び 10 mg/kg で末梢性退薬症候の指標である下痢発現頻度 (下痢症状を発現する個体数) を有意に増加させた (それぞれ  $p < 0.01$ , 多重調整のため Dunn-Sidak 法で修正した Fisher's exact test)。10 mg/kg までの用量で中枢性退薬症候の指標である跳躍行動は認められなかった。

モルヒネ依存雄ラット (Wistar 系,  $n =$  8/群) にナルデメジントシル酸塩 0.01, 0.03, 0.1, 0.3, 1 及び 3 mg/kg 単回経口投与した結果、3 mg/kg の用量まで跳躍行動及び身震い行動を発現させなかった。しかし 3 mg/kg 投与群の投与後 1, 4 及び 8 時間に、歯をカタカタ鳴らす行動発現スコアを増加させた。ナルデメジントシル酸塩は、0.03 mg/kg 以上で下痢を発現させた個体が認められ、1 mg/kg 投与群の投与後 2 時間後及び 3 mg/kg 投与群の

投与後 1 時間に下痢発現スコアを統計学的有意に増加させた（それぞれ  $p < 0.05$ , Steel multiple comparison test）。また, 0.3 mg/kg 以上で, 投与後 8 時間に有意な体重減少が認められた (0.3 mg/kg :  $p < 0.05$ , 1, 3 mg/kg :  $p < 0.01$ , Steel multiple comparison test)。以上の成績から, 本試験条件下のモルヒネ依存ラットにおいて, ナルデメジントシル酸塩は, 0.3 mg/kg 以上で末梢性退薬症候（下痢及び体重減少）を, 3 mg/kg 以上で中枢性退薬症候（歯をカタカタ鳴らす行動）を発現させることが明らかとなった。

## X. 管理的事項に関する項目

### 1. 規制区分

製剤：スインプロイク錠 0.2 mg 処方箋医薬品<sup>注)</sup>

注) 注意－医師等の処方箋により使用すること

有効成分：ナルデメジントシル酸塩

### 2. 有効期間

有効期間：3年

### 3. 包装状態での貯法

室温保存

### 4. 取扱い上の注意

#### 20. 取扱い上の注意

遮光して保存すること。

(解説)

「Ⅲ. 2. 有効成分の各種条件下における安定性」及び「Ⅳ. 6. 製剤の各種条件下における安定性」を参照すること。

### 5. 患者向け資材

患者向医薬品ガイド：なし

くすりのしおり：あり

その他の患者向け資材

- ・スインプロイク錠で便秘の治療をお受けになるみなさまへ
- ・痛み止め（オピオイド鎮痛薬）を服用中の患者さんへ  
便秘など排便でお困りではありませんか？

<https://www.shionogi.co.jp/med/products/index.html>

### 6. 同一成分・同効薬

同一成分薬：なし

同効薬：ルビプロストン

### 7. 国際誕生年月日

2017年3月23日：アメリカで最初に承認

**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**

**表X-1 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**

販売名・履歴	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
スインプロイク錠 0.2 mg	2017年3月30日	22900AMX00513000	2017年5月24日	2017年6月7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**

該当資料なし

**11. 再審査期間**

2017年3月30日～2025年3月29日（8年）

**12. 投薬期間制限に関する情報**

本剤は，投与期間に関する制限は定められていない。

**13. 各種コード**

**表X-2 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（9桁）番号	レセプト電算処理 システム用コード
スインプロイク錠0.2mg	2359007F1020	2359007F1020	125466201	622546601

