

スインプロイク<sup>®</sup>錠0.2mgに係る  
医薬品リスク管理計画書

塩野義製薬株式会社

スインプロイク錠®0.2mgに係る  
医薬品リスク管理計画書（RMP）の概要

|        |               |           |             |
|--------|---------------|-----------|-------------|
| 販売名    | スインプロイク錠0.2mg | 有効成分      | ナルデメジントシル酸塩 |
| 製造販売業者 | 塩野義製薬株式会社     | 薬効分類      | 872359      |
| 提出年月日  |               | 令和5年9月25日 |             |

| 1.1. 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】          |
| <a href="#">下痢</a>           | <a href="#">オピオイドの鎮痛作用の減弱</a> | <a href="#">なし</a> |
| <a href="#">オピオイド離脱症候群</a>   | <a href="#">消化管穿孔</a>         |                    |
|                              | <a href="#">心血管系事象</a>        |                    |
| 1.2. 有効性に関する検討事項             |                               |                    |
| <a href="#">使用実態下における有効性</a> |                               |                    |

↓上記に基づく安全性監視のための活動

| 2. 医薬品安全性監視計画の概要  |
|---|
| 通常の医薬品安全性監視活動   |
| <a href="#">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</a> |
| 追加の医薬品安全性監視活動   |
| <a href="#">なし</a>  |
| 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要   |
| <a href="#">なし</a>  |

↓上記に基づくリスク最小化のための活動

| 4. リスク最小化計画の概要              |
|-----------------------------|
| 通常のリスク最小化活動                 |
| <a href="#">電子添文による情報提供</a> |
| 追加のリスク最小化活動                 |
| <a href="#">なし</a>          |

各項目の内容は RMP の本文でご確認下さい。

# 医薬品リスク管理計画書

会社名：塩野義製薬株式会社

| 品目の概要  |  |      |                  |
|--------|--|------|------------------|
| 承認年月日  | 2017年3月30日                             | 薬効分類 | 872359           |
| 再審査期間  | 8年                                     | 承認番号 | 22900AMX00513000 |
| 国際誕生日  | 2017年3月23日                             |      |                  |
| 販売名    | スインプロイク錠 0.2mg                         |      |                  |
| 有効成分   | ナルデメジントシル酸塩                            |      |                  |
| 含量及び剤型 | 1錠中に、ナルデメジン 0.2 mg を含有するフィルムコーティング錠    |      |                  |
| 用法及び用量 | 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。 |      |                  |
| 効能又は効果 | オピオイド誘発性便秘症                            |      |                  |
| 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。             |      |                  |
| 備考     |  |      |                  |

| 変更の履歴   |
|---|
| 前回提出日：<br><u>2022年9月2日</u>  |
| 変更内容の概要：<br>1. <u>追加の医薬品安全性監視活動及び有効性に関する調査・試験として実施した特定使用成績調査に関する記載を削除及び更新</u> |
| 変更理由：<br>1. <u>特定使用成績調査終了及び報告書提出完了のため</u>                                     |

## 1. 医薬品リスク管理計画の概要

### 1.1 安全性検討事項

| 重要な特定されたリスク |   |
|-------------|---|
| 下痢          |   |
|             | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>国内のがん患者対象比較対照試験（V9222, V9236）の0.2mg 併合群における下痢の副作用発現率は24.5%、海外の第3相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験（V9231, V9232, V9235）の投与12週後までの0.2mg 併合群での下痢の副作用発現率は5.6%であった。これらはプラセボ併合群と比較して有意に高かった（95%信頼区間の下限が0を上回った）。また、下痢は本剤の作用機序に関連する事象であると考えられた。</p> <p>更に、国内外のいずれでも高度の下痢が認められ、国内がん患者対象試験（V9222, V9236, V9237）で重篤な副作用として下痢が0.9%（2/224例）発現した。</p> <p>以上のことから、下痢を重要な特定されたリスクとした。</p>   |
|             | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>上記医薬品安全性監視活動によって、市販後の下痢の発現状況を把握するため。</p>  |
|             | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重大な副作用」の項で「重度の下痢」を、「その他の副作用」の項で「下痢」をそれぞれ注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>下痢に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>  |
| オピオイド離脱症候群  |   |
|             | <p>重要な特定されたリスクとした理由：</p> <p>本剤の国内臨床試験において、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。海外の第3相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験（V9231, V9232, V9235）の投与12週後までの併合では、「薬剤離脱」に該当する副作用の発現頻度は、0.2 mg 併合群で0.9%（10/1163例）、プラセボ併合群で0.5%（6/1165例）で、0.2 mg 併合群、プラセボ併合群いずれにおいても頻度は低かった。本剤は末梢性<math>\mu</math>オピオイド受容体拮抗薬として薬効を発揮するが、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では、本剤が中枢に移行し、オピオイド離脱症候群を起こすおそれがある。製造販売後において血液脳関門の機能不全の疑いがない患者においてもオピオイド離脱症候群の副作用例が報告されている。製造販売後の発現状況を踏まえ、オピオイド離脱症候群を重要な特定されたリスクとした。</p> |