**14. 保険給付上の注意**

該当しない

## XI. 文献

### 1. 引用文献

	(文献請求番号)	(PMID)
1) Droney, J. et al. : Support Care Cancer, 2008, 16 (5), 453-459	201700069	18197439
2) Abramowitz, L. et al. : J Med Econ., 2013, 16 (12), 1423-1433	201700070	24102123
3) Kalso, E. et al. : Pain, 2004, 112 (3), 372-380	201700071	15561393
4) Caldwell, J. R. et al. : J. Pain. Symptom. Manage., 2002, 23 (4), 278-291	201700072	11997197
5) Timothy, J. B. et al. : Pain Med., 2009, 10, 35-42	201700073	18721170
6) Brock, C. et al. : Drugs, 2012, 72 (14), 1847-1865	201700074	22950533
7) 社内資料：健康成人を対象とした単回投与試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.3)	201700051	
8) 社内資料：健康成人を対象とした反復投与試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.4)	201700052	
9) 社内資料：海外 Thorough QT/QTc 試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.11)	201700064	
10) 社内資料：がん患者を対象とした日韓後期第Ⅱ相用量設定試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.12)	201700054	
11) Wesson, D. R. et al. : J. Psychoactive Drugs., 2003, 35, 253-259	201700081	12924748
12) 社内資料：がん患者を対象とした国内第Ⅲ相検証試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.13、2.7.4.7)	201700047	
13) 社内資料：非がん性慢性疼痛患者を対象とした海外第Ⅲ相検証試験 (V9231) (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.19)	201700056	
14) 社内資料：非がん性慢性疼痛患者を対象とした海外第Ⅲ相検証試験 (V9232) (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.20)	201700057	
15) 社内資料：がん患者を対象とした国内第Ⅲ相継続投与試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.14、2.7.4.7)	201700048	
16) 社内資料：非がん性慢性疼痛患者を対象とした国内第Ⅲ相オープンラベル試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.15)	201700049	
17) 社内資料：国内第Ⅲ相非がん性慢性疼痛患者対象オキシコドン併用オープンラベル試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.16)	201700111	
18) 社内資料：非がん性慢性疼痛患者を対象とした海外第Ⅲ相長期投与試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.21)	201700058	
19) 社内資料：非がん性慢性疼痛患者を対象とした国内第Ⅲ相オープンラベル試験の併合 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.3.3、2.7.4.7)	201700050	
20) 社内資料：ナルデメジンの薬理学的分類 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.5.1.1)	201700062	
21) 社内資料：ナルデメジンの効力を裏付ける <i>in vitro</i> 試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.2.2)	201700036	
22) 社内資料：ラットにおける便秘改善作用 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.2.2)	201700037	
23) 社内資料：非がん性慢性疼痛患者を対象とした海外後期第Ⅱ相用量設定試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.18)	201700055	
24) 社内資料：商用製剤と治験用製剤との BA/FE 試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.2)	201700053	
25) 社内資料：母集団薬物動態解析 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.2.3)	201700068	
26) 社内資料：リファンピシンとの薬物相互作用試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.9)	201700065	
27) 社内資料：ラット経口吸収性試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.4.3)	201700046	
28) 社内資料：ラット組織分布及び乳汁移行性 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.4.4、2.6.4.6)	201700033	
29) 社内資料：血球移行性 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.4.4)	201700032	
30) 社内資料： <i>In vitro</i> 蛋白結合 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.4.4)	201700031	
31) 社内資料： <i>In vitro</i> 代謝試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.4.5)	201700034	
32) 社内資料：海外マスマランス試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.5)	201700061	
33) 社内資料： <i>In vitro</i> 薬物相互作用試験 (2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.4.7)	201700035	

34)	社内資料：腎機能障害患者での薬物動態試験（2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.6）	201700059	
35)	社内資料：肝機能障害患者での薬物動態試験（2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.7）	201700060	
36)	Mackey, A. C. et al. : J. Pain. Symptom. Manage., 2010, 40 (1), e1-e3	201700082	20619194
37)	社内資料：生殖発生毒性試験（2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.6.6）	201700044	
38)	社内資料：イトラコナゾール又はフルコナゾールとの薬物相互作用試験（2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.10）	201700066	
39)	社内資料：シクロスボリンとの薬物相互作用試験（2017/3/30 承認、申請資料概要 2.7.6.8）	201700063	
40)	社内資料：安全性薬理試験（2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.2.4）	201700039	
41)	社内資料：ラットにおけるモルヒネ鎮痛に対する作用（2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.2.3）	201700038	
42)	社内資料：単回投与毒性試験（2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.6.2）	201700040	
43)	社内資料：反復投与毒性試験（2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.6.3）	201700041	
44)	社内資料：遺伝毒性試験（2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.6.4）	201700042	
45)	社内資料：がん原性試験（2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.6.5）	201700043	
46)	社内資料：その他の毒性試験（2017/3/30 承認、申請資料概要 2.6.6.8）	201700045	

## 2. その他の参考文献

該当資料なし



## XII. 参考資料

### 1. 主な外国での発売状況

本邦における効能・効果，用法・用量は以下のとおりであり，外国での承認状況とは異なる。国内の承認内容の範囲で本剤を使用すること。

#### 4. 効能・効果

オピオイド誘発性便秘症

#### 6. 用法・用量

通常、成人にはナルデメジンとして1回0.2mgを1日1回経口投与する。

#### 7. 用法・用量に関連する注意

オピオイドの投与を中止する場合は本剤の投与も中止すること。

表XII-1 外国での承認状況

国名	アメリカ
会社名	Shionogi Inc.
販売名	SYMPROIC
剤形・規格	0.2 mg tablets
承認年月日	2017年3月23日
効能・効果	SYMPROIC is indicated for the treatment of opioid-induced constipation (OIC) in adult patients with chronic non-cancer pain, including patients with chronic pain related to prior cancer or its treatment who do not require frequent (e.g., weekly) opioid dosage escalation.
用法・用量	<b>2.1 Administration</b> <ul style="list-style-type: none"><li>Alteration of analgesic dosing regimen prior to initiating SYMPROIC is not required.</li><li>Patients receiving opioids for less than 4 weeks may be less responsive to SYMPROIC [see <i>Clinical Studies (14)</i>].</li><li>Discontinue SYMPROIC if treatment with the opioid pain medication is also discontinued.</li></ul> <b>2.2 Adult Dosage</b> <p>The recommended dosage of SYMPROIC is 0.2 mg orally once daily with or without food.</p>