|  |  |
|--|--|
|  | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>上記医薬品安全性監視活動によって、市販後のオピオイド離脱症候群の発現状況を把握するため。</p>   |
|  | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <p>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「重要な基本的注意」、「過量投与」、「その他の副作用」の項で注意喚起する。また、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に対して、電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項で注意喚起する。</p> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>オピオイド離脱症候群に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p> |

| 重要な潜在的リスク     |  |
|---------------|--|
| オピオイドの鎮痛作用の減弱 |  |
|               | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内がん患者対象比較対照試験，国内及び海外非がん性慢性疼痛患者対象試験において，痛みの強さの指標である Numerical Rating Scale (NRS) スコアのベースラインからの平均変化量に，臨床的に意味のある変動はみられなかった。また，オピオイド平均投与量のベースラインからの変化量も小さかった。</p> <p>しかしながら，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では，本剤が中枢に移行し，オピオイドの鎮痛作用の減弱を起こすおそれがある。</p> <p>以上のことから，オピオイドの鎮痛作用の減弱を重要な潜在的リスクとした。</p>  |
|               | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>上記医薬品安全性監視活動によって，市販後のオピオイドの鎮痛作用の減弱の発現状況を把握するため。</p>   |
|               | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・ 通常のリスク最小化活動として，電子添文の「特定の背景を有する患者に関する注意」の項で，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に対して注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>オピオイドの鎮痛作用の減弱に関する情報を医療関係者に提供し，適正使用に関する理解を促すため。</p>   |
| 消化管穿孔         |  |
|               | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>本剤による消化管穿孔の報告はない。しかしながら，海外で末梢性<math>\mu</math>オピオイド受容体拮抗薬である methylnaltrexone bromide (Relistor<sup>®</sup>，国内未承認) が投与されたオピオイド誘発性便秘症の患者が消化管穿孔を来し死亡に至ったとの報告がある<sup>1),2)</sup>。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に下剤を投与する場合，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<sup>3)</sup>。詳細なメカニズムは不明であるが，消化管壁が脆弱な患者においては，末梢の<math>\mu</math>オピオイド受容体拮抗により消化管運動が促進し，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。</p> <p>以上のことから，消化管穿孔を重要な潜在的リスクとした。</p> |

|               |  |
|---------------|--|
|               | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>上記医薬品安全性監視活動によって、市販後の消化管穿孔の発現状況を把握するため。</p>  |
|               | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常のリスク最小化活動として、電子添文の「禁忌」、「特定の背景を有する患者に関する注意」及び「重要な基本的注意」の項で注意喚起する。</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>消化管穿孔に関する情報を医療関係者に提供し、適正使用に関する理解を促すため。</p>  |
| <p>心血管系事象</p> |  |
|               | <p>重要な潜在的リスクとした理由：</p> <p>国内のがん患者対象試験（V9222, V9236, V9237）、非がん性慢性疼痛患者対象オープンラベル試験（V9238, V9239）及び海外の第3相非がん性慢性疼痛患者対象比較対照試験（V9231, V9232, V9235）において、本剤が心血管系事象の発現を引き起こす明確なシグナルは検出されていない。また、健康成人を対象としたThorough QT/QTc試験（V9219）において、本剤0.2 mg及び1 mg投与群ともに結果は陰性であった。さらに、本剤の心血管系に対する作用を検討した非臨床試験においても、本剤は血圧、心拍数、心電図に影響を及ぼさず、不整脈も観察されていない。</p> <p>しかしながら、末梢性<math>\mu</math>オピオイド受容体拮抗薬であるAlvimopan (Entereg<sup>®</sup>, 国内未承認)の海外臨床試験において、長期投与時の心筋梗塞の発現頻度がプラセボ投与群と比較して高かったという結果が得られたことから、同薬の米国添付文書において心筋梗塞に関する警告がなされている<sup>4)</sup>。</p> <p>以上のことから、心血管系事象を重要な潜在的リスクとした。</p> |
|               | <p>医薬品安全性監視活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・通常の医薬品安全性監視活動</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>上記医薬品安全性監視活動によって、市販後の心血管系事象の発現状況を把握するため。</p>   |
|               | <p>リスク最小化活動の内容及びその選択理由：</p> <p><b>【内容】</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>・なし</li> </ul> <p><b>【選択理由】</b></p> <p>本剤と心血管系事象の因果関係は明確ではないことから、現状特記すべき注意喚起内容はないものの、今後、医薬品安全性監視活動で得られた知見に基づき、電子添文等での注意喚起の要否を検討する。</p>   |