(2018年1月現在)

## 2. 海外における臨床支援情報

### 1) 妊婦に関する海外情報

本邦の添付文書「9.5 妊婦」, 「9.6 授乳婦」の項の記載は以下のとおりであり, 米国の添付文書とは異なる。

#### 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。動物試験において、ウサギで流産及び早産、胎児体重の低値、ラットで分娩中の母動物の死亡、出生率及び出生児生存率の低下、並びに発育遅延が報告されている。また、ラットで胎児への移行が認められているが、いずれの動物種でも催奇形性は認められていない<sup>1)</sup>。

#### 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。ラットで乳汁中への移行が報告されている。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年1月)	<p><b>8.1 Pregnancy</b></p> <p><u>Risk Summary</u></p> <p>There are no available data with naldemedine in pregnant women to inform a drug-associated risk of major birth defects and miscarriage. There is a potential for opioid withdrawal in a fetus when SYMPROIC is used in pregnant women [see <i>Clinical Considerations</i>]. SYMPROIC should be used during pregnancy only if the potential benefit justifies the potential risk.</p> <p>In a rat embryo-fetal development study following oral administration of naldemedine during the period of organogenesis at doses resulting in systemic exposure approximately 23,000 times the human area under the plasma-concentration time curve (AUC) at the recommended human dose of 0.2 mg/day, no developmental abnormalities were observed. In rabbits, there were no adverse effects on embryo-fetal development following oral administration of naldemedine during the period of organogenesis at doses resulting in systemic exposure approximately 226 times the human AUC at the recommended human dose of 0.2 mg/day [see <i>Data</i>]. No effects on pre- and postnatal development were observed in rats at exposures 12 times human exposures at the recommended human dose.</p> <p>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.</p> <p><u>Clinical Considerations</u></p> <p><i>Fetal/Neonatal Adverse Reactions</i></p> <p>Naldemedine crosses the placenta, and may precipitate opioid withdrawal in a fetus due to the immature fetal blood-brain barrier.</p>

2) 小児等に関する記載

本邦の添付文書「9.7 小児等」の項の記載は以下のとおりであり、米国の添付文書とは異なる。

**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。

出典	記載内容
米国の添付文書 (2018年1月)	<b>8.4 Pediatric Use</b> The safety and effectiveness of SYMPROIC have not been established in pediatric patients.

### 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

本項の情報に関する注意：本項には承認を受けていない品質に関する情報が含まれる。試験方法等が確立していない内容も含まれており、あくまでも記載されている試験方法で得られた結果を事実として提示している。医療従事者が臨床適用を検討する上での参考情報であり、加工等の可否を示すものではない。

##### (1) 粉砕

本剤の粉砕品を褐色ガラス瓶、開栓にて、25°C/60%RH、遮光条件下、1ヵ月間保管した結果、類縁物質の増加、溶出率の低下、水分の増加傾向が認められた。なお、類縁物質は規格限度外まで変化した。

表 XIII-1 粉砕後の安定性

試験の種類	保存条件	保存形態	保存期間	結果
粉砕状態での試験	25°C/60%RH	褐色ガラス瓶 (開栓、遮光)	1ヵ月	類縁物質、水分の増加 溶出率、含量の低下

##### (2) 崩壊・懸濁性及び経管投与チューブの通過性

本剤を蒸留水（約 55°Cの温湯または常温）20 mL に入れ、5分放置後又は直ちに攪拌したとき、温湯及び常温ともに、5分放置後攪拌時、及び直ちに攪拌開始後5分以内のいずれも崩壊・懸濁を認め、その懸濁液は8 Fr（内径：2.67 mm）、80 cmの経腸栄養用チューブを通過した。

表 XIII-2 簡易懸濁法の結果

パターン	簡易懸濁性の 適否	温湯（蒸留水、約 55°C）		常温蒸留水	
		懸濁性及び 経管性	簡易懸濁後の pH	懸濁性及び 経管性	簡易懸濁後の pH
①	適合	○*1	7.6	○*1	7.5
②	適合	○*2	7.4	○*2	7.6

<パターンの説明>

①錠剤を温湯又は常温蒸留水に5分間放置後に攪拌を行った

②錠剤を温湯又は常温蒸留水に投入後直ちに攪拌を開始した（攪拌スピード：1秒間で転動操作を1往復）

<結果の説明>

\*1：5分放置後に攪拌した時、崩壊・懸濁し、8 Fr チューブを通過した

\*2：5分以内に崩壊・懸濁し、8 Fr チューブを通過した

#### 2. その他の関連資料

該当資料無し

®：登録商標

製造販売元

**塩野義製薬株式会社**

大阪府中央区道修町3丁目1番8号