- 1) Mackey AC, Green L, Greene P, et al. Methylnaltrexone and gastrointestinal perforation. J Pain Symptom Manage 2010; 40 (1): e1-3.
- 2) PRESCRIBING INFORMATION in the US. RELISTOR®. Revised 09/2014.
- 3) 医療用医薬品添付文書. ラキシベロン®内用液 0.75%. 2021年6月改訂.
- 4) PRESCRIBING INFORMATION in the US. ENTEREG®. Revised 08/2015.

|         |
|---------|
| 重要な不足情報 |
|---------|

|    |
|----|
| なし |
|----|

## 1.2 有効性に関する検討事項

|              |
|--------------|
| 使用実態下における有効性 |
| なし           |

## 2. 医薬品安全性監視計画の概要

|  |
|--|
| 通常 of 医薬品安全性監視活動   |
| 通常 of 医薬品安全性監視活動 of 概要<br>自発報告, 文献・学会情報及び外国措置報告等 of 収集・確認・分析に基づく安全対策 of 検討及<br>び実行 |
| 追加 of 医薬品安全性監視活動   |
| なし   |

### 3. 有効性に関する調査・試験の計画の概要

なし

#### 4. リスク最小化計画の概要

|                                |
|--------------------------------|
| 通常のリスク最小化活動                    |
| 通常のリスク最小化活動の概要：<br>電子添文による情報提供 |
| 追加のリスク最小化活動                    |
| なし                             |

## 5. 医薬品安全性監視計画、有効性に対する調査・試験の計画及びリスク最小化計画の一覧

### 5.1 医薬品安全性監視計画の一覧

| 通常の医薬品安全性監視活動                                 |                    |                        |      |                     |
|---|--------------------|------------------------|------|---------------------|
| 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 |                    |                        |      |                     |
| 追加の医薬品安全性監視活動                                 |                    |                        |      |                     |
| 追加の医薬品安全性監視活動の名称                              | 節目となる症例数<br>／目標症例数 | 節目となる<br>予定の時期         | 実施状況 | 報告書の<br>作成予定日       |
| 市販直後調査  | 該当せず               | 販売開始より6ヵ月後             | 終了   | 作成済み<br>(2018年1月提出) |
| 使用成績調査(がん患者を対象とした調査)                          | 1200例/1200例        | ・安全性定期報告時<br>・最終報告書作成時 | 終了   | 作成済み<br>(2021年6月提出) |
| 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)          | 350例/350例          | ・安全性定期報告時<br>・最終報告書作成時 | 終了   | 作成済み<br>(2023年6月提出) |

### 5.2 有効性に関する調査・試験の計画の一覧

| 有効性に関する調査・試験の名称                      | 節目となる症例数<br>／目標症例数 | 節目となる<br>予定の時期         | 実施状況 | 報告書の<br>作成予定日       |
|--------------------------------------|--------------------|------------------------|------|---------------------|
| 使用成績調査(がん患者を対象とした調査)                 | 1200例/1200例        | ・安全性定期報告時<br>・最終報告書作成時 | 終了   | 作成済み<br>(2021年6月提出) |
| 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) | 350例/350例          | ・安全性定期報告時<br>・最終報告書作成時 | 終了   | 作成済み<br>(2023年6月提出) |

### 5.3 リスク最小化計画の一覧

| 通常のリスク最小化活動    |                |      |
|----------------|----------------|------|
| 電子添文による情報提供    |                |      |
| 追加のリスク最小化活動    |                |      |
| 追加のリスク最小化活動の名称 | 節目となる<br>予定の時期 | 実施状況 |
| 市販直後調査による情報提供  | 販売開始より6ヵ月後     | 終了   